

Волгоградский государственный медицинский университет
Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического
факультетов

Научно-исследовательская работа студента на тему

«Хронический панкреатит, этиология, патогенез.
Алгоритм диагностики. Принципы лечения»

Выполнила студентка 4 курса 1 группы
Педиатрического факультета
Молева Екатерина Сергеевна

4 

Волгоград 2018

Определение

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

Эпидемиология

Распространенность в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России — 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения.

Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5–10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом — 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год. Повсюду наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза.

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%.

Этиология

Современные представления об этиологии заболевания отражает классификация TIGAR-O, согласно которой выделяют следующие варианты ХП.

Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголем, табакокурением, гиперкальциемией, гиперпаратиреозом, хронической почечной недостаточностью, действием медикаментов и токсинов)

Идиопатический — раннее начало (боль)

— позднее начало (боль отсутствует у 50% пациентов, быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности)

— тропический панкреатит (тропический кальцифицирующий, фиброкалькулезный панкреатический диабет)

Наследственный

- аутосомно-доминантный
- катионический трипсиноген (мутации в кодонах 29 и 122)
- аутосомно-рецессивный; — мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — ген трансмембранного регулятора муковисцидоза); — мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1 — панкреатический секреторный ингибитор трипсина)
- мутации катионического трипсиногена (кодоны 16, 22, 23)
- α 1-антитрипсин

Аутоиммунный

- изолированный
- 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 (ДПК)
- посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур — папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т. д.)
- pancreas divisum

Токсические факторы

Алкоголь является причиной 60–70% случаев ХП. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой ХП возникает в течение 10–15 лет, составляет примерно 60–80 мл/сут.

Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль и вследствие этого термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем.

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

Существует несколько способов выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем. Тест на нарушения, связанные с употреблением алкоголя (AUDIT), позволяет провести достоверную оценку, но требует перевода традиционных величин в стандартные дозы приема.

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

Курение

Курение — независимый фактор риска развития ХП. Согласно результатам мета-анализа, риск развития болезни у курильщиков составил 2,8. Относительный риск зависит от количества выкуриваемых сигарет — от 2,4 у лиц, выкуривающих менее 1 пачки в день, до 3,3 у тех, кто выкуривает в день 1 пачку и более. Очевидно, что риск развития ХП повышается не только с увеличением числа выкуренных сигарет, но и с длительностью анамнеза курения. У лиц, прекративших курить, риск снижается — 1,4, что определяет важность отказа от этой вредной привычки для предотвращения прогрессирования ХП. Диета Зависимость между нутритивной недостаточностью, присутствием в диете каких-либо определенных продуктов, а также гипертриглицеридемией, другими гиперлипидемиями и развитием ХП не установлена.

Наследственные факторы

Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита. 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 и ингибитора трипсина. 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. Мутация N34S определяет 10% и более случаев идиопатического ХП.

Обструкция протоков

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

Иммунологические факторы

АИП может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями. В последние годы выделяют два типа АИП — I и II.

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, представляет самостоятельное (специфическое) заболевание ПЖ,

характеризующееся гранулоцитарным эпителиальным повреждением ислучайным сосуществованием с язвенным колитом.

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

Диагностические критерии АИП

Система HISORt — включает в себя следующие группы признаков:

морфологические признаки («Histology»):

перидуктальный лимфоплазмочитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений и/или лимфоплазмочитарный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG4-позитивных клеток ≥ 10 в поле зрения (п/з)

— данные лучевой диагностики («Imaging»): диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность главного панкреатического протока (ГПП)

— серологические маркёры («Serology»): повышение уровня IgG4 сыворотки (8–140 мг%)

— вовлечение других органов («Other organ involvement»):

стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения

— ответ на лечение («Response to steroid therapy»): положительный эффект от назначения 30–40 мг/сут преднизолона в течение одного месяца. Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики АИП.

Уровень А — типичные гистологические признаки

Наличие одного или более из следующих признаков:

- участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмочитарного склерозирующего панкреатита
- ≥ 10 IgG4-позитивных клеток в п/з на фоне лимфоплазмочитарной инфильтрации.

Уровень В — 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 (ЭРПХГ)
- повышение уровня IgG4 сыворотки крови.

Уровень С — положительный ответ на стероидные гормоны

Наличие всех признаков:

- исключение всех прочих причин поражения ПЖ
- повышение уровня IgG4 сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG4-позитивных клеток
- исчезновение/значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Другие и редкие метаболические факторы

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

Морфология

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

Кальцификация характерна также для тропического и наследственного ХП. При аутоиммунной этиологии морфологически выявляются склерозирующий панкреатит с лимфоплазмоцитарной инфильтрацией

обильная (более 10 клеток в п/з) инфильтрация ткани ПЖ лимфоцитами с двумя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз.

I тип АИП — панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфоцитов и IgG4- позитивных плазмоцитов, тип II — с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При I типе АИП (лимфоплазмоцитарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При II типе (идиопатический протоково-концентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфоплазмоцитарная инфильтрация, а также инфильтрация стенки протоков нейтрофилами. При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ.

Предшественником озлокачествления железы может быть панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (Pancreatic intraepithelial neoplasms — PanIN) — специфические морфологические изменения в стенках протоков. Различают три степени PanIN. При PanIN-1 определяется плоский (PanIN-1A) или папиллярный (PanIN-1B) слизистый эпителий без признаков клеточной атипии.

при PanIN-2 наблюдается атипия клеток с преобладанием папиллярного эпителия. При PanIN-3 выявляются значительные аномалии в строении клеточных ядер, аномальные митозы и отшнуровывание клеток в просвет протоков (соответствует раку *in situ*)

Классификация ХП

1. По этиологии:

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

2. По клиническим проявлениям:

- Болевой
- Диспепсический
- 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

5. Осложнения:

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

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

К86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии

К86.1 Другие хронические панкреатиты

К86.3 Ложная киста поджелудочной железы

Клинические признаки и симптомы

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. Наблюдается у 80–90% пациентов, в 10–20% случаев отмечается «безболевого панкреатит».

Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы в течение до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов), иногда возможны постоянные боли (тип В: более тяжелые и продолжительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес, чаще наблюдаются при алкогольном ХП)

Феномен «выгорания ПЖ», в основе которого лежит прогрессирующий фиброз как следствие множественных повторных приступов панкреатита, сопровождающихся постепенным спонтанным стиханием боли одновременно с 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 больных алкогольным панкреатитом признаки мальдигестии возникают в среднем через 10 лет от появления первых клинических симптомов. Также может встречаться мальабсорбция жирорастворимых витаминов и витамина В12, но клинически гиповитаминозы проявляются редко.

У 70% пациентов с ХП со временем нарушается толерантность к глюкозе. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности начинает постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания.

Панкреатогенный СД отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза вследствие ухудшения секреции глюкагона и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП.

Такие осложнения, как макро/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия являются столь же частыми, как и при диабете 1-го типа. На сегодняшний день панкреатогенный сахарный диабет в исходе развития ХП следует относить к типу 3с.

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 приступы 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	Сахарный диабет, трофологическая

	снижается, отсутствуют эпизоды острого панкреатита	отсутствуют недостаточность. Повышен риск рака ПЖ
--	--	---

I стадия ХП характеризуется отсутствием клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют характерные для ХП изменения данных КТ или ЭРПХГ. Прогноз на данной стадии не известен, поскольку зависит от выраженности обнаруженных изменений, возраста пациента, этиологии болезни, продолжения воздействия триггерного фактора (курения, например) и многих других факторов.

На стадии II — начальных проявлений — наблюдаются частые эпизоды обострения, которые могут быть ошибочно расценены как острый панкреатит. Со временем рецидивы становятся менее тяжелыми, но симптоматика сохраняется в периоды между приступами. На этой стадии (обычно продолжается 4–7 лет) может существенно ухудшаться качество жизни.

На стадии III типична персистирующая симптоматика ХП, прежде всего — абдоминальная боль. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли, ярко проявляются признаки экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности.

Стадия IV характеризуется атрофией железы, развитием экзо- и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похудением и сахарным диабетом. У многих больных снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения и рак ПЖ. Следует отметить, что вопрос о стадиях ХП достаточно дискуссионный, в первую очередь ввиду того, что стадийность построена только на модели заболевания токсической этиологии. Течение, например 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.

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 и последующего скопление секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у $\frac{1}{3}$ пациентов с ХП. Кисты могут быть 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, у пациентов с алкогольным ХП она описана в 25,7% случаев, а персистирование без клинических проявлений — в 23%. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет <10%

Отек и фиброз ПЖ могут вызывать сдавление общего желчного протока с 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 Мэллори– Вейса, 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 железы. Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком ПЖ. Риск развития последнего увеличивается по мере длительности анамнеза ХП, с возрастом пациента, а также у лиц с семейным анамнезом ХП и пациентов с тропическим панкреатитом (УД 3 — СНР В). 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. Пациенты с ХП в первую очередь подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и витамина В12. Остеопороз является установленным осложнением ХП.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ХП можно заподозрить на основании условно-специфичных приступов абдоминальной боли и/или клинических признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь, и/или у курильщика.

В пользу диагноза ХП может быть факт семейного анамнеза заболевания. В отличие от острого панкреатита, при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокисты или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать предположение о макроамилаземии (при этом амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, а в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или о наличии внепанкреатических источников гиперамилаземии.

Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии

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

Методы лучевой диагностики

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

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

Ультразвуковая эхография

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

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

Такие изолированные или сочетанные признаки, как диффузные изменения ПЖ, ее контур и изменение размеров не являются сколько-нибудь надежными признаками ХП. Их наличие в сочетании с клинической картиной, аномальными результатами функциональных тестов ПЖ позволяют клиницисту рассматривать диагноз ХП как возможный или неопределенный

(т. е. клиническое подозрение на ХП), что требует использования более точных лучевых методов исследования.

Безусловно, трансабдоминальное УЗИ способно подтвердить диагноз ХП на поздней стадии, выявить кальцификацию ПЖ и внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, атрофию паренхимы.

Однако трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты железы только в том случае, если их размер превышает 5 мм, в особенности при их локализации в головке. Благодаря высокой чувствительности к жидкостным образованиям УЗИ является методом выбора для наблюдения за пациентами с псевдо- кистами ПЖ.

В целом, УЗИ имеет невысокую чувствительность и специфичность при диагностике ХП. Даже в специально спланированных исследованиях с высоким уровнем специалистов и используемого оборудования, при отсутствии ограничений в длительности процедуры, стандартизированном подходе к исследованию и высокой согласованности между разными исследователями чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ не превышают 70–80%, что определенно является недостаточным для диагностики ХП.

Экстраполируя результаты научных исследований на практическое здравоохранение, чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике ХП может оказаться во многом ниже за счет низкой воспроизводимости, поскольку в значительной степени результаты исследования зависят от того, кто и на каком аппарате это исследование выполняет.

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

Трансабдоминальное УЗИ эффективно только для подтверждения диагноза тяжелого ХП с выраженными структурными изменениями (УД 4 — СНР С). Этот метод может использоваться для первичного скрининга и исключения иных причин боли в животе, а также в динамике для наблюдения за пациентом с установленным диагнозом ХП, при псевдо- кистах ПЖ (УД 2b — СНР В). Отсутствие признаков ХП при трансабдоминальном УЗИ не исключает диагноз ХП (УД 1b — СНР А).

Компьютерная томография

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в настоящее время является методом выбора для первичной диагностики ХП. Чувствительность метода составляет 75–90%, специфичность 85–90%. Для эффективного использования всех возможностей МСКТ, надежной диагностики отека, некроза, опухолей ПЖ большое значение имеет строгое соблюдение панкреатического протокола. 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. К другим признакам, свидетельствующим о ХП, относятся неоднородность структуры, нечеткость контуров и увеличение размеров ПЖ. 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). При обострении ХП КТ с внутривенным контрастированием способна подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить осложнения, так же как при остром панкреатите. Рекомендации МСКТ является методом выбора для диагностики ХП, включая выявление панкреонекроза (УД 3 — СНР С), поскольку значительно превосходит диагностическую ценность трансабдоминального УЗИ, сегодня она более доступна в России по сравнению с другими методами — ЭУЗИ и магнитно-резонансной панкреатохолангиографией (МРПХГ) с секретинном. МСКТ является наиболее эффективным методом определения локализации и топографии конкрементов ПЖ (УД 3 — СНР С), а также может быть эффективна для дифференциальной диагностики ХП и опухолей ПЖ при их размере >5 мм (УД 2b — СНР В). Необнаружение изменений ПЖ при МСКТ не означает отсутствие ХП на ранней стадии (УД 2b — СНР В), однако подобная вероятность существенно ниже относительно применения трансабдоминального УЗИ (УД 1b — СНР А). Отрицательные результаты МСКТ при наличии рецидивирующей абдоминальной боли служат показанием к проведению ЭУЗИ (УД 2b — СНР В).

Эндоскопическое ультразвуковое исследование все чаще используется для диагностики ХП. ЭУЗИ сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм). Это — минимально инвазивный метод визуализации, который часто используется для определения показаний к эндоскопическому/хирургическому лечению

МРТ и МРПХГ. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. Комбинация этого метода и МРПХГ с секретинной стимуляцией служит наиболее точным методом верификации панкреатита при минимальных изменениях поджелудочной железы. Использование контрастирования (гадолиний) существенно повышает чувствительность метода при дифференциальной диагностике ХП и опухолей железы. При выполнении МРПХГ можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры: ГПП и псевдокисты.

Поскольку при МРПХГ боковые ветви визуализируются только в 10–25%. Этот вид исследования без стимуляции секретинном имеет ограниченную диагностическую ценность для обнаружения ХП на ранних стадиях. МРПХГ без стимуляции не обладает чувствительностью и специфичностью, сопоставимыми с ЭРПХГ, и поэтому не имеет решающего значения при оценке состояния протоков ПЖ. МРПХГ с использованием секретина, напротив, имеет очень высокую чувствительность и может быть ценной у небольшой группы пациентов с начальными стадиями протоковых изменений при ХП, предопухолевыми состояниями (PanIN, внутрипротоковая папиллярная опухоль) и аденокарциномой ПЖ. Рекомендации МРПХГ и ЭУЗИ со стимуляцией секретинном являются лучшими методами визуализации для диагностики изменений паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП (УД 2а — СНР В). Динамическая МРПХГ с секретинным тестом — основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва ПЖ (УД 2а — СНР В). Однако на сегодняшний день секретин не производится на территории Российской Федерации и не лицензирован для импорта. Проведение МРТ без контрастирования и МРПХГ без стимуляции секретинном не имеет преимуществ в диагностике ХП по сравнению с МСКТ (УД 2а — СНР В). МРПХГ и ЭУЗИ являются наиболее точными методами диагностики аномалий развития ПЖ у пациентов с ХП (УД 3 — СНР В).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография — 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

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 трехкратно и учитывать рацион питания больного. Метод количественного определения содержания жира в кале разработан еще в 1949 г., он чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях.

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 ч. В норме коэффициент абсорбции жира составляет не менее 92%. 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 неинвазивное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и низкую специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ. 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 результатам (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 уточнять степень экзокринной панкреатической недостаточности более надежно после купирования/минимизации ее основных проявлений (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными полиферментными препаратами.

Снижение содержания эластазы 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 так называемой высокодозной заместительной ферментной терапии. Определять уровень эластазы в динамике практически не имеет смысла, так как количество оставшихся клеток ПЖ, функционально готовых к секреции, не может увеличиться.

Дыхательный тест

Дыхательный тест заключается в пероральном приеме ^{13}C -меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый $^{13}\text{CO}_2$ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых тестах, этот анализ имеет переменную 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 валидизированной аппаратуры, строгое соблюдение методологии теста в совокупности открывают широкие перспективы к его повсеместному применению.

Отсутствие разрешенного к применению на территории России субстрата (^{13}C -смешанные триглицериды) пока делает это невозможным.

Лечение

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

- 1) прекращение приема алкоголя и отказ от курения независимо от предполагаемой этиологии заболевания, суточных доз алкоголя и количества выкуриваемых сигарет в сутки, стажа употребления спиртных напитков и табакокурения
- 2) определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности
- 3) лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ
- 4) выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений
- 5) нутритивная поддержка
- 6) скрининг аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном (семейном) панкреатите, отягощенном наследственном анамнезе по раку железы, длительном анамнезе доказанного ХП, возрасте старше 60 лет.

Рекомендации

Всем пациентам с ХП следует рекомендовать отказ от курения и воздерживаться от употребления алкоголя (УД 2b — СНР В).

Больные ХП в силу комплекса причин подвержены высокому риску нутритивной недостаточности (УД 3 — СНР С). Научно обоснованной «панкреатической» диеты нет, что диктует необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с максимально возможным расширением рациона питания в сочетании с современной заместительной ферментной терапией для профилактики дефицита макро- и микронутриентов (УД 3 — СНР С).

В идеальном случае диета больного ХП не должна отличаться по составу и количеству от рациона здорового человека (УД 4 — СНР С).

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 необходимо использовать эндоскопические и хирургические методы лечения. Подобные случаи должны обсуждаться врачами разных специальностей для выработки оптимальной этапности в рамках комбинированной (комплексной) терапии.

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

При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков, например парацетамола 1000 мг 3 раза в день (УД 4 — СНР С), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу (800 мг/сут).

Длительность постоянной терапии парацетамолом — не более 3 мес с контролем состояния больного, биохимических показателей крови (УД 4 — СНР С). За этот, а скорее всего значительно меньший период времени боль должна прекратиться или беспокоить существенно реже, когда будет возможен прием парацетамола по требованию.

В том случае, если наблюдается усиление боли после приема пищи, анальгетики нужно принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления болевых ощущений после приема пищи. Если у пациента нет указанной зависимости, анальгетики следует принимать после еды для уменьшения риска повреждения слизистой оболочки желудка (УД 4 — СНР С).

Рекомендации

Следует установить причину хронической боли для исключения патологии, требующей эндоскопического и/или хирургического вмешательства (УД 2b — СНР В). Пациенту назначают дробный прием пищи с равномерным распределением жира во все порции, количество последнего ограничивают только при неуправляемой стеаторее; обязательны полный отказ от алкоголя и прекращение курения (УД 4 — СНР С). При интенсивной боли необходимо назначение анальгетиков — парацетамола или НПВС (УД 4 — СНР С) с

последующим переходом в случае недостаточной эффективности к трамадолу. В отдельных случаях может потребоваться постоянный прием наркотических анальгетиков или дополнительное пробное 6–12-недельное лечение высокими дозами минимикросфер или микротаблеток панкреатина в сочетании с антисекреторными препаратами (ИПП), витаминominеральными комплексами либо дополнительное назначение антидепрессантов (УД 4 — СНР С) или прегабалина (УД 1b — СНР А), уменьшающих проявления сопутствующей депрессии, снижающих выраженность боли и потенцирующих эффект ненаркотических анальгетиков. При неэффективности консервативной терапии в течение 3 мес или наличии положительных результатов от назначения наркотических анальгетиков (ввиду высокого риска зависимости — в течение 2 нед) показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли с использованием методик эндоскопического или хирургического лечения.

Заместительная ферментная терапия.

Целью заместительной терапии является обеспечение пациенту возможности принимать, переваривать и усваивать нормальное количество основных пищевых веществ и микроэлементов. Заместительная ферментная терапия строго показана больным ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (УД 1a — СНР А).

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

- улучшает переваривание и всасывание жиров у пациентов с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ (УД 1b — СНР А)
- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе у больных без явной стеатореи, предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D (УД 2a — СНРВ)
- улучшает качество жизни при ХП (УД 3 — СНР С)

установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом

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

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакт. 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 (УД 1b — СНР А).

Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определено будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы неодинаково.

Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. на промежуточный прием (УД 2b — СНР В). Эффективность заместительной ферментной терапии более высока при назначении ферментов во время или сразу после еды (УД 2b — СНР В).

Список литературы

1. В.И. Маколкин «внутренние болезни» 6-е издание, 2013г.
2. «Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита» В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.В. Охлобыстин, Ю.А. Кучерявый, А.С. Трухманов, А.А. Шептулин, О.С. Шифрин, Т.Л. Лапина, М.Ф. Осипенко, В.И. Симаненков⁴, И.Б. Хлынов, С.А. Алексеенко, О.П. Алексеева, М.В. Чикунова 2014 г.
3. Хирургические болезни : учебник : в 2 т. / под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. - 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014г.
4. Поликлиническая терапия: учебник / Г.И. Сторожаков, И.И. Чукаева, А.А. Александров. - 2-е изд., перераб. и доп. 2013г.
5. «Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: акцент на нутритивный статус и вопросы питания» И.Е. Хатьков , И.В. Маев, Д.С. Борди, Ю.А. Кучерявый, С.Р. Абдулхаков, С.А. Алексеенк, Э.И. Алиева, Р.Б. Алиханов, И.Г. Бакулин , А.Ю. Барановский, Е.В. Белобородова, Е.А. Белоусова 2016г.

Рецензия на НИР

студента 4 курса педиатрического факультета __1__ группы

Молева Екатерина Сергеевна

**(по результатам прохождения производственной клинической практики
помощник врача стационара, научно-исследовательской работа)**

Представленная научно-исследовательская работа соответствует предъявляемым требованиям и выданному заданию.

Исследуемая проблема имеет высокую актуальность, а также большую теоретическую и практическую значимость.

В целом работа структурна, все части логически связаны между собой и соответствуют теме НИР. Содержание работы отражает хорошее умение и навыки поиска информации. Однако есть некоторые недочеты при обобщении и анализе полученного материала, формулировании выводов студентом. Отдельные пункты теоретической части раскрыты недостаточно полно. Кроме того, в работе присутствуют некоторые стилистические погрешности и неточности в оформлении литературы.

В целом работа заслуживает оценки «хорошо» (4).



(подпись)