

|  |
| --- |
| Клинические рекомендации |
| **Хронический панкреатит у взрослых** |
| МКБ 10: **K86.0/ K86.1/ K86.3** |
| Возрастная категория: **взрослые** |
| ID: **КР273** |
| Год утверждения: **2016 (пересмотр каждые 3 года)** |
| Профессиональные ассоциации: |
| * **Российская гастроэнтерологическая ассоциация** |
| Научным советом Министерства Здравоохранения Российской Федерации \_\_ \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_201\_ г. |

Оглавление

[Ключевые слова 3](#__RefHeading___doc_key_words)

[Список сокращений 4](#__RefHeading___doc_abbreviation)

[Термины и определения 6](#__RefHeading___doc_terms)

[1. Краткая информация 7](#__RefHeading___doc_1)

[2. Диагностика 12](#__RefHeading___doc_2)

[3. Лечение 25](#__RefHeading___doc_3)

[4. Реабилитация 39](#__RefHeading___doc_4)

[5. Профилактика 40](#__RefHeading___doc_5)

[6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания 41](#__RefHeading___doc_6)

[Критерии оценки качества медицинской помощи 42](#__RefHeading___doc_criteria)

[Список литературы 44](#__RefHeading___doc_bible)

[Приложение А1. Состав рабочей группы 55](#__RefHeading___doc_a1)

[Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций 56](#__RefHeading___doc_a2)

[Приложение А3. Связанные документы 57](#__RefHeading___doc_a3)

[Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента 58](#__RefHeading___doc_b)

[Приложение В. Информация для пациентов 58](#__RefHeading___doc_v)

[Приложение Г. 58](#__RefHeading___doc_g)

**Ключевые слова**

поджелудочная железа, хронический панкреатит, сахарный диабет, псевдокиста поджелудочной железы

**Список сокращений**

АИП – аутоиммунный панкреатит,

ДИ – доверительный интервал,

ГПП — главный панкреатический проток,

ИМТ – индекс массы тела,

ИПП – ингибиторы протонной помпы,

КТ – компьютерная томография,

МРТ – магнитно-резонансная томография,

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография,

МРХПГ – магнитнорезонансная панкреатохолангиография,

ПЖ — поджелудочная железа,

п/з – поле зрения,

РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация,

РКИ — рандомизированное контролируемое исследование,

СД — сахарный диабет,

УЗИ – ультразвуковое исследование,

ХП — хронический панкреатит,

ФППЖ — функциональные пробы поджелудочной железы,

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография,

ЭУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование,

ЯБ — язвенная болезнь

HBA1с – гликозилированный гемоглобин,

CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ген трансмембранного регулятора кистозного фиброза),

SPINK1 — serine protease inhibitor, Kazal type 1 (панкреатический секреторный ингибитор трипсина)

**Термины и определения**

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

**Функциональные пробы поджелудочной железы** — методы определения внешне- или внутрисекреторной функции поджелудочной железы

**Экзокринная панкреатическая недостаточность** — клинический синдром, возникающий при разрушении более 90% активной паренхимы поджелудочной железы

**1. Краткая информация**

## 1.1. Определение

**Хронический панкреатит** — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [1, 2].

## 1.2.Этиология и патогенез

Современные представления об этиологии ХП отражает классификация TIGAR-O [3], согласно которой выделяют:

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

Идиопатический

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

Наследственный

* аутосомно-доминантный
  + мутации катионического трипсиногена (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)
  + a1-антитрипсин

Аутоиммунный

* изолированный АИП
* АИП, ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита

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

Обструктивный

* стеноз сфинктера Одди
* обструкция протока (например, опухолью, периампулярными кистами двенадцатиперстной кишки)
* посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур: папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т.д.)
* pancreas divisum.

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 [4]. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и также прогрессирования ХП [5]. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют, что значение табакокурения в генезе ХП может быть даже более существенным, нежели чем алкоголя [6].

Паддингтонский алкогольный тест [8] занимает мало времени и сопоставим по чувствительности с AUDIT. Достаточно простым и удобным является опросник CAGE [9].

Курение — независимый фактор риска развития ХП [10] (Уровень убедительности рекомендаций 3 – Уровень убедительности рекомендаций C). Согласно результатам мета-анализа [5], риск развития ХП у курильщиков составил 2,8. Относительный риск ХП зависит от количества выкуриваемых сигарет – от 2,4 у лиц, выкуривающих менее 1 пачки сигарет в день, до 3, 3 у тех, кто выкуривает 1 пачку и более в день. Очевидно, что риск развития ХП повышается не только с увеличением числа выкуренных сигарет, но и с длительностью анамнеза курения. Риск развития ХП у лиц, прекративших курить, снижается – 1,4, что определяет важность прекращения курения для предотвращения прогрессирования ХП.

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

Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита [11]. У больных наследственным панкреатитом симптомы обычно возникают гораздо раньше (в возрасте до 20 лет), заболевание быстро прогрессирует, на этом фоне повышается риск развития аденокарциномы ПЖ.

У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) [12] и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1) [13]. 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 [14]. Мутация N34S определяет 10% и более случаев идиопатического ХП.

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.

АИП может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями [15]. В последние годы выделяют два типа АИП – I и II [16]. I тип АИП характеризуется манифестирующим IgG4-ассоциированным поражением ПЖ с частым вовлечением других органов-мишеней, являясь, вероятно, системным аутоиммунным заболеванием со специфически измененным иммунным ответом. Напротив, II тип АИП, скорее всего, является самостоятельным (специфическим) заболеванием ПЖ, характеризующимся гранулоцитарным эпителиальным повреждением и случайным сосуществованием с язвенным колитом [17].

Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП 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.

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 не доказанной [10].

Для ХП 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 внутридольковый фиброз не специфичен для ХП. При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ. Кальцификация также характерна для тропического и наследственного ХП.

При аутоиммунной этиологии морфологически выявляют склерозирующий панкреатит с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией; обильная (более 10 клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ лимфоцитами с двумя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз [18]. I тип АИП — панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфоцитов и IgG4-позитивных плазмацитов и тип II — с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При I типе АИП (лимфоплазмацитарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При II 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) [10].

## 1.3. Эпидемиология

Распространенность в Европе составляет 25,0-26,4 случаев на 100 тыс. населения, в России — 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения [10]. 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 [19-22]. В мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза [10]. Обычно ХП развивается в зрелом 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% [21].

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 [19, 20].

## 1.4. Кодирование по МКБ-10

**Другие болезни поджелудочной железы** (К86)

K86.0 – Хронический панкреатит алкогольной этиологии

K86.1 – Другие хронические панкреатиты

K86.3 – Ложная киста поджелудочной железы

## 1.5. Классификация [23]

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.

**2. Диагностика**

## 2.1. Жалобы и анамнез

Наиболее типичные клинические проявления ХП – боль в животе и симптомы недостаточности функции ПЖ, однако в ряде случаев клиническая картина заболевания может манифестировать клинической картиной осложнений.

Боль в животе – основной симптом ХП. 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 «безболевой панкреатит»[ 24]. Приступы боли могут рецидивировать (тип A: непродолжительные приступы боли с длительностью до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов) иногда пациенты испытывают постоянную боль (тип B: более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2-х месяцев, чаще наблюдается при алкогольном ХП) [25]. Феномен «выгорания ПЖ», в основе которого лежит прогрессирующий фиброз как следствие множественных повторных приступов панкреатита, сопровождающийся с течением времени спонтанным стиханием боли и развитием экзокринной недостаточности пока не является доказанным.

Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ, проявляющаяся клинически, возникает только при снижении функциональной активности железы 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 B12, 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 [26]. 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 [27, 28]. Такие осложнения, как макро-/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия являются столь же частыми, как и при диабете 1 типа [29]. На сегодняшний день панкреатогенный сахарный диабет в исходе развития ХП следует относить к типу 3с [28].

## 2.2. Физикальное обследование

Клинические проявления заболевания, а также выбор лечебной тактики, прогноз значительно различаются в зависимости от его стадии. Стадии ХП определены на основании проспективных наблюдательных исследований [30] (Таблица 1).

Таблица 1. Определение клинической стадии ХП с оценкой прогноза

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Стадия | Признаки | Прогноз |
| 1. | Доклиническая. Признаки ХП до данным лучевых методов диагностики | Неизвестен |
| 2. | Начальных проявлений. Боль типа «А». Повторные атаки острого панкреатита. Снижение качества жизни. Длительность: 4-7 лет | ↑ риск панкреонекроза, осложнений острого панкреатита |
| 3. | Персистирующая симптоматика. Боль типа «В». Эндо- и/или экзокринная недостаточность | Трофологическая недостаточность |
| 4. | Атрофия ПЖ. Выраженная недостаточность ПЖ. Интенсивность боли снижается, отсутствуют эпизоды острого панкреатита | Сахарный диабет, трофологическая недостаточность. Повышен риск рака ПЖ |

I стадия ХП характеризуется отсутствием клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют характерные для ХП изменения данных КТ или ЭРХПГ. Прогноз на данной стадии неизвестен, поскольку зависит от выраженности обнаруженных изменений, возраста пациента, этиологии болезни, продолжения воздействия триггерного фактора (курения, например) и многих других факторов. Стадия II - начальных проявлений, которые характеризуются частыми эпизодами обострения ХП, которые могут быть ошибочно расценены как острый панкреатит. 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. На III стадии типична персистирующая симптоматика ХП, прежде всего — абдоминальная боль. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли, ярко проявляются признаки экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности. Стадия IV характеризуется атрофией ПЖ, развитием экзокринной и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похуданием и сахарным диабетом. У многих больных снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения ХП и рак ПЖ.

Следует отметить, что вопрос о стадиях ХП достаточно дискуссионный, в первую очередь ввиду того, что стадийность построена на модели ХП токсической этиологии. Напротив, течение АИП будет подчиняться иным законам. Кроме того, последовательное развитие стадий ХП прослеживается не у всех пациентов. В ряде случаев, уже при первичной диагностике, выявляются осложнения и признаки панкреатической недостаточности.

## 2.3. Лабораторная диагностика

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 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, 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

### 2.3.1 Исследование экзокринной функции поджелудочной железы

Классические зондовые методы определения объема панкреатического сока, определения концентрации в нем ферментов и бикарбонатов имеют крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие инвазивности, высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов (до настоящего времени препараты не зарегистрированы для медицинского применения в РФ), трудоемкости и плохой переносимости пациентами. По данным этих методов невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП. В целом, прямые методы могут применяться только в рамках клинических исследований в высокоспециализированных клиниках. В отдельных сложных случаях методика применима для дифференциальной диагностики стеатореи.

Совершенствование методики ЭУЗИ со стимуляцией секретином позволяет помимо осмотра протоков ПЖ осуществлять повременную эвакуацию дуоденального содержимого после введения секретина, воспроизводя, таким образом, классический секретиновый тест с помощью эндоскопии. Проблемой метода является небольшой накопленный опыт и отсутствие валидации, что отражается отсутствием этого метода во всех национальных зарубежных рекомендациях по диагностике панкреатической недостаточности на сегодняшний день. В России главным ограничением к его использованию является отсутствие зарегистрированного секретина.

Непрямые ФППЖ косвенно оценивают нарушение внешнесекреторной функции ПЖ, 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 микроскопией капелек 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 разработан еще 1949 году, он чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях [10]. Тест проводится на фоне соблюдения в течение 5 дней диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 часов. В норме коэффициент абсорбции жира составляет не менее 92% [31].

Определение активности эластазы-1 в кале. Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность по сравнению с другими ферментами ПЖ при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Наибольшие преимущества имеет определение эластазы в кале иммуноферментным методом (с помощью моноклональных антител): данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Исследование неинвазиновное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при лёгкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и низкую специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ [32]. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

Диагностическая точность определения эластазы в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным (низким значениям эластазы) за счет разведения фермента; аналогичная ситуация, только с другим механизмом, может отмечаться при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке за счет бактериального гидролиза эластазы. Поэтому, более надежно уточнять степень экзокринной панкреатической недостаточности следует после купирования/минимизации основных проявлений экзокринной панкреатической недостаточности (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными полиферментными препаратами.

Снижение содержания эластаза в кале свидетельствует о первичной экзокринной недостаточности ПЖ (0–100 мкг/г – тяжелая; 101–200 – средняя или легкая), что является показанием для пожизненной, чаще всего для т.н. высокодозной заместительной ферментной терапии. Определять уровень эластазы в динамике практически не имеет смысла, т.к. количество оставшихся, функционально готовых клеток ПЖ к секреции не может увеличиться.

Дыхательный тест. Дыхательный тест заключается в пероральном приеме 13C-меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый 13CO2 определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых тестах, этот анализ имеет вариабельную чувствительность и специфичность, зависящую от большого числа факторов, в связи с чем мы можем наблюдать противоречивые результаты исследований последних лет. Следует признать, что совершенствование и унификация данной методики, использование стандартной валидированной аппаратуры, строгое соблюдение методологии теста в совокупности открывают широкие перспективы к его повсеместному использованию [31]. Отсутствие разрешенного к применению на территории России субстрата (13С-смешанные триглицериды) делает невозможным.

### 2.3.2 Исследование эндокринной функции поджелудочной железы

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина (HBA1с), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной [27]. Международный экспертный комитет рекомендовал использовать HBA1с (при уровне ≥6, 5%), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета [33].

### 2.3.3 Оценка нутритивного статуса

Клиническая оценка нутритивного статуса должна проводиться всем больным ХП при поступлении в стационар, а также при амбулаторном обращении для оценки тяжести течения ХП и прогнозирования риска развития осложнений и неблагоприятных исходов. Оценка базируется на расчете индекса массы тела (ИМТ), констатации факта потери веса и ее выраженности, наличии косвенных признаков трофологической недостаточности при общем осмотре больного – признаки анемии, трофические расстройства кожи, признаки квашиоркора и т.п. [34, 35].

Поскольку у 90% и более больных ХП с наличием различных маркеров трофологической недостаточности имеется редукция массы тела [34], то практикующему врачу необходимо знать, что даже у больных ХП с нормальным или повышенным ИМТ часто развивается трофологическая недостаточность, а редукция массы тела является наиболее значимым потенциальным маркером риска развития трофологической недостаточности.

* Маркеры нарушения нутритивного статуса у больных ХП рекомендуется использовать в качестве самостоятельного показания для назначения заместительной терапии пищеварительными ферментами, нутритивной поддержки, а также для контроля эффективности терапии

**Уровень достоверности доказательств — 3. Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии:** Своевременная коррекция нутритивного статуса существенно улучшают прогноз, способствуют сокращению сроков госпитализации и уменьшению прямых затрат на *лечение*, что необходимо учитывать практикующим врачам в своей рутинной практике [34, 35].

* У больных ХП рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) [27, 36]

**Уровень достоверности доказательств — 4. Уровень убедительности рекомендаций С**.

**Комментарии:** Остеопороз является доказанным осложнением ХП, возникающим в результате панкреатогенной мальабсорбции [37].

## 2.4. Инструментальная диагностика

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

***Обзорная рентгенография брюшной полости*** позволяет выявить только выраженную кальцификацию в проекции ПЖ. Данный метод является устаревшим, имеющим скорее историческое значение. Согласно результатам ранее проведенных исследований обзорная рентгенография в 30–40% случаев позволяла выявить кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Формально, такая находка ранее исключала необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза хронического панкреатита [38]. При этом, следует помнить, что кальциноз ПЖ чаще всего встречается при алкогольном, наследственном ХП и редко — при идиопатическом панкреатите [10]. Более того, кальцификация характерна и для рака ПЖ, что в сочетании с низкой чувствительностью не позволяет рекомендовать данную методику как конкурентоспособную и имеющую 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 метода первичного скрининга в пользу диагноза ХП следует отнести следующие признаки:

- псевдокисты,

- кальцификация и вирсунголитиаз,

- выраженная дилатация ГПП в сочетании с уплотнением стенок ГПП,

- признаки осложнений ХП – псевдокисты, расширение общего желчного протока, воротной, селезеночной вены.

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

* Трансабдоминальное УЗИ рекомендуется только для подтверждения диагноза тяжелого ХП с выраженными структурными изменениями

**Уровень достоверности доказательств — 4 – Уровень убедительности рекомендаций C**.

**Комментарии**: УЗИ имеет невысокую чувствительность и специфичность при диагностике ХП. Даже в специально спланированных исследованиях с высоким уровнем специалистов и используемого оборудованиями, отсутствия ограничений в длительности процедуры, стандартизированным подходом к исследованию и высокой межисследовательской согласованностью, чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ не превышают 70-80%, что является определенно недостаточным для диагностики ХП [39]. Экстраполируя результаты научных исследований на рутинное здравоохранение, чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике ХП может оказаться существенно ниже за счет низкой воспроизводимости, поскольку в значительной степени результаты исследования зависят от того, кто и на каком аппарате это исследование выполняет.

* Трансабдоминальное УЗИ рекомендуется 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

**Уровень достоверности доказательств 2b – Уровень убедительности рекомендаций В**.

**Комментарии**: Трансабдоминальное УЗИ способно подтвердить диагноз ХП на поздней стадии, выявить кальцификацию ПЖ и внутрипротоковые кальциевые конкременты (в случае, если их размер превышает 5 мм), псевдокисты, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, атрофию паренхимы ПЖ [27, 36]. Благодаря высокой чувствительности к жидкостным образованиям УЗИ является методом выбора для наблюдения за пациентами с псевдокистами ПЖ.

* Отсутствие признаков ХП при трансабдоминальном УЗИ не исключает диагноз ХП

**Уровень достоверности доказательств 1b – Уровень убедительности рекомендаций А**.

**Комментарии**: трансабдоминальное УЗИ не способно выявить ХП на ранних стадиях [40], 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 хронический панкреатит.

***Компьютерная томография***. МСКТ в настоящее время является методикой выбора для первичной диагностики ХП. Для эффективного использования всех возможностей МСКТ, надежной диагностики отека, некроза, опухолей ПЖ большое значение строгое соблюдение панкреатического протокола. Снижение интенсивности сигнала характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие. МСКТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза ПЖ (отсутствие накопления контрастного вещества) (Таблица 2).

Таблица 2. Изменения ПЖ при ХП по данным лучевых методов диагностики

| Показатель | Изменения |
| --- | --- |
| Размер органа | Обычно — увеличение части или всего органа, редко — уменьшение размеров ПЖ. |
| Плотность ткани | Как правило, повышена, носит негомогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией. |
| Контур | Неровный |
| Проток железы | Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока > 5 мм) |
| Желчные протоки | Расширены при увеличении головки ПЖ |
| 12-ти перстная кишка | Сдавлена при увеличении головки ПЖ |
| Селезеночная вена | Иногда тромбирована, в ряде случаев с увеличением селезенки |
| Другие признаки | Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки |

При обострении ХП КТ с внутривенным контрастированием способна подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить осложнения, также как и при остром панкреатите [41].

* МСКТ рекомендуется как метод выбора для диагностики ХП, включая выявление панкреонекроза.

**Уровень достоверности доказательств 3 – Уровень убедительности рекомендаций С**.

**Комментарии**: МСКТ значимо превосходит по диагностической ценности трансабдоминальное УЗИ и более доступна в России сегодня относительно других методов – ЭУЗИ и магнитно-резонансной панкреатикохолангиографии (МРПХГ) с секретином. Чувствительность метода при диагностике ХП составляет 75–90% специфичность — 85-90% [27].

* МСКТ рекомендуется как наиболее эффективный метод определения локализации конкрементов и внутрипротоковых камней ПЖ, а также для дифференциальной диагностики ХП и опухолей ПЖ при их размере более 5 мм. Отсутствие изменений ПЖ при МСКТ не означает отсутствие ХП на ранней стадии, однако, подобная вероятность существенно ниже относительно применения трансабдоминального УЗИ.

**Уровень достоверности доказательств 2b – Уровень убедительности рекомендаций В**.

**Комментарии**: Данными МСКТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены [42]. КТ может выявить признаки, указывающие на вероятный ХП: неоднородность структуры, нечеткость контуров и увеличение размеров ПЖ [43].

* При отрицательных результатах МСКТ у больного с рецидивирующей абдоминальной болью рекомендуется проведение ЭУЗИ

**Уровень достоверности доказательств 2b – Уровень убедительности рекомендаций В**.

**Комментарии**: ЭУЗИ сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм). ЭУЗИ – минимально инвазивный метод визуализации, использующийся и с лечебной целью [36].

Rosemont включают в себя: 4 признака, отражающих состояние паренхимы органа (Приложение Г2) [44]: гиперэхогенные очаги, гиперэхогенные тяжи, гипоэхогенные участки, кисты и 5 протоковых критериев: дилатация ГПП, расширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока, наличие конкрементов.

Выделяют 4 группы признаков по достоверности диагноза ХП: определенный, предположительный, неопределенный и норма. Критерии на настоящее время еще не валидизированы, но их появление должно повысить надежность исследования. Использование эластографии и/или контрастирования в ходе ЭУЗИ может повышать чувствительность метода в диагностике ХП и дифференциальной диагностике с опухолями [45].

Дифференциальная диагностика между воспалительным и злокачественным образованием, а также раннее выявление злокачественного образования у пациентов с диагностированным ХП остается трудной задачей для всех методов визуализации, однако методом, дающим наиболее точную характеристику тканей, является ЭУЗИ с тонкоигольной пункционной биопсией [46].

* ЭУЗИ оекомендуется как наиболее информативный метод в диагностике раннего ХП (ХП минимальных изменений), особенно при использовании стимуляции секретином, контрастирования и эластографии ПЖ, однако этот метод требует высокой квалификации специалиста и строго стандартизированного подхода

**Уровень достоверности доказательств 2a – Уровень убедительности рекомендаций В**.

**Комментарии**: ЭУЗИ, а также МРПХГ с секретиновым тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях ХП, а также протоковых аномалий [36, 47].

***МРТ и МРПХГ***. Данными МРТ исследования, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. Поскольку при МРХПГ боковые ветви визуализируются только в 10–25% случаев [48], данный вид исследования без стимуляции секретином имеет ограниченное диагностическое значение у пациентов с ХП на ранних стадиях (на сегодняшний день секретин не производится на территории Российской федерации и не лицензирован для импорта).

Рекомендации

* МРПХГ и ЭУЗИ со стимуляцией секретином рекомендуются как лучшие методы визуализации для диагностики изменения паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП. Динамическая МРПХГ с секретиновым тестом рекомендуется как основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва ПЖ.

**Уровень достоверности доказательств 2a – Уровень убедительности рекомендаций B.**

**Комментарии**: Комбинация МРТ и МРХПГ с стимуляцией секретином является наиболее точным методом верификации панкреатита минимальных изменений. Использование контрастирования (гадолиний) существенно повышает чувствительность метода при дифференциальной диагностике ХП и опухолей ПЖ. При выполнении МРПХГ можно определить с высокой точностью заполненные жидкостью структуры: ГПП и псевдокисты [49, 50].

* Проведение МРТ без контрастирования и МРХПГ без стимуляции секретином не имеет преимуществ в диагностике ХП по сравнению с МСКТ

**Уровень достоверности доказательств — 2a. Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии**: МРХПГ без стимуляции не обладает чувствительностью и специфичностью сопоставимой с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатикографией (ЭРХПГ), и поэтому не имеет решающего значения при оценке состояния протоков ПЖ [48].

* МРХПГ и ЭУЗИ рекомендуются как наиболее точные методы диагностики аномалий развития ПЖ у пациентов с ХП

**Уровень достоверности доказательств 3 - Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии**: МРХПГ с использованием секретина, имеет очень высокую чувствительность [49], и может быть ценной у небольшой группы пациентов, с начальными стадиями протоковых изменений при ХП, предопухолевыми состояниями (PanIN, внутрипротоковая папиллярная опухоль) и аденокарциномой ПЖ.

***Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (ЭРХПГ).*** ЭРХПГ ***—*** инвазивная процедура с риском осложнений, позволяет выявить изменения структуры протоков, псевдокисты, достоверно установить диагноз ХП. ЭРХПГ дает возможность обнаружить изменения ГПП и его ветвей (нерегулярное расширение протоков — «цепь озер»). Она может быть наиболее ценной при отсутствии ЭУЗИ или сомнительных результатах МРХПГ. Критерии оценки тяжести ХП по Кембриджской классификации приведены в таблицах 6 и 7.

## 2.5 Тактика ведения больного ХП для врача общей практики и гастроэнтеролога

Тактика ведения больного ХП базируется на нескольких важных составляющих:

1.         Определение диагноза ХП (т.е. подтверждение или исключение ХП, вызывающее трудности на ранних стадиях болезни);

2.         Попытка определения этиологии ХП (поскольку этиотропное воздействие наиболее эффективно);

3.         Определение стадии ХП (что определяет выбор лечебной тактики и влияет на прогноз);

4.         Диагностика панкреатической недостаточности (является основой для выбора схемы заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии, доз препаратов или признание необходимости хирургического *лечения*);

5.         Разработка плана *лечения* (в ряде случаев коллегиальное решение с хирургами, эндоскопистами, эндокринологами);

6.         Определение прогноза с учетом исходной ситуации и выбранной врачебной тактики.

Диагноз «определенного ХП»( Алгоритм 1) устанавливается с использованием высокоинформативных лучевых методов по морфологическим признакам в сочетании с клиническими проявлениями (при недостаточной информативности УЗИ - как минимум МСКТ). В том случае, если ни УЗИ, ни МСКТ не дают подтверждения диагноза, пациент может наблюдаться и лечиться с предположительным диагнозом ХП. Итак, если диагноз ХП убедительно доказан, на первом этапе осуществляется попытка этиотропного (наиболее эффективного) воздействия. В первую очередь это касается этиологических форм, требующих своевременного и специфического воздействия – при АИП – кортикостероиды, при обструкции - хирургическая или эндоскопическая декомпрессия и т.д. При наличии экзокринной недостаточности ПЖ целесообразно определение ее вида – первичная (со снижением эластазы-1 при соблюдении условий забора) или вторичная (с нормальным уровнем эластазы), что определит длительность заместительной ферментной терапии. Длительность курса ММСП или микротаблеток панкреатина\*\* при вторичной панкреатической недостаточности определяется сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин недостаточности (например, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке). При рецидиве стеатореи после отмены или уменьшения дозы панкреатина\*\* несмотря на нормальные значения эластазы-1 кала также необходима пожизненная заместительная ферментная терапия. Пациенту с низкими значениями эластазы-1 кала при отсутствии условия для ложноположительного результата показана пожизненная заместительная ферментная терапия. При наличии упорного течения боли, резистентной к комбинированной фармакотерапии с использованием препаратов панкреатина\*\*, анальгетиков, прегабалина в течение 3-х месяцев, целесообразно коллегиальное обсуждение пациента совместно с хирургами и эндоскопистами на предмет эндоскопического или хирургического *лечения*. При назначении наркотических анальгетиков развивается высокий риск зависимости, что диктует в более сжатые сроки принимать решение о возможной необходимости эндоскопического и/или хирургического *лечения*.

При невозможности по разным причинам адекватной морфологической верификации ХП, а также тем фактом, что наиболее распространенным методом оценки состояния паренхимы ПЖ в России сегодня является УЗИ, у некоторых больных диагноз «хронический панкреатит» является вероятным или возможным в зависимости от данных анамнеза и клинической картины (Алгоритм 2). Аналогичная ситуация складывается при недостаточности данных МСКТ, а в ряде случаев даже ЭУЗИ в постановке диагноза ХП (неопределенный, возможный ХП, или клиническое подозрение на ХП). В связи с неуверенностью в диагнозе, верификация АИП малореальна, в связи с чем эта форма «выпадает» из перечня этиологических форм, на которые можно целенаправленно воздействовать. При наличии / подозрении на экзокринную недостаточность ПЖ также целесообразно определение ее вида – первичная (со снижением эластазы-1) или вторичная (с нормальным уровнем эластазы), что определит длительность заместительной ферментной терапии и позволит нам с большей уверенностью утверждать о наличии ХП (комбинация малоубедительных лучевых критериев и панкреатической недостаточности). Курс приема панкреатина\*\* при вторичной панкреатической недостаточности также определяется сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин недостаточности (например, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке). В связи с отсутствием уверенности в «панкреатическом» типе диабета выбор гипогликемического средства решать совместно с эндокринологом. При отсутствии эффекта консервативных методик, направленных на купирование боли, в отличие от ситуации с «определенным ХП» до консультации хирурга целесообразно в первую очередь уточнение диагноза ХП с использованием достоверных методов оценки морфологии ПЖ (ЭУЗИ, МСКТ, МРХПГ).

* Диагноз ХП рекомендуется устанавливать на основании достоверных морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев. МСКТ, а также МРПХГ и ЭУЗИ рекомендуются как методы выбора для верификации диагноза ХП

**Уровень достоверности доказательств 3 – Уровень убедительности рекомендаций С**.

**Комментарии**: В отдельных случаях играет роль и ЭРХПГ. Для верификации диагноза может потребоваться выполнение одного или всех наиболее точных методов, включая динамические исследования через 6-12 месяцев при недостаточном соответствии обнаруживаемых признаков диагнозу ХП.

* Эластазный тест (определение активности эластазы-1 в кале с помощью моноклональных антител) рекомендуется использовать для диагностики ХП при неопределенных результатах методов визуализации, когда экзокринная панкреатическая недостаточность будет служить косвенным признаком ХП.

**Уровень достоверности доказательств 2b – Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии**: Метод количественного определения содержания жира в кале применяется только в рамках клинических исследований, в рутинной клинической практике его применение не уместно. По данным многих ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП, данные исследования показаны для дифференциальной диагностики синдромов мальдигестии/мальабсорбции.

* Для диагностике эндокринной недостаточности рекомендуется определение концентрации гликозилированного гемоглобина (HBA1C)

**Уровень достоверности доказательств 4 – Уровень убедительности рекомендаций С**.

**Комментарии**: Преимущество HBA1с заключаются в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови [27, 33].

* Пациентам с ХП рекомендовано оценивать состояние нутритивного статуса с использованием клинических и биохимических методов

**Уровень достоверности доказательств 3 – Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии**: Лабораторная оценка нутритивного статуса является для большинства Российских клиник общедоступной и показательной даже при использовании сочетания простых тестов – определение общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина. Расширение спектра биохимических маркеров трофологической недостаточности до определения концентраций ретинол-связывающего белка, витамина B12, фолиевой кислоты, трансферрина, магния, цинка позволяет детально оценить пищевой статус у больного ХП [51].

**3. Лечение**

## 3.1 Консервативное лечение

Консервативное *лечение* пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развитий осложнений, при этом выделяют 6 главных задач [27]:

1.         прекращение употребления алкоголя и отказ от курения вне зависимости от предполагаемой этиологии заболевания, суточных доз алкоголя и количества выкуриваемых сигарет в сутки, стажа употребления алкоголя 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 ПЖ, длительном анамнезе доказанного ХП, возрасте старше 60 лет.

### 3.1.1 Изменение поведения (модификация образа жизни)

* Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты тяжелых осложнений и смертности

**Уровень достоверности доказательств — 2b. Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии**: в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания [6, 36, 52-56]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от употребления алкоголя [53]. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли [25, 53, 54, 57-60]. Тем не менее, отказ от употребления алкоголя не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения употребления алкоголя необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по алкогольной зависимости с последующим наблюдения психологом [27].

В целом, очень сложно выделить роль курения при злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фактора, влияющего на течение ХП, поскольку курение часто сопутствует злоупотреблению алкоголя [6, 56, 61]. Кроме того, воздержание от употребления алкоголя часто не связано с отказом от курения [36].

* Для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП рекомендуется отказ от курения

**Уровень достоверности доказательств — 3. Уровень убедительности рекомендаций C**.

**Комментарии**: Независимо от особенностей течения ХП, пациентам рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [60, 62].

**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 [34, 35, 63].

* В тяжелых случаях, когда тяжелая стеаторея, несмотря на использование адекватной заместительной терапии, вызывает сильный дискомфорт, приводит к социальной дезадаптации, рекомендуется диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки

**Уровень достоверности доказательств — 5. Уровень убедительности рекомендаций D**.

**Комментарии**: Интервенционные исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с недостаточностью ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500 - 3000 калорий, потребление 1,0 – 1,5 г/кг/сутки белков [63]. Купирование стеатореи достигается не за счет ограничения приема жира (что необходимо для нормального всасывания жирорастворимых витаминов), а посредством назначения ферментной заместительной терапии в адекватной дозе.

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД, профилактики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Прием пищевых волокон часто ограничен у пациентов с ХП на основании убеждения в том, что в эксперименте волокна адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым, влияя на их действие [64]. Однако подобное представление основывается на косвенных данных (например, триолеиновые дыхательные пробы, на результаты которых может влиять замедленная эвакуация желудочного содержимого под действием волокон) [65].

* Среднецепочечные триглицериды в качестве пищевой добавки не показаны пациентам с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ

**Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций B.**

**Комментарии**: В настоящее время не получено убедительных доказательств их эффективности среднецепочечных триглицеридов. Кроме того, малоприятный вкус и высокая стоимость снижают приверженность к *лечению*. Имеются данные, что для их нормального переваривания и всасывания также необходимо назначение ферментных препаратов [66].

* Больным с декомпенсированной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет), рекомендуется скрининг на предмет выявления дефицита жирорастворимых витаминов, а при необходимости показано их парентеральное введение [36]

**Уровень достоверности доказательств — 1b – Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии**: У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [67]. При этом, клинические проявления гиповитаминозов проявляются редко [37, 68]. У больных ХП может развиваться недостаточность витамина B12, вследствие нарушения расщепления комплекса витамина B12 с гаптокоррином (фактор Кастла) протеазами ПЖ. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем также есть риск развития тиаминовой (витамин B1), рибофлавиновой (витамин В2) и пиридоксиновой (витамин B6) недостаточности. В случае выявления недостаточности уровня витаминов в сыворотке крови следует проводить заместительную витаминотерапию [51].

* Больным ХП рекомендуется диета, не отличающаяся по составу и количеству от рациона здорового человека

**Уровень достоверности доказательств — 4 – Уровень убедительности рекомендаций С**.

**Комментарии**: Рекомендуется дробный прием пищи: небольшими порциями 5-6 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания [69]. Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боли и диспепсические симптомы. Степень ограничения жиров при экзокринной панкреатической недостаточности зависит от тяжести стеатореи, в большинстве случаев жиры не ограничиваются, особенно нерафинированные растительные.

### 3.1.2 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 клинико-инструментальное обследование подтверждает подобные находки и обоснована их связь с наличием упорной абдоминальной боли, на первом этапе *лечения* необходимо использовать эндоскопические и хирургические методы *лечения*. Как правило, подобные случаи обсуждаются коллегиально врачами разных специальностей для выработки наиболее оптимальной этапности в рамках комбинированного (комплексного) *лечения*.

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопического или хирургического *лечения*, должно проводиться последовательное консервативное *лечение*. Начальная терапия заключается в назначении полноценного питания с ограничением раздражающих и экстрактивных компонентов, полном исключении курения и употребления алкоголя.

* При интенсивной боли рекомендуется периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков: парацетамол 1000 мг × 3 р/день, при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу (800 мг/сут). Длительность постоянной терапии парацетамолом – не более 3-х месяцев с контролем состояния больного, биохимических показателей крови.

**Уровень достоверности доказательств — 4. Уровень убедительности рекомендаций C**.

**Комментарии**: За 3 месяца боль должна прекратиться или беспокоить существенно реже, когда будет возможен прием парацетамола по требованию (Алгоритм 3). В том случае, если имеется постпрандиальное усиление боли, анальгетики следует принимать за 30 минут до приема пищи для минимизации усиления боли после приема пищи [27, 36]. Если у пациента нет зависимости боли от приема пищи анальгетики следует принимать после еды для уменьшения риска повреждения слизистой оболочки желудка.

* Для уменьшения проявлений сопутствующей депрессии, уменьшения выраженности болей и потенцирования эффект анальгетиков рекомендуется назначение антидепрессанты [70].

(**Уровень достоверности доказательств — 2b. Уровень убедительности рекомендаций B**).

**Комментарии**: Данные препараты могут изменять чувствительность центральной нервной ткани и висцеральных нервов, роль которой предполагается в развитии боли при ХП [71]. Трициклические антидепрессанты в связи с потенциальной кардиотоксичностью и холинолитическими эффектами имеют широкий профиль нежелательных явлений. Поскольку анальгетические эффекты антидепрессантов являются класс-специфичными эффектами, как альтернативу, можно рассматривать препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако в настоящее время отсутствуют РКИ, показывающие их эффективность.

* Для купированию упорной панкреатической боли рекомендуется прегабалин, применяемый и при лечении нейропатической боли

**Уровень достоверности доказательств — 1b – Уровень убедительности рекомендаций А**

**Комментарии**: Препарат обладает анальгетическим и противотревожным действием, что может быть дополнительным положительным эффектом для некоторых больных. [72, 73].

Зарегистрированный в России таблетированный панкреатин\*\*, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет свидетельств эффективности, т.к. не апробирован ни в одном плацебо-контролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и микротаблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, для купирования панкреатической боли. Для сравнения, в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено снижение боли по сравнению с плацебо. При этом, следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих кислотную продукцию (H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы (ИПП)), вероятно, способных влиять на выраженность панкреатической боли [74] и повышать эффективность панкреатина\*\*.

Опубликовано большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения только микротаблетированного или минимикросферического панкреатина\*\* в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [1, 75, 76], а также перекрестное исследование, показывающее преимущества минимикросфер панкреатина\*\* над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [77]. 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\*\*.

* Ферментная терапия при ХП у пациентов с доминирующей болью в животе рекомендуется при отсутствии дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [71, 78]

**Уровень достоверности доказательств — 3. Уровень убедительности рекомендаций C**.

**Комментарии**: В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [24, 27, 79, 80] о пробной терапии высокими дозами ферментов ПЖ длительностью 6 недель (в форме таблеток без защитной оболочки) [24, 26] ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке в России. При этом, доказательств эффективности подобной терапии в контролируемых исследованиях получено недостаточно [81], главным образом за счет противоречивости результатов [82], отчасти обусловленных коротким периодом наблюдения. Рандомизированные исследования последних лет свидетельствуют о достоверном уменьшении абдоминальной боли у больных, принимающие минимикросферы панкреатина\*\* (ММСП) в суточной дозе более 240 тыс. ед. липазы в течение 1 [83] и 50 недель [84].

Доказана эффективность октреотида для угнетения секреции ПЖ, однако в настоящее время его не рекомендуют для *лечения* хронической боли [26] ввиду неоднозначности имеющихся данных и невозможности длительного применения (высокая стоимость, частые побочные явления).

* Назначение антиоксидантов рекомендуется для профилактики приступов боли при ХП

**Уровень достоверности доказательств — 1a – Уровень убедительности рекомендаций А**.

**Комментарии**: Опубликовано несколько РКИ и один мета-анализ, продемонстрировавших эффективность перорального назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения приступов боли [85-87]. Добавление антиоксидантов к комплексной терапии приводит к сокращению числа дней, когда пациенты испытывают боль и снижению потребности в анальгетиках.

При неэффективности консервативной терапии в течение 3 месяцев или наличии эффекта от назначения опиатных анальгетиков (ввиду высоко риска зависимости – в течение 2-х недель) показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли с использованием методик эндоскопического (блокады, стентирование и др.) или хирургического *лечения* [88].

### 3.1.3 Лечение экзокринной недостаточности ПЖ

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [26]. Хирургическое вмешательство (резекция) на ПЖ также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности ПЖ [89, 90] и 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 возможности пациенту принимать, переваривать и усваивать нормальное количество основных пищевых веществ и микроэлементов. 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) [91],

- перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ с нарушением нормального пассажа пищи (классическая панкреатодуоденальная резекция, латеральная панкреатикоеюностомия с петлей, выключенной по Ру);

- состояние после любых хирургических вмешательств на ПЖ с признаками внешнесекреторной недостаточности.

* Назначение заместительная терапия ферментами ПЖ рекомендуется пациентам с ХП и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, поскольку она улучшает переваривание и всасывание жиров

**Уровень достоверности доказательств — 1a – Уровень убедительности рекомендаций A**.

**Комментарии**:         Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментов ПЖ на основании клинических данных [36, 92].

* Заместительная терапия панкреатическими ферментами рекомендуется для нормализации нутритивного статуса (уровня жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина), в т.ч. и у больных без явной стеатореи [31, 89], для предотвращения остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D [37, 68]

Уровень достоверности доказательств — 2a – Уровень убедительности рекомендаций В;

**Комментарии**: 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 13С-смешанными триглицеридами (в исследованиях и рутинной практике) [31]. Оба метода в России пока недоступны. В то же время не менее эффективно и более доступно использовать ИМТ и лабораторные показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, витамина B12, трансферрина, магния, цинка, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) [34, 35].

* Заместительная терапия панкреатическими ферментами рекомендуется для повышения качества жизни больных ХП

**Уровень достоверности доказательств — 3 – Уровень убедительности рекомендаций С;**

**Комментарии**: установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателями качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом [76, 93-95].

* При проведении заместительной ферментной терапии рекомендуется принимать препараты панкреатина\*\* во время или сразу после еды [96]

**Уровень достоверности доказательств — 2b – Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии**: Назначение в среднем 40–50 тыс. МЕ липазы на основной прием пищи и 20 тыс. МЕ приводит к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП [31].

При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП [97], инвазии простейших, целиакию.

•          Рекомендуется дробный прием пищи с высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии.

**Уровень достоверности доказательств — 3 – Уровень убедительности рекомендаций С**.

•          Для лечения мальабсорбции рекомендуется использовать капсулированный панкреатин\*\* в форме микротаблеток и минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

**Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций A**.

**Комментарии**: 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 [98]. 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 [89, 99].

•          Рекомендуемая минимальная доза для начального лечения составляет 25–40 тыс. МЕ единиц липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. МЕ липазы – на промежуточный прием пищи.

**Уровень достоверности доказательств — 1b – Уровень убедительности рекомендаций A**.

**Комментарии**: На прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определенно влияет выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина\*\* содержание липазы, протеазы и амилазы не одинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. МЕ липазы на основной прием пищи и 10 - 25 тыс. МЕ липазы на промежуточный прием [27, 36] .

•          Рекомендуется определять начальную эффективность лечения по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов; однако любые сомнения в эффективности заместительной терапии следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии

**Уровень достоверности доказательств — 2а – Уровень убедительности рекомендаций В**.

**Комментарии**: В качестве критериев оценки эффективности ферментов ПЖ часто используют клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспепсических симптомов [36]. В то же время у многих больных нормализация стула происходит при дозах ферментов, которые недостаточны для нормализации переваривания жира.

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

**Уровень достоверности доказательств — 4. Уровень убедительности рекомендаций С**.

**Комментарии**: 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 липазы – на промежуточный), следует удвоить дозы микротаблеток или минимикросфер панкреатина\*\* или назначать препараты, подавляющие кислотную продукцию желудка [98] для улучшения эмульгации жира [74, 89, 100]. Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах (напр.: омепразол\*\* по 20 мг х 2 р/сут). Имеются отдельные небольшие исследования, демонстрирующие эффективность подобной тактики у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью [100-102].

•          При тяжелой панкреатической недостаточности после перенесенного панкреонекроза, у больных кальцифицирующим панкреатитом, у пациентов со значительно сниженной эластазой-1 кала (менее 200 мкг/г) рекомендуется пожизненная заместительная терапия в подобранной дозе.

**Уровень достоверности доказательств — 1a – Уровень убедительности рекомендаций A**) .

**Комментарии**: При доказанном ХП с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи [36, 91].

### 3.1.4 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 [36]..

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.

* При лечении СД на фоне ХП рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови для предотвращения осложнений, избегая развития гипогликемии

**Уровень достоверности доказательств — 2а – Уровень убедительности рекомендаций В**.

**Комментарии**: При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли [27, 33]. Большинству пациентов с панкреатогенным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина [28].

## 3.2 Хирургическое лечение

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.

При неосложненном течении заболевания инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры, конкременты), воспалительных изменений паренхимы или выполнение невролиза.

Решение на проведение 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 случае отсутствия адекватного купирования боли в течение 3 мес. при последовательном применении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, терапия ММСП или микротаблетками панкреатина\*\*, антиоксидантами, ненаркотическими анальгетики и трамадолом, антидепрессантами, прегабалином), при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности [27].

### 3.2.1 Хирургическое лечение: показания и методы

Показания к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП включают в себя [36]:

***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) [25, 55].

* У больных с верифицированным ХП с нарушением трудоспособности, вызванным интенсивной некупирующейся болью в животе; отсутствием эффекта от консервативного лечения в течение 3 мес. и риском зависимости от обезболивающих и/или психотропных препаратов; осложнениями ХП, требующие хирургического вмешательства (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.) и подозрением на рак ПЖ рекомендуется решить вопрос о выполнении хирургического вмешательства.

**Уровень достоверности доказательств — 1а. Уровень убедительности рекомендаций А**.

**Комментарии**: В семи рандомизированных исследованиях [7, 58, 103-107] после выполнения резекций ПЖ в общей сложности у 302 пациентов было зарегистрировано достоверное уменьшение боли, что подтверждается результатами двух недавних мета-анализов [108, 109] . У пациентов с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (> 7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обязательна, однако она может проводится для профилактики прогрессирования внешнесекреторной и эндокринной недостаточности [36]. При невозможности исключения рака показана резекция для получения материала для гистологического исследования. Несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз [110].

***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 [44]. 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) [111].

Обструкция общего желчного протока встречается приблизительно у 6% пациентов с клиническими проявлениями ХП. Она может быть эффективно устранена проведением гепатоеюностоми. 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%) [112]. 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 [113].

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) [114], 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.

РКИ 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 [36].

## 3.3 Эндоскопическое лечение

* Эндоскопическое лечение не рекомендуется при бессимптомном расширении ГПП.

**Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций A**.

**Комментарии**: Исследования по оценке влияния эндоскопических методов *лечения* на эндокринную и внешнесекреторную функцию ПЖ у таких пациентов отсутствуют [36].

* Эндоскопическое лечение рекомендуется у пациентов с болью и дилатацией ГПП

**Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций А**

**Комментарии**: Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического *лечения* у пациентов с болью и дилатацией ГПП [115, 116].

* У больных ХП с внутрипротоковыми камнями поджелудочной железы рекомендуется выполнение экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии в сочетании с эндоскопическим лечением.

**Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций А**

**Комментарии**: Это касается также сочетания эндоскопического *лечения* с литотрипсией при панкреатолитиазе [36], что обеспечивает улучшение качества жизни у 70% пациентов в период 5-9 мес, снижение частоты госпитализаций по поводу интенсивной абдоминальной боли и уменьшение потребности в анальгетиках [117]. Для улучшении дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных процедур, таких как сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, установка стента.

При рецидиве боли повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность [118]. 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* [104].

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 [118]. 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 [119].

* Эндоскопическое лечение рекомендуется в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита у пациентов с ХП.

**Уровень достоверности доказательств — 3 – Уровень убедительности рекомендаций С**.

**Комментарии**: Кратковременность нахождения стента в холедохе определяется частыми осложнениями – окклюзией, миграцией стентов, нагноительными и септическими состояниями [36]. Разрешение стеноза холедоха в проспективных исследованиях отмечалось не более, чем у 10% пациентов [120]. 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 [113, 121].

* Эндоскопическое лечение показано при псевдокистах ПЖ с наличием клинических проявлений, а также при осложненных негеморрагических псевдокистах

**Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций А**.

**Комментарии**: *Лечение* бессимптомных и неосложненных псевдокист не показано, независимо от их размера [122]. Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического *лечения*, поскольку имеет лучший профиль польза/риск, будучи менее инвазивным методом, обеспечивающим дренирование аналогичной эффективности [36].

**4. Реабилитация**

* Для снижения частоты рецидивов ХП и смертность больным ХП рекомендуется полный отказ от употребления алкоголя

**Уровень достоверности доказательств — 2b – Уровень убедительности рекомендаций B**.

**Комментарии**: Прекращение приема алкоголя способствует уменьшению выраженности симптомов, в первую очередь — купирование боли и замедляет прогрессирование экзокринной панкреатической недостаточности [25, 57, 123].

* Отказ от курения рекомендуется для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП

**Уровень достоверности доказательств — 3 – Уровень убедительности рекомендаций C**.

**Комментарии**: В любом случае, пациентам с ХП рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [60].

Пациент с сохранной экзокринной функцией ПЖ после стихания обострения ХП должен получать препараты панкреатических ферментов в суточной дозе 100–150 тыс. липолитических ед. в сутки в течение 3–6 мес. Развитие экзокринной панкреатической недостаточности требует пожизненного проведения заместительной ферментной терапии, часто — с добавлением ИПП (напр.: омепразол\*\* от 10 до 40 мг × 2 р/сут) для повышения ее эффективности.

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) [124].

**5. Профилактика**

Профилактика ХП базируется на экстраполяции данных когортных эпидемиологических исследований, согласно результатам которых можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения (категорический запрет у лиц с перенесенным острым панкреатитом или установленным диагнозом ХП) может быть фактором, снижающим риск прогрессии ХП. У лиц с симптомной желчнокаменной болезнью, атаками хронического калькулезного холецистита и билиарного панкреатита путем профилактики последующих приступов панкреатита можно считать своевременную холецистэктомию.

Эмпирические рекомендации о диетической профилактике, необходимости отказа практически от всего, включая кофе, шоколад, жиров 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 (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия, сочетанное действие пищевых факторов, этанола и компонентов табачного дыма и т.п. В тоже время, надо помнить об обратной стороне медали, когда некоторые высококомплаентные больные скрупулезно соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных атак 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, эмпирический многолетний опыт в первую очередь с целью профилактики обострений ХП можно рекомендовать следующие мероприятия по модификации образа жизни с целью профилактики ХП:

✧ дробное питание (4-5 раз в день, равномерными порциями с одинаковым распределением жирсодержащих 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 активности (для стабилизации веса со стремлением к идеальной массе тела с поправкой на возраст).

Для эффективной первичной профилактики ХП можно надеяться на состоятельность идеи о тотальном диспансерном наблюдении населения с целью своевременного выявления патологии желчевыводящих путей, гиперлипидемии, стигматов скрытого злоупотребления алкоголем и т.п. Однако до сих пор ни в одной из стран мира такая идея не нашла практического применения, поскольку за ее реализацией стоят большие материальные затраты. Ответ о целесообразности такой тактики могут дать фармакоэкономические исследования, однако ожидать их инициацию с учетом пусть и растущей, но сравнительно невысокой частоты ХП в популяции следует пока признать малореальной.

**6. Дополнительная информация, влияющая на течение и исход заболевания**

### Осложнения

Одним из частых осложнений ХП является формирование псевдокист. Как правило, они образуются на месте некроза ткани вследствие разрушения протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза ткани и последующего скопление секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с ХП [122]. Кисты могут быть самых разных размеров, бессимптомными или проявляются сдавлением соседних органов, вызывая боли в верхней половине живота. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при остром панкреатите [122]; у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7% случаев, а персистирование без клинических проявлений в 23% [52]. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет <10% [122].

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 ПЖ [59, 125]. Риск развития рака ПЖ на фоне ХП увеличивается по мере длительности анамнеза ХП, с возрастом пациента, а также у лиц у лиц с семейным анамнезом ХП и пациентов с тропическим панкреатитом.

Следствием прогрессирующего фиброза ПЖ и панкреатической мальдигестии, не контролируемой заместительной ферментной терапией, является синдром мальабсорбции с развитием дефицита микронутриентов. Поэтому признаки дефицита незаменимых макро- и микронутриентов также относят к осложнениям ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [37, 51]. Пациенты с ХП в первую очередь подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) и витамина B12. Остеопороз является установленным осложнением ХП [51].

**Критерии оценки качества медицинской помощи**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| №№ | Критерии качества | Уровень достоверности доказательств | Уровень убедительности рекомендаций |
| 1.          %% 6 | Выполнено определение уровня эластазы-1 в кале методом ИФА для определения показаний к заместительной ферментной терапии у пациентов с первичной или вторичной экзокринной панкреатической недостаточностью | 2b | B |
| 2. | Выполнена оценка трофологического статуса по лабораторным показателям у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью любого происхождения | 3 | B |
| 3. | Выполнена оценка экзокринной функции ПЖ с помощью эластазного теста - Активность эластазы-1 в кале установлена | 2b | B |
| 4. | Выполнена КТ с внутривенным контрастированием для верификации диагноза «хронический панкреатит» при первичной диагностике заболевания (Исследование выполнено по панкреатическому протоколу с фиксацией на твердый носитель и описанием всех 4 фаз контрастирования) | 3 | C |
| 5. | Выполнена МРТ/МРХПГ у больных с хроническим панкреатитом и впервые выявленным кистозным образованием поджелудочной железы | 2a | B |
| 6. | Выполнено эндоскопическое ультразвуковое исследование панкреатобилиарной зоны при подозрении на обструктивную этиологию панкреатита (клинические или лучевые признаки панкреатической или билиарной гипертензии, эндоскопические признаки изменений со стороны большого дуоденального сосочка) | 2a | B |
| 7. | Выполнено определение активности амилазы крови /диастазы мочи при обострении панкреатита не менее 2 раз в динамике в течение одной госпитализации | 2a | B |
| 8. | Выполнено определение уровня CA-19-9 в сыворотке крови | 2b | B |
| 9. | Выполнено определение уровня IgG4 в сыворотке крови при подозрении на аутоиммунную этиологию хронического панкреатита (диффузное или очаговое увеличение поджелудочной железы по данным КТ или МРТ) | 2b | B |
|  | Верификация диагноза «хронический панкреатит»- Диагноз верифицирован в течение 3 недель (выполнено КТ или эндоскопическое УЗИ с оценкой тяжести изменений по Кембриджской классификации) | 2b | B |
|  | Выполнено определение активности амилазы крови /диастазы мочи при обострении панкреатита - Выполнено в первые сутки после госпитализации пациента | 2b | С |
|  | Форма препаратов панкреатина\*\* для заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы - капсулы | 1b | A |
|  | При проведении заместительной терапии назначение панкреатина\*\* в капсулах в дозе от 25 тыс. липолитических ед. на прием пищи кратностью не менее 5 раз/сут. | 1b | A |
|  | Назначение ингибиторов протонной помпы | 4 | C |
|  | Контроль эффективности заместительной терапии по клиническим показателям трофологического статуса через 6 мес от начала заместительной терапии | 2a | B |
|  | Купирование абдоминальной боли достигнуто | 2a | B |
|  | Трофологический статус стабилизирован или улучшился. | 2a | B |

**Список литературы**

1. Ивашкин В. Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. ‒ 1993. № 1. ‒ C. 6-12.

2. Clain J. E., Pearson R. K. Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? // Surg Clin North Am. ‒ 1999. ‒ T. 79, № 4. ‒ C. 829-45.

3. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments // Gastroenterology. ‒ 2001. ‒ T. 120, № 3. ‒ C. 682-707.

4. Григорьева И. Н., Никитенко Т. М., Ямлиханова А. Ю., Максимов В. Н., Мироненко Т. В., Воевода М. И. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. ‒ 2009. № 3. ‒ C. 42-47.

5. Andriulli A., Botteri E., Almasio P. L., Vantini I., Uomo G., Maisonneuve P., ad hoc Committee of the Italian Association for the Study of the P. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis // Pancreas. ‒ 2010. ‒ T. 39, № 8. ‒ C. 1205-10.

6. Cote G. A., Yadav D., Slivka A., Hawes R. H., Anderson M. A., Burton F. R., Brand R. E., Banks P. A., Lewis M. D., Disario J. A., Gardner T. B., Gelrud A., Amann S. T., Baillie J., Money M. E., O"Connell M., Whitcomb D. C., Sherman S., North American Pancreatitis Study G. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis // Clin Gastroenterol Hepatol. ‒ 2011. ‒ T. 9, № 3. ‒ C. 266-73; quiz e27.

7. Farkas G., Leindler L., Daroczi M., Farkas G., Jr. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // Langenbecks Arch Surg. ‒ 2006. ‒ T. 391, № 4. ‒ C. 338-42.

8. Patton R., Hilton C., Crawford M. J., Touquet R. The Paddington Alcohol Test: a short report // Alcohol Alcohol. ‒ 2004. ‒ T. 39, № 3. ‒ C. 266-8.

9. Mayfield D., McLeod G., Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument // Am J Psychiatry. ‒ 1974. ‒ T. 131, № 10. ‒ C. 1121-3.

10. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах. / Маев И. В., Кучерявый Ю. А. ‒ Москва: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. ‒ 976 с.

11. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A., Furey W., Sossenheimer M. J., Ulrich C. D., Martin S. P., Gates L. K., Jr., Amann S. T., Toskes P. P., Liddle R., McGrath K., Uomo G., Post J. C., Ehrlich G. D. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // Nat Genet. ‒ 1996. ‒ T. 14, № 2. ‒ C. 141-5.

12. Sharer N., Schwarz M., Malone G., Howarth A., Painter J., Super M., Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // N Engl J Med. ‒ 1998. ‒ T. 339, № 10. ‒ C. 645-52.

13. Ohmuraya M., Yamamura K. Roles of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) in pancreatic diseases // Exp Anim. ‒ 2011. ‒ T. 60, № 5. ‒ C. 433-44.

14. Кучерявый Ю. А., Петрова Н. В., Тибилова З. Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. ‒ 2011. № 7. ‒ C. 7-12.

15. Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. ‒ 2010. № 6. ‒ C. 3-10.

16. А.В. О. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении // Доказат. гастроэнтерол. ‒ 2013. № 1. ‒ C. 22-27.

17. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system // J Gastroenterol. ‒ 2013. ‒ T. 48, № 3. ‒ C. 303-14.

18. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для системы последипломного образования врачей по специальности гастроэнтерология. / Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С.: М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011.

19. DiMagno M. J., DiMagno E. P. Chronic pancreatitis // Curr Opin Gastroenterol. ‒ 2010. ‒ T. 26, № 5. ‒ C. 490-8.

20. Jupp J., Fine D., Johnson C. D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis // Best Pract Res Clin Gastroenterol. ‒ 2010. ‒ T. 24, № 3. ‒ C. 219-31.

21. Shimizu K., Shiratori K. [Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms] // Nihon Naika Gakkai Zasshi. ‒ 2010. ‒ T. 99, № 1. ‒ C. 36-40.

22. Spanier B. W., Dijkgraaf M. G., Bruno M. J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update // Best Pract Res Clin Gastroenterol. ‒ 2008. ‒ T. 22, № 1. ‒ C. 45-63.

23. Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов Г. Г., Ивлев А. С., Селезнев Ю. К., Никитин В. Г. О классификации хронического панкреатита // Клиническая медицина. ‒ 1990. ‒ T. 68, № 10. ‒ C. 96-9.

24. Warshaw A. L., Banks P. A., Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // Gastroenterology. ‒ 1998. ‒ T. 115, № 3. ‒ C. 765-76.

25. Ammann R. W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // Gastroenterology. ‒ 1999. ‒ T. 116, № 5. ‒ C. 1132-40.

26. Ahmed S. A., Wray C., Rilo H. L., Choe K. A., Gelrud A., Howington J. A., Lowy A. M., Matthews J. B. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // Curr Probl Surg. ‒ 2006. ‒ T. 43, № 3. ‒ C. 127-238.

27. Bornman P. C., Botha J. F., Ramos J. M., Smith M. D., Van der Merwe S., Watermeyer G. A., Ziady C. C. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // S Afr Med J. ‒ 2010. ‒ T. 100, № 12 Pt 2. ‒ C. 845-60.

28. Cui Y., Andersen D. K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management // Pancreatology. ‒ 2011. ‒ T. 11, № 3. ‒ C. 279-94.

29. Malka D., Hammel P., Maire F., Rufat P., Madeira I., Pessione F., Levy P., Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis // Gut. ‒ 2002. ‒ T. 51, № 6. ‒ C. 849-52.

30. Lankisch P. G. Natural course of chronic pancreatitis // Pancreatology. ‒ 2001. ‒ T. 1, № 1. ‒ C. 3-14.

31. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // Clin Gastroenterol Hepatol. ‒ 2007. ‒ T. 5, № 4. ‒ C. 484-8.

32. Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P., Migliori M., Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis // Dig Dis Sci. ‒ 1999. ‒ T. 44, № 1. ‒ C. 210-3.

33. Olson D. E., Rhee M. K., Herrick K., Ziemer D. C., Twombly J. G., Phillips L. S. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria // Diabetes Care. ‒ 2010. ‒ T. 33, № 10. ‒ C. 2184-9.

34. Кучерявый Ю. А., Маев И. В., Москалева А. Б., Сайдуллаева М. Г., Цуканов В. В., Джаватханова Р. Т., Смирнов А. В., Устинова Н. Н. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита //. ‒ 2012. № 2. ‒ C. 100-104.

35. Кучерявый Ю. А., Москалева А. Б., Свиридова А. В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. ‒ 2012. № 7. ‒ C. 10-16.

36. Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R., Uomo G., Andriulli A., Balzano G., Benini L., Calculli L., Campra D., Capurso G., Cavestro G. M., De Angelis C., Ghezzo L., Manfredi R., Malesci A., Mariani A., Mutignani M., Ventrucci M., Zamboni G., Amodio A., Vantini I., Italian Association for the Study of the P., Bassi C., Delle Fave G., Capurso I. V., Magarini F., Albarello L., Alfieri S., Anti M., Arcidiacono P., Baiocchi L., Berretti D., Boraschi P., Buscarini E., Carroccio A., Celebrano M. R., Casadei R., Chilovi F., Conigliaro R., Dall"Oglio L., De Boni M., De Pretis G., Di Priolo S., Di Sebastiano P. L., Doglietto G. B., Filauro M., Frieri G., Fuini A., Loriga P., Macarri G., Manes G., Massucco P., Milani S., Pasquali C., Pederzoli P., Pietrangeli M., Rocca R., Russello D., Siquini W., Traina M., Veneroni L., Zilli M. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // Dig Liver Dis. ‒ 2010. ‒ T. 42 Suppl 6. ‒ C. S381-406.

37. Haaber A. B., Rosenfalck A. M., Hansen B., Hilsted J., Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency // Int J Pancreatol. ‒ 2000. ‒ T. 27, № 1. ‒ C. 21-7.

38. James O., Agnew J. E., Bouchier I. A. Chronic pancreatitis in England: a changing picture? // Br Med J. ‒ 1974. ‒ T. 2, № 5909. ‒ C. 34-8.

39. Badea R., Diaconu B. Contribution of ultrasound to the diagnosis of chronic pancreatitis and to evaluating its main complications // Rom J Gastroenterol. ‒ 2005. ‒ T. 14, № 2. ‒ C. 183-9.

40. Kalra M. K., Maher M. M., Sahani D. V., Digmurthy S., Saini S. Current status of imaging in pancreatic diseases // J Comput Assist Tomogr. ‒ 2002. ‒ T. 26, № 5. ‒ C. 661-75.

41. Kim D. H., Pickhardt P. J. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis // Surg Clin North Am. ‒ 2007. ‒ T. 87, № 6. ‒ C. 1341-58, viii.

42. Lankisch P. G. Diagnosis of chronic pancreatitis // Lancet. ‒ 1998. ‒ T. 351, № 9102. ‒ C. 599-600.

43. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. / Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколина И. А.: ЛитТерра, 2012.

44. Catalano M. F., Sahai A., Levy M., Romagnuolo J., Wiersema M., Brugge W., Freeman M., Yamao K., Canto M., Hernandez L. V. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification // Gastrointest Endosc. ‒ 2009. ‒ T. 69, № 7. ‒ C. 1251-61.

45. Iglesias-Garcia J., Dominguez-Munoz J. E., Castineira-Alvarino M., Luaces-Regueira M., Larino-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis // Endoscopy. ‒ 2013. ‒ T. 45, № 10. ‒ C. 781-8.

46. Morris-Stiff G., Webster P., Frost B., Lewis W. G., Puntis M. C., Roberts S. A. Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic // JOP. ‒ 2009. ‒ T. 10, № 3. ‒ C. 280-3.

47. Mortele K. J., Rocha T. C., Streeter J. L., Taylor A. J. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies // Radiographics. ‒ 2006. ‒ T. 26, № 3. ‒ C. 715-31.

48. Yamaguchi K., Chijiwa K., Shimizu S., Yokohata K., Morisaki T., Tanaka M. Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiopancreatography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases // Am J Surg. ‒ 1998. ‒ T. 175, № 3. ‒ C. 203-8.

49. Kinney T. P., Punjabi G., Freeman M. Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease of the pancreas // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. ‒ 2007. ‒ T. 4, № 3. ‒ C. 148-59.

50. Matos C., Metens T., Deviere J., Nicaise N., Braude P., Van Yperen G., Cremer M., Struyven J. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation // Radiology. ‒ 1997. ‒ T. 203, № 2. ‒ C. 435-41.

51. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J. E., Luaces-Regueira M., Castineiras-Alvarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatology. ‒ 2012. ‒ T. 12, № 4. ‒ C. 305-10.

52. Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P., Zins M., Hammel P., Vilgrain V., Sauvanet A., Belghiti J., Bernades P. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis // Gut. ‒ 1997. ‒ T. 41, № 6. ‒ C. 821-5.

53. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis // Gastroenterology. ‒ 1988. ‒ T. 95, № 4. ‒ C. 1063-8.

54. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis // Dig Dis Sci. ‒ 1989. ‒ T. 34, № 1. ‒ C. 33-8.

55. Lankisch P. G., Seidensticker F., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis // Pancreas. ‒ 1995. ‒ T. 10, № 4. ‒ C. 338-41.

56. Nakamura Y., Kobayashi Y., Ishikawa A., Maruyama K., Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics // J Gastroenterol. ‒ 2004. ‒ T. 39, № 9. ‒ C. 879-87.

57. Ammann R. W., Heitz P. U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // Gastroenterology. ‒ 1996. ‒ T. 111, № 1. ‒ C. 224-31.

58. Cahen D. L., Gouma D. J., Nio Y., Rauws E. A., Boermeester M. A., Busch O. R., Stoker J., Lameris J. S., Dijkgraaf M. G., Huibregtse K., Bruno M. J. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis // N Engl J Med. ‒ 2007. ‒ T. 356, № 7. ‒ C. 676-84.

59. Thuluvath P. J., Imperio D., Nair S., Cameron J. L. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality // J Clin Gastroenterol. ‒ 2003. ‒ T. 36, № 2. ‒ C. 159-65.

60. Witt H., Apte M. V., Keim V., Wilson J. S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy // Gastroenterology. ‒ 2007. ‒ T. 132, № 4. ‒ C. 1557-73.

61. Rothenbacher D., Low M., Hardt P. D., Klor H. U., Ziegler H., Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study // Scand J Gastroenterol. ‒ 2005. ‒ T. 40, № 6. ‒ C. 697-704.

62. Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Mullhaupt B., Cavallini G., Lankisch P. G., Andersen J. R., Dimagno E. P., Andren-Sandberg A., Domellof L., Frulloni L., Ammann R. W. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // Gut. ‒ 2005. ‒ T. 54, № 4. ‒ C. 510-4.

63. Scolapio J. S., Malhi-Chowla N., Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis // Gastroenterol Clin North Am. ‒ 1999. ‒ T. 28, № 3. ‒ C. 695-707.

64. Sommer H., Kasper H. Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat // Hepatogastroenterology. ‒ 1984. ‒ T. 31, № 4. ‒ C. 176-9.

65. Dutta S. K., Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes // Am J Clin Nutr. ‒ 1985. ‒ T. 41, № 3. ‒ C. 517-25.

66. Singh S., Midha S., Singh N., Joshi Y. K., Garg P. K. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial // Clin Gastroenterol Hepatol. ‒ 2008. ‒ T. 6, № 3. ‒ C. 353-9.

67. Dutta S. K., Bustin M. P., Russell R. M., Costa B. S. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency // Ann Intern Med. ‒ 1982. ‒ T. 97, № 4. ‒ C. 549-52.

68. Moran C. E., Sosa E. G., Martinez S. M., Geldern P., Messina D., Russo A., Boerr L., Bai J. C. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea // Am J Gastroenterol. ‒ 1997. ‒ T. 92, № 5. ‒ C. 867-71.

69. Ивашкин В. Т., Шевченко В. П. Питание при болезнях органов пищеварения // Военно-медицинский журнал. ‒ 2006. ‒ T. 327, № 1. ‒ C. 54.

70. Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом // Consilium-Medicum. ‒ 2000. ‒ T. 2, № 7. ‒ C. 18-23.

71. Lieb J. G., 2nd, Forsmark C. E. Review article: pain and chronic pancreatitis // Aliment Pharmacol Ther. ‒ 2009. ‒ T. 29, № 7. ‒ C. 706-19.

72. Bouwense S. A., Olesen S. S., Drewes A. M., Poley J. W., van Goor H., Wilder-Smith O. H. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial // PLoS One. ‒ 2012. ‒ T. 7, № 8. ‒ C. e42096.

73. Olesen S. S., Bouwense S. A., Wilder-Smith O. H., van Goor H., Drewes A. M. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial // Gastroenterology. ‒ 2011. ‒ T. 141, № 2. ‒ C. 536-43.

74. Кучерявый Ю. А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. ‒ 2004. № 2. ‒ C. 78-83.

75. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Цодиков Г. В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами // Фарматека. ‒ 2008. № 13. ‒ C. 103-108.

76. Маев И. В., Свиридова А. В., Кучерявый Ю. А. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы // Фарматека. ‒ 2011. № 2. ‒ C. 32-39.

77. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Свиридова А. В., Самсонов А. А., Оганесян Т. С., Казюлин А. Н., Вьючнова Е. С., Трошина И. В., Черемушкин С. В., Гончаренко А. Ю. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. ‒ 2010. № 6. ‒ C. 29-37.

78. Охлобыстин А. В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клинические перспективы гастроэнтерологии. ‒ 2001. № 2. ‒ C. -38.

79. Pancreas Study Group C. S. o. G. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005) // Chin J Dig Dis. ‒ 2005. ‒ T. 6, № 4. ‒ C. 198-201.

80. Tandon R. K., Sato N., Garg P. K., Consensus Study G. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report // J Gastroenterol Hepatol. ‒ 2002. ‒ T. 17, № 4. ‒ C. 508-18.

81. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P. A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis // Am J Gastroenterol. ‒ 1997. ‒ T. 92, № 11. ‒ C. 2032-5.

82. Шифрин О. С., Ивашкин В. Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. ‒ 2009. № 3. ‒ C. 3-8.

83. Whitcomb D. C., Lehman G. A., Vasileva G., Malecka-Panas E., Gubergrits N., Shen Y., Sander-Struckmeier S., Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial // Am J Gastroenterol. ‒ 2010. ‒ T. 105, № 10. ‒ C. 2276-86.

84. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J. S., Bapaye A., Kini D., Kalla M., Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // Pancreatology. ‒ 2013. ‒ T. 13, № 2. ‒ C. 133-9.

85. Bhardwaj P., Garg P. K., Maulik S. K., Saraya A., Tandon R. K., Acharya S. K. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis // Gastroenterology. ‒ 2009. ‒ T. 136, № 1. ‒ C. 149-159 e2.

86. Cai G. H., Huang J., Zhao Y., Chen J., Wu H. H., Dong Y. L., Smith H. S., Li Y. Q., Wang W., Wu S. X. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis // Pain Physician. ‒ 2013. ‒ T. 16, № 6. ‒ C. 521-32.

87. Uden S., Schofield D., Miller P. F., Day J. P., Bottiglier T., Braganza J. M. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial // Aliment Pharmacol Ther. ‒ 1992. ‒ T. 6, № 2. ‒ C. 229-40.

88. Ивашкин В. Т., Охлобыстин А. В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. ‒ 2001. № 5. ‒ C. 15-19.

89. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // Curr Gastroenterol Rep. ‒ 2007. ‒ T. 9, № 2. ‒ C. 116-22.

90. Matsumoto J., Traverso L. W. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase // J Gastrointest Surg. ‒ 2006. ‒ T. 10, № 9. ‒ C. 1225-9.

91. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis // Am J Gastroenterol. ‒ 2004. ‒ T. 99, № 7. ‒ C. 1350-4.

92. Waljee A. K., Dimagno M. J., Wu B. U., Schoenfeld P. S., Conwell D. L. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis // Aliment Pharmacol Ther. ‒ 2009. ‒ T. 29, № 3. ‒ C. 235-46.

93. Буклис Э. Р., Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. ‒ 2006. ‒ T. 16, № 6. ‒ C. 79-86.

94. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С., Трошина И. В., Москалева А. Б., Устинова Н. Н., Куликовская Н. С. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью // Фарматека. ‒ 2010. № 15. ‒ C. 98-104.

95. Czako L., Takacs T., Hegyi P., Pronai L., Tulassay Z., Lakner L., Dobronte Z., Boda K., Lonovics J. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // Can J Gastroenterol. ‒ 2003. ‒ T. 17, № 10. ‒ C. 597-603.

96. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // Aliment Pharmacol Ther. ‒ 2005. ‒ T. 21, № 8. ‒ C. 993-1000.

97. Mancilla A. C., Madrid S. A., Hurtado H. C., Orellana B. C., Pena Z. M., Tobar A. E., Berger F. Z. [Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis] // Rev Med Chil. ‒ 2008. ‒ T. 136, № 8. ‒ C. 976-80.

98. Krishnamurty D. M., Rabiee A., Jagannath S. B., Andersen D. K. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis // Ther Clin Risk Manag. ‒ 2009. ‒ T. 5, № 3. ‒ C. 507-20.

99. Halm U., Loser C., Lohr M., Katschinski M., Mossner J. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency // Aliment Pharmacol Ther. ‒ 1999. ‒ T. 13, № 7. ‒ C. 951-7.

100. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. ‒ 2006. ‒ T. 55, № 7. ‒ C. 1056-7.

101. Кучерявый Ю. А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. ‒ 2005. № 6. ‒ C. 35-41.

102. Damborg F., Damborg S. B., Schaffalitzky de Muckadell O. B. [Does intake of gastric acid pump inhibitor affect the evaluation of the Lundh test?] // Ugeskr Laeger. ‒ 2002. ‒ T. 164, № 35. ‒ C. 4070-3.

103. Buchler M. W., Friess H., Muller M. W., Wheatley A. M., Beger H. G. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis // Am J Surg. ‒ 1995. ‒ T. 169, № 1. ‒ C. 65-9; discussion 69-70.

104. Dite P., Ruzicka M., Zboril V., Novotny I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis // Endoscopy. ‒ 2003. ‒ T. 35, № 7. ‒ C. 553-8.

105. Izbicki J. R., Bloechle C., Knoefel W. T., Kuechler T., Binmoeller K. F., Soehendra N., Broelsch C. E. [Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study] // Chirurg. ‒ 1997. ‒ T. 68, № 4. ‒ C. 369-77.

106. Izbicki J. R., Bloechle C., Broering D. C., Knoefel W. T., Kuechler T., Broelsch C. E. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // Ann Surg. ‒ 1998. ‒ T. 228, № 6. ‒ C. 771-9.

107. Klempa I., Spatny M., Menzel J., Baca I., Nustede R., Stockmann F., Arnold W. [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple"s operation] // Chirurg. ‒ 1995. ‒ T. 66, № 4. ‒ C. 350-9.

108. Lu W. P., Shi Q., Zhang W. Z., Cai S. W., Jiang K., Dong J. H. A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy // Chin Med J (Engl). ‒ 2013. ‒ T. 126, № 1. ‒ C. 147-53.

109. Yin Z., Sun J., Yin D., Wang J. Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis // Arch Surg. ‒ 2012. ‒ T. 147, № 10. ‒ C. 961-8.

110. Sakorafas G. H., Sarr M. G. Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis // Dig Liver Dis. ‒ 2003. ‒ T. 35, № 7. ‒ C. 482-5.

111. Nealon W. H., Walser E. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis // Ann Surg. ‒ 2003. ‒ T. 237, № 5. ‒ C. 614-20; discussion 620-2.

112. Arslanlar S., Jain R. Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery // Curr Treat Options Gastroenterol. ‒ 2007. ‒ T. 10, № 5. ‒ C. 369-75.

113. Catalano M. F., Linder J. D., George S., Alcocer E., Geenen J. E. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents // Gastrointest Endosc. ‒ 2004. ‒ T. 60, № 6. ‒ C. 945-52.

114. Vijungco J. D., Prinz R. A. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis // World J Surg. ‒ 2003. ‒ T. 27, № 11. ‒ C. 1258-70.

115. Dumonceau J. M., Deviere J., Le Moine O., Delhaye M., Vandermeeren A., Baize M., Van Gansbeke D., Cremer M. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results // Gastrointest Endosc. ‒ 1996. ‒ T. 43, № 6. ‒ C. 547-55.

116. Gabbrielli A., Pandolfi M., Mutignani M., Spada C., Perri V., Petruzziello L., Costamagna G. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct // Gastrointest Endosc. ‒ 2005. ‒ T. 61, № 4. ‒ C. 576-81.

117. Delhaye M., Arvanitakis M., Verset G., Cremer M., Deviere J. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis // Clin Gastroenterol Hepatol. ‒ 2004. ‒ T. 2, № 12. ‒ C. 1096-106.

118. Ponchon T., Bory R. M., Hedelius F., Roubein L. D., Paliard P., Napoleon B., Chavaillon A. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol // Gastrointest Endosc. ‒ 1995. ‒ T. 42, № 5. ‒ C. 452-6.

119. Costamagna G., Bulajic M., Tringali A., Pandolfi M., Gabbrielli A., Spada C., Petruzziello L., Familiari P., Mutignani M. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results // Endoscopy. ‒ 2006. ‒ T. 38, № 3. ‒ C. 254-9.

120. Kahl S., Zimmermann S., Genz I., Glasbrenner B., Pross M., Schulz H. U., Mc Namara D., Schmidt U., Malfertheiner P. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study // Am J Gastroenterol. ‒ 2003. ‒ T. 98, № 11. ‒ C. 2448-53.

121. Pozsar J., Sahin P., Laszlo F., Forro G., Topa L. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents // J Clin Gastroenterol. ‒ 2004. ‒ T. 38, № 2. ‒ C. 118-23.

122. Yeo C. J., Bastidas J. A., Lynch-Nyhan A., Fishman E. K., Zinner M. J., Cameron J. L. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography // Surg Gynecol Obstet. ‒ 1990. ‒ T. 170, № 5. ‒ C. 411-7.

123. Ammann R. W., Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis // Gut. ‒ 1994. ‒ T. 35, № 4. ‒ C. 552-6.

124. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G., Andersen J. R., DiMagno E. P., Andren-Sandberg A., Domellof L., Di Francesco V., et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group // Am J Gastroenterol. ‒ 1994. ‒ T. 89, № 9. ‒ C. 1467-71.

125. Kamisawa T., Tu Y., Egawa N., Nakajima H., Tsuruta K., Okamoto A. The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis // Hepatogastroenterology. ‒ 2007. ‒ T. 54, № 77. ‒ C. 1579-81.

**Приложение А1. Состав рабочей группы**

Алексеенко Сергей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Дальневосточного государственного медицинского университета (ДВГМУ), руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги (ДВЖД), г. Хабаровск. Главный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, главный гастроэнтеролог Хабаровского края.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, дважды лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники в 2007 г., в области образования – в 2013 г., заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, Президент Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Маев Игорь Вениаминович—доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Осипенко Марина Федоровна —доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» . Конфликт интересов отсутствует.

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Стоматологического факультета Уральского государственного медицинского университета (УГМУ), руководитель гастроэнтерологического центра Клиники "Уральская", г. Екатеринбург. Главный гастроэнтеролог Уральского федерального округа (УФО). Конфликт интересов отсутствует.

Чикунова Марина Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии Стоматологического факультета Уральского государственного медицинского университета (УГМУ), врач терапевт Центра семейной медицины, г. Екатеринбург. Конфликт интересов отсутствует.

Шептулин Аркадий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

**Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ЯБ, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом ее диагностики и лечения.

«Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1.         Гастроэнтерологи

2.         Терапевты

3.         Врачи общей практики (семейная медицина)

Для исследований, посвященных диагностике и лечению ХП решено приводить уровни достоверности доказательств (Уровень убедительности рекомендаций ) и степень надежности рекомендаций (Уровень убедительности рекомендаций ) (Таблицы 1 и 2). Наиболее высокий уровень доказательности (уровень 1а) в консервативном лечении ХП представлен только сегментом применения препаратов панкреатина\*\* [55] и антиоксидантных витамино-минеральных комплексов в купировании панкреатической боли [58]. Прочие имеющиеся мета-анализы посвящены риску остеопороза у больных ХП [76], роли прекращения курения в улучшении прогноза ХП [49], а также анализу хирургических [115, 160] методов лечения ХП.

Таблица 3. Уровни достоверности доказательств согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины.

| **Уровень убедительности рекомендаций** | **Тип данных** |
| --- | --- |
| 1а | Мета-анализ РКИ |
| 1b | Не менее одного РКИ |
| 2а | Не менее одного хорошо выполненного контролируемого исследования без рандомизации |
| 2b | Не менее одного методически правильно выполненного квазиэкспериментального исследования |
| 3 | Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль» |
| 4 | Заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета |

Таблица 4. Степени убедительности рекомендаций согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

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

Благодаря использованию методов лучевой диагностики и разработок молекулярной биологии были описаны специфические формы ХП, такие как - аутоиммунный панкреатит (АИП) [14, 23, 32, 39, 103], парадуоденальный панкреатит [100, 134] и панкреатит, связанный с мутациями генов [16, 21, 84, 108, 141, 155]. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо международные соглашения об их определении и/или лечении, за исключением АИП, чему посвящены отдельные крупные публикации [31, 143]. По этим причинам детальные положения относительно данных специфических форм заболевания в данных рекомендациях не рассматривались.

Обновление клинических рекомендаций – 1 раз в 3 года.

**Приложение А3. Связанные документы**

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля”

**Приложение Б. Алгоритмы ведения пациента**

Алгоритм 1. Тактика ведения пациента с доказанным диагнозом "хронический панкреатит"

Алгоритм 2. Тактика ведения пациента с вероятным диагнозом "хронический панкреатит"

Алгоритм 3. Тактика обследования и лечения больного хроническим панкреатитом с доминирующей абдоминальной болью

**Приложение В. Информация для пациентов**

При подозрении на панкреатит необходимо всестороннее обследование с целью установления точного диагноза (в первые два-три года заболевания многие лабораторные и инструментальные показатели могут быть в пределах нормы, а клинические признаки не являются характерными только для этого заболевания). Лечение хронического панкреатита предполагает: соблюдение диеты, обезболивающие препараты, витамины, заместительную терапию ферментами, лечение сахарного диабета и других эндокринных нарушений, своевременное лечение желчнокаменной болезни.

**Приложение Г.**

 Система HISORt включает в себя следующие группы признаков [61]:

- морфологические признаки («**H**istology») – перидуктальный лимфоплазмацитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений, и/или лимфоплазмацитарный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG4-позитивных клеток ≥10 в поле зрения (п/з);

- данные методов лучевой диагностики («**I**maging»): диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность главного панкреатического протока (ГПП);

- серологические маркеры («**S**erology»): повышение уровня IgG4 сыворотки (8–140 мг%);

- вовлечение других органов («**O**ther organ involvement»): стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;

- ответ на лечение («**R**esponse to steroid **t**herapy»): положительный эффект от назначения 30-40 мг/сут преднизолона в течение 1 мес.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики АИП:

**Уровень A**: типичные гистологические признаки

Наличие одного или более из следующих признаков:

- участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмацитарного склерозирующего панкреатита;

- ≥10 IgG4-позитивных клеток в п/з на фоне лимфоплазмацитарной инфильтрации.

**Уровень B**: типичные лабораторно-инструментальные данные

Наличие всех признаков:

- диффузное увеличение ПЖ по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

- диффузная неравномерность просвета ГПП при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРХПГ);

- повышение уровня IgG4 сыворотки.

**Уровень C**: 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-позитивных клеток;

- исчезновение/значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

# Приложение Г2. Критерии диагностики Rosemont по ЭУЗИ

 [60]

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Паренхиматозные признаки ХП** | | | | | |
| Признак | Определение | Критерии | | Ранг | Гистологическая  корреляция |
| Главные | Дополнительные |
| Гиперэхогенные очаги с тенью | Эхогенные структуры ≥2 мм в длину и ширину с тенью | Главный A |  | 1 | Кальциноз паренхимы |
| Дольчатость | Хорошо отграниченные структуры размером ≥5мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром |  |  | 2 | Неизвестно |
| С ячеистостью | Наличие смежных ≥3 долек | Главный B |  |  |  |
| Без ячеистости | Наличие несмежных долек |  | Да |  |  |
| Гиперэхогенные очаги без тени | Эхогенные структуры фокусы ≥2 мм в длину и ширину без тени |  | Да | 3 | Неизвестно |
| Кисты | Анэхогенные, закругленной /  эллиптической структуры, с или без перемычек |  | Да | 4 | Псевдокиста |
| Тяжистость | Гиперэхогенные тяжи ≥3 мм в длину в, по крайней мере, 2 различных направлениях относительно плоскости изображения |  | Да | 5 | Неизвестно |
| **Протоковые признаки ХП** | | | | | |
| Конкременты в ГПП | Эхогенные структура(ы) в ГПП с акустической тенью | A |  | 1 | Конкременты |
| Неравномерность контура ГПП | Неровность или нерегулярность  контура и тенденция к расширению |  | Да | 2 | Неизвестно |
| Расширение боковых протоков | ≥3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥1 мм в ширину, идущих от ГПП |  | Да | 3 | Расширение боковых протоков |
| Расширение боковых протоков  Расширение ГПП | ≥3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥1 мм в ширину, идущих от ГПП  ≥3, 5 мм в теле или > 1, 5 мм в хвосте |  | Да  Да | 3  4 |  |
| Расширение ГПП |
| Гиперэхогенность стенки ГПП | Эхогенные структуры с четкими границами > 50% ГПП в теле и хвосте |  | Да | 5 | Фиброз протоков |

Критерии диагноза ХП по данным ЭУЗИ:

Определенный ХП

- 1 главный А признак (+) ≥3 дополнительных признака

- 1 главный А признак (+) главный B признак

- 2 главных А признака

Предположительный ХП\*

- 1 главный А признак (+) <3 дополнительных признака

- 1 главный В признак (+) ≥3 дополнительных признака

- ≥5 дополнительных признака (любые)

Неопределенный ХП\*\*

- 3 - 4 дополнительных признака, отсутствие главных признаков

- Один главный В признак или в сочетании с <3 дополнительными признаками

Норма

- <2 дополнительных признака\*\*\*, отсутствие главных признаков

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Примечание:

\*Диагностика ХП методом ЭУЗИ должна проводиться в соответствующих клинических условиях.

\*\*Требуется подтверждение дополнительным методом визуализации (ЭРПХГ, КТ, МРТ или функциональных проб поджелудочной железы - ФППЖ).

\*\*\*За исключением кист, дилатации ГПП, гиперэхогенных очагов без тени, дилатации боковых протоков.

# Приложение Г3. Классификация данных ЭРПГ при ХП

Таблица 5. Классификация панкреатограмм при ХП

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Терминология | ГПП | Измененные боковые ветви | Дополнительные признаки |
| Норма | Норма | Нет |  |
| Сомнительные данные | Норма | < 3 |  |
| Легкий ХП | Норма | ≥ 3 |  |
| Умеренно-тяжелый ХП | Изменен | > 3 |  |
| Тяжелый ХП | Изменен | > 3 | Один и более: большая полость, обструкция, дефекты наполнения, выраженное расширение или неравномерность |

# Приложение Г4. Классификация степени тяжести ХП по данным КТ и УЗИ

Таблица 6. Кембриджская классификация ХП по результатам выполнения КТ и УЗИ

|  |  |
| --- | --- |
| Тяжесть | Изменения |
| Норма | ГПП <2 мм  Нормальный размер и форма ПЖ  Гомогенность паренхимы |
| Сомнительный | Один признак из следующих:  ГПП 2-4 мм  Небольшое увеличение (до 2N)  Гетерогенность паренхимы |
| Легкий | Необходимо два или более признаков:  ГПП 2-4 мм  Небольшое увеличение (до 2N)  Гетерогенность паренхимы |
| Умеренно-тяжелый | Мелкие полости <10 мм  Неравномерность диаметра протоков  Очаговый острый панкреатит  Повышенная эхогенность стенки протоков  Неровность контуров |
| Тяжелый | См. выше + один и более признаков:  Большие полости (> 10 мм)  Значительное увеличение железы (>2 N)  Дефекты наполнения внутри протоков или камни  Обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра  Поражение соседних органов |

# Приложение Г5. Паддингтонский Алкогольный Тест

Паддингтонский Алкогольный Тест (ПАТ) [8] 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 - |