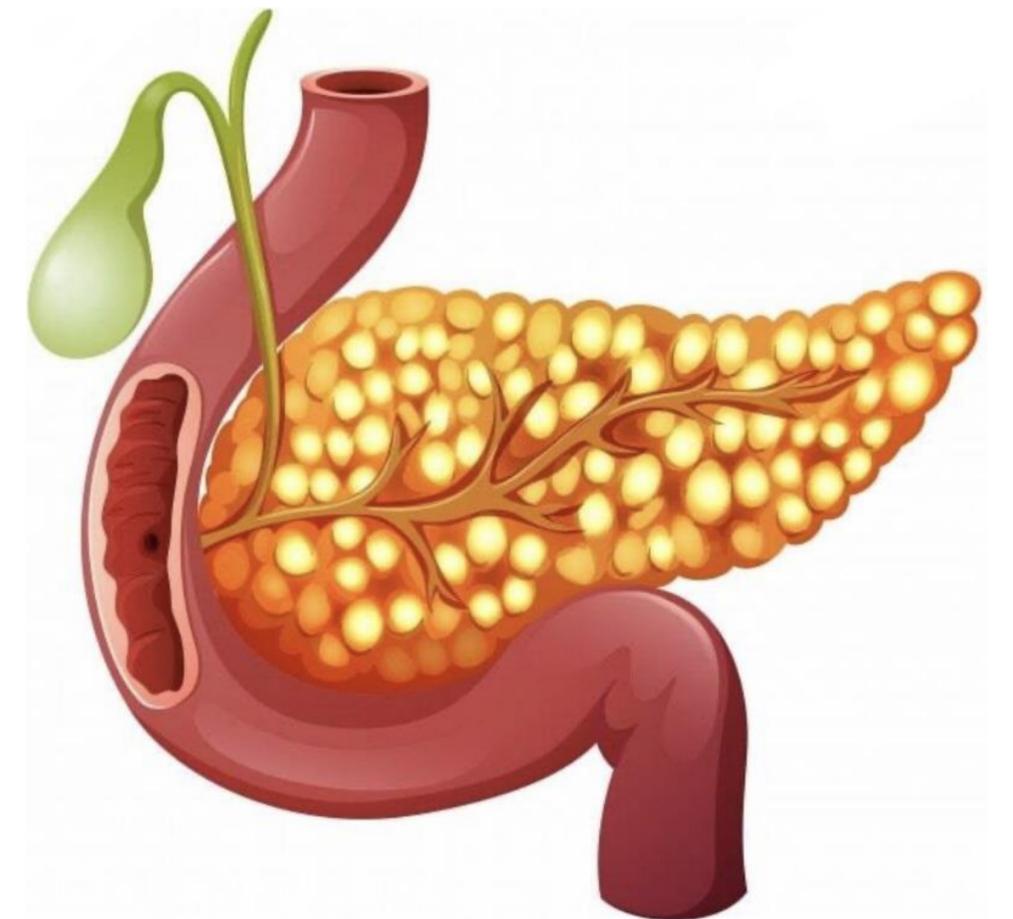


# Хронический панкреатит

Клиника Эксперт  
Врач-гастроэнтеролог  
Соколова Ксения Сергеевна



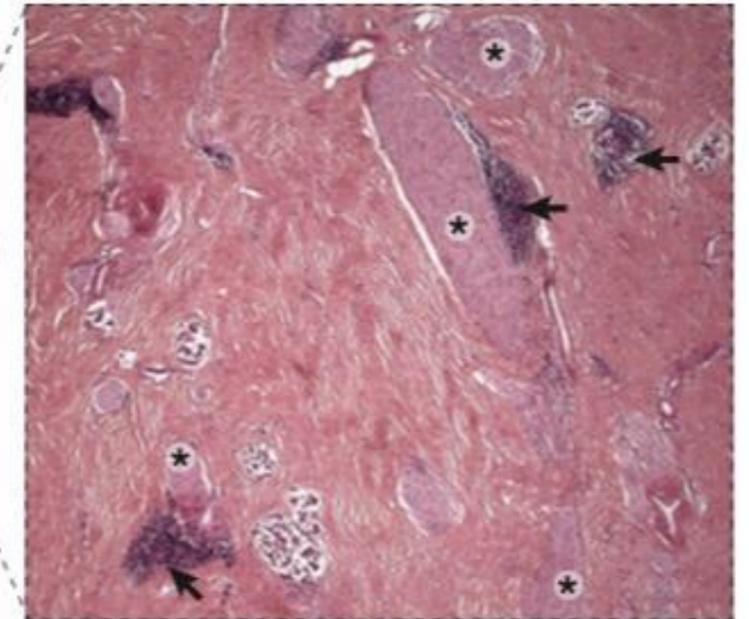
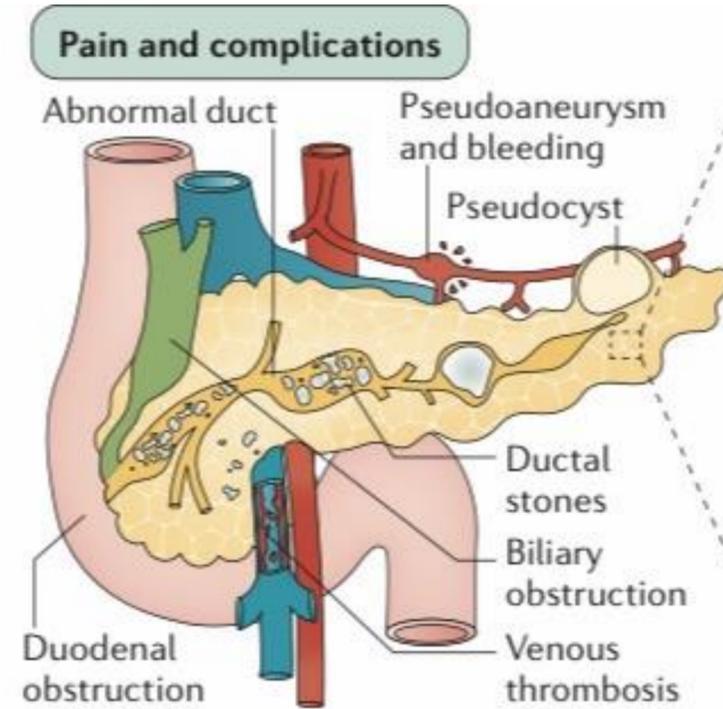
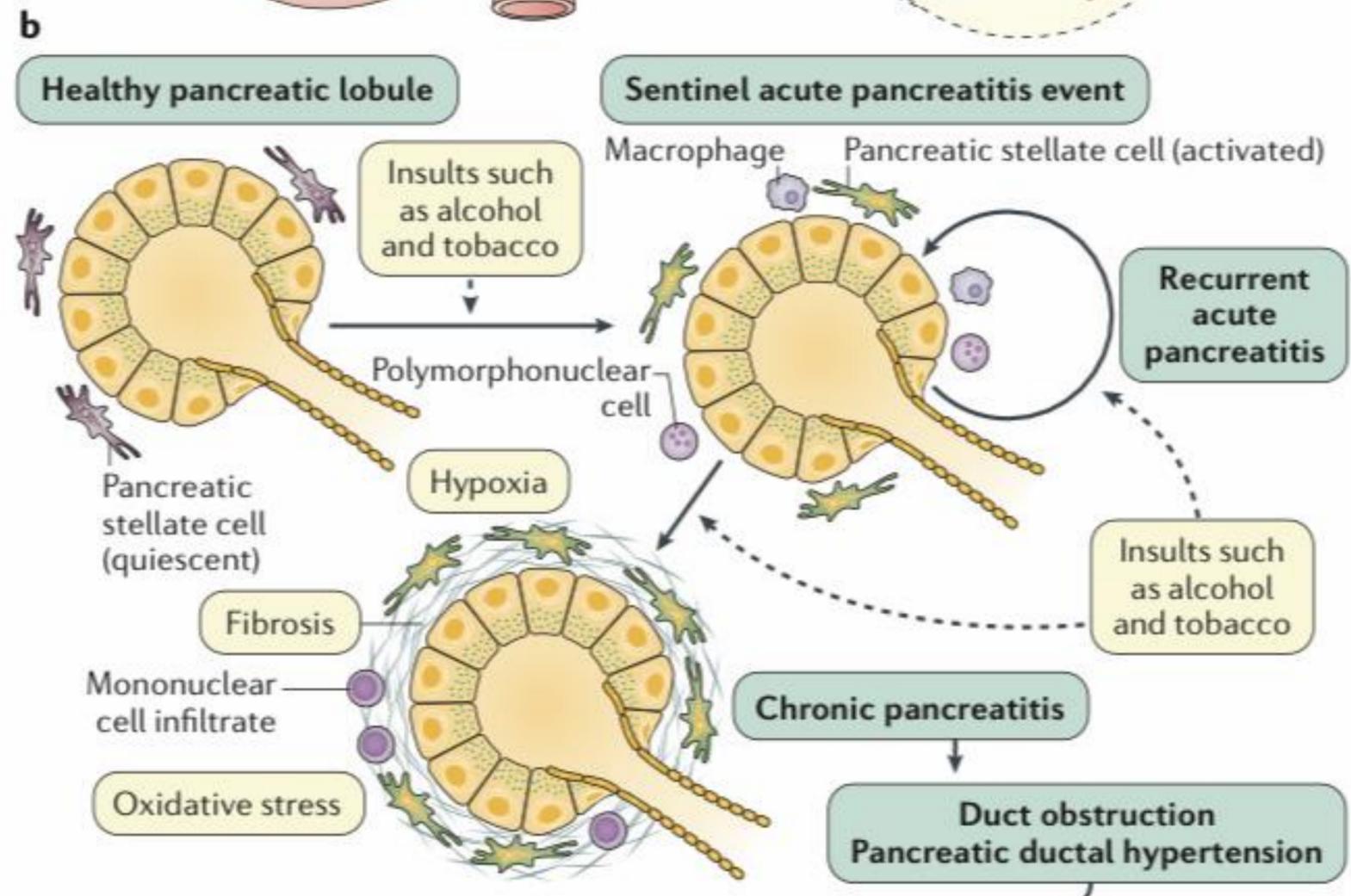
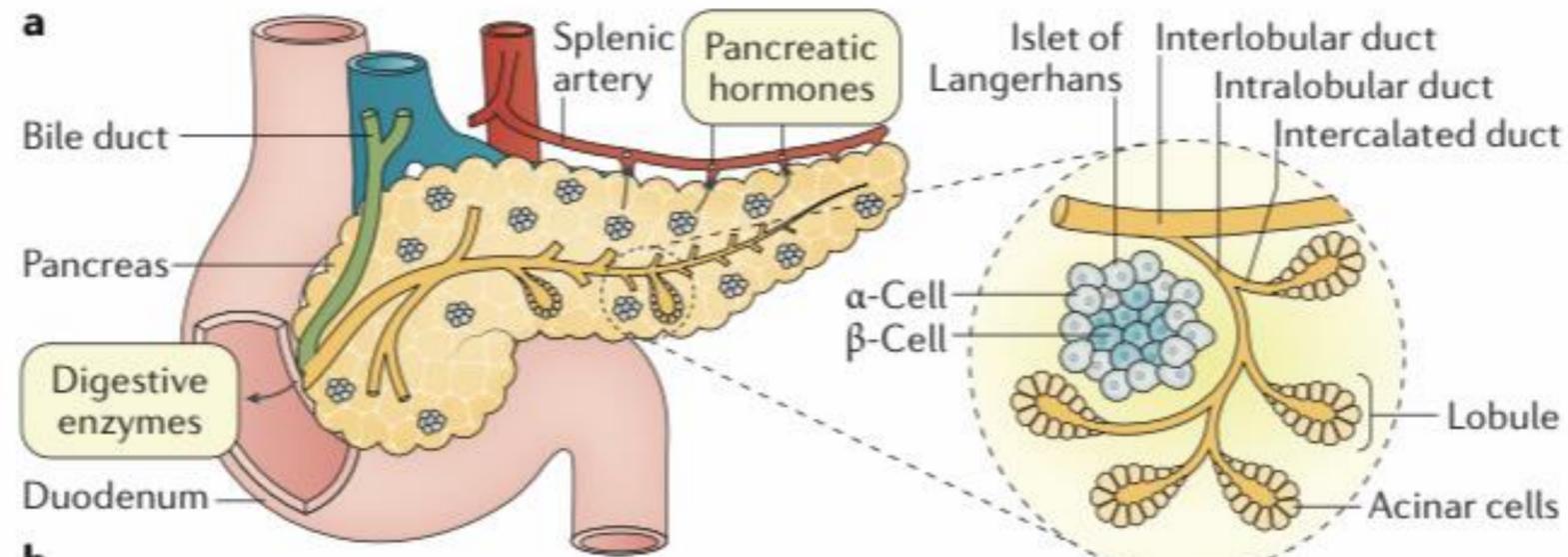
# Хронический панкреатит

Это заболевание поджелудочной железы, при котором рецидивирующие воспалительные эпизоды приводят к замене паренхимы поджелудочной железы волокнистой соединительной тканью.

Это фиброзная реорганизация поджелудочной железы приводит к прогрессированию недостаточности экзокринной и эндокринной функции поджелудочной железы

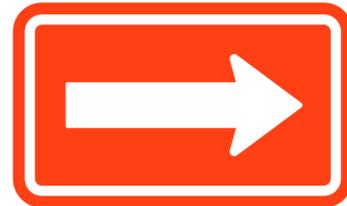
Распространенность в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России — 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения

# Патофизиология



# Классификация

- M-ANNHEIM
- TIGAR-O
- Manchester classification
- ABC classification
- Rosemont classification



Учитывают этиологию ХП

# TIGAR—O

<b>Токсико-метаболический</b>
<b>Употребление алкоголя</b>
3-4 дринка в день
5 и более дринок
<b>Курение</b>
Некурящий (менее 100 сиг. за жизнь)
Курение в прошлом
Продолжает курить
<b>Гиперкальциемия</b>
Уровень Са ионизир. > 3 ммоль/л
<b>Гипертриглицеридемия</b>
ТГ натощак >300 мг/дл (3,5 ммоль/л)
ТГ после еды >500 мг/дл (5,7ммоль/л)
<b>Лекарства</b>
<b>Токсины</b>
ХБП (стадия 5)
другие токсины
<b>Идиопатический</b>
Раннее начало (< 35 лет)
Позднее начало (> 35 лет)

<b>Наследственный</b>
<b>Предполагаемый</b>
Генетическое тестирование недоступно
<b>Аутосомо-доминантный (1 ген)</b>
PRRS1 мутация (наследственный ХП)
<b>Аутосомо-рецессивный (1 ген)</b>
CFTR, 2 тяжелых варианта (муковисцидоз)
CFTR, < 2 тяжелых вариантов (CFRT-RD)
SPINK1, 2 патологических варианта
Сочетание генов +/- факторы окружающей среды
<b>Гены-модификаторы</b>
PRRS1-PRRS2 локус
CLDN2 локус
<b>Другие</b>
Гипертриглицеридемия наследственная
<b>Аутоиммунный панкреатит</b>
Тип 1 (IgG4)
Тип 2

<b>Острый панкреатит (повторяющийся/тяжелый)</b>
<b>Острый панкреатит (один эпизод, его дата)</b>
Этиология — экстрапанкреатическая (исключая алкогольный, ГТГ, гиперкальциемю, наследственный)
<b>Билиарный панкреатит</b>
<b>Пост-РХПГ</b>
<b>Обусловленный травмой</b>
<b>Неопределенный, другой</b>
Повторяющийся ОП (кол-во эпизодов, частота, даты)
<b>Обструктивный</b>
<b>Расщепленная ПЖ (pancreas divisum)</b>
<b>Ампулярный стеноз</b>
<b>Камни ГПП</b>
<b>Стриктура ГПП</b>
<b>Распространённые кальцификации ПЖ</b>
<b>Образование, приводящее к обструкции протока</b>

# Классификация ХП — клинические рекомендации РГА

## По этиологии:

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

## По клиническим проявлениям

- Болевой
- Диспептический
- Сочетанный
- Латентный

## По морфологическим признакам

- Интерстициально-отечный
- Паренхиматозный
- Фиброзной-склеротический
- Гиперпластический
- Кистозный

## По характеру клинического течения

- Редко-рецидивирующий
- Часто-рецидивирующий
- С постоянно присутствующими симптомами

## Осложнения

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

# Алкоголь

→ Причина панкреатита взрослых в 60% случаев

→ 60 г/сут и более в течение нескольких лет

→ Менее 60 г/сут увеличивает риск и способствует прогрессированию ХП у восприимчивых людей.

→ В целом, приблизительно у 2-5% потребителей алкоголя в дозе более 60 гр/сутки развивается алкогольно-индуцированный ХП

*Риск развития ХП в соответствии со средним потреблением алкоголя:*

- 25 грамм спирта в сутки - 1,58 —→ 25 г спирта = 200 гр вина = 60 гр водки
- 50 грамм спирта в сутки - 2,51 —→ 50 г спирта = 400 гр вина = 120 гр водки
- 75 грамм спирта в сутки - 3,79 —→ 75 г спирта = 600 гр вина = 180 гр водки
- 100 грамм спирта в сутки - 6,29 —→ 100 г спирта = 800 гр вина = 250 гр водки

# Курение

- ➔ Курение признано независимым фактором риска развития ХП и кальцификации поджелудочной железы.
- ➔ Постоянно курящие (даже выкуривающие менее 1 пачки сигарет в день) имеют повышенный риск развития ХП по сравнению с никогда не курящими.

## *Суммарный относительный риск развития ХП*

- Для нынешних курильщиков - 2,8
- Для бывших курильщиков - 1,4
- 15 до 24 сигарет в день — 2,0
- 25 и более сигарет в день — 3,3

# Курение + алкоголь



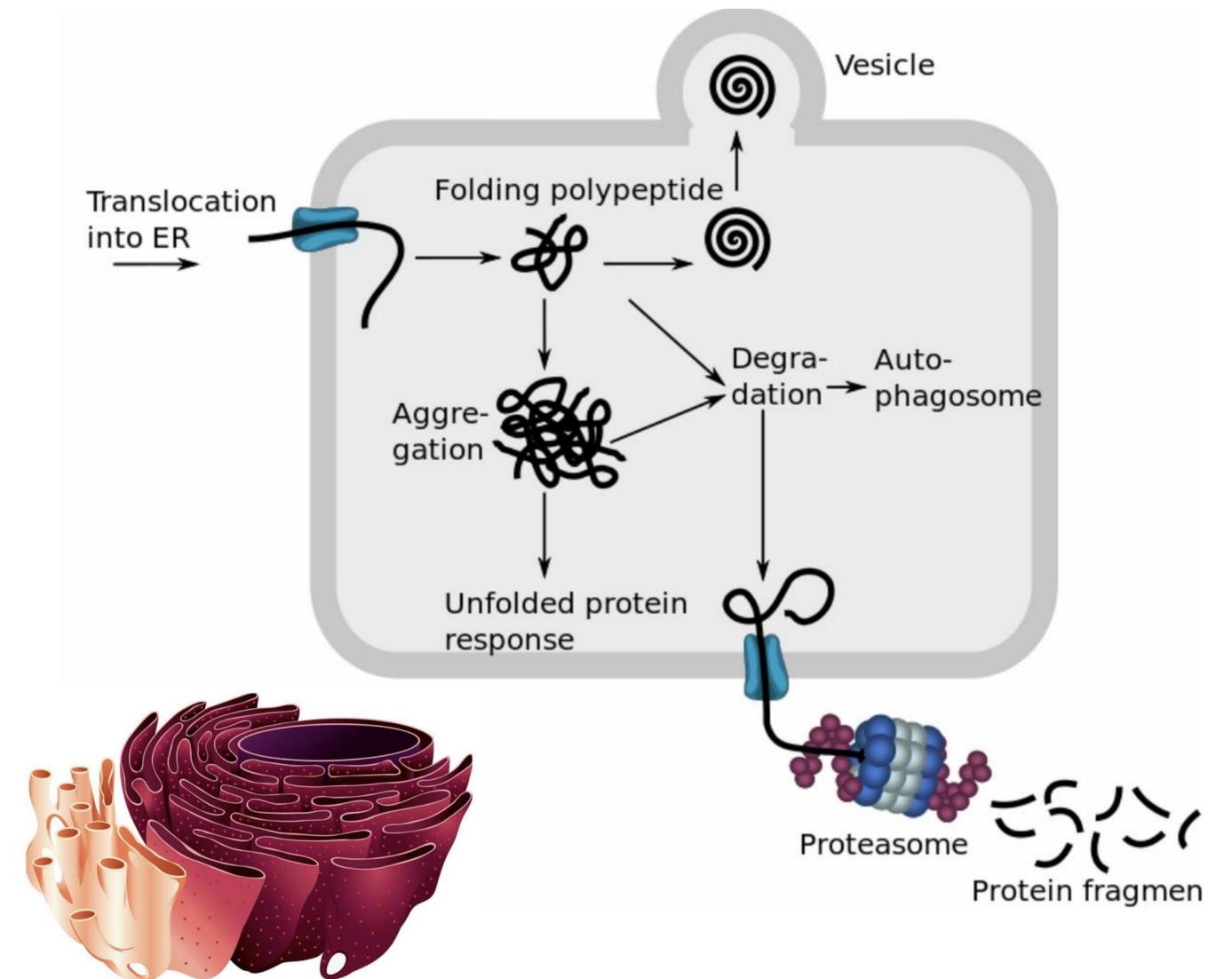
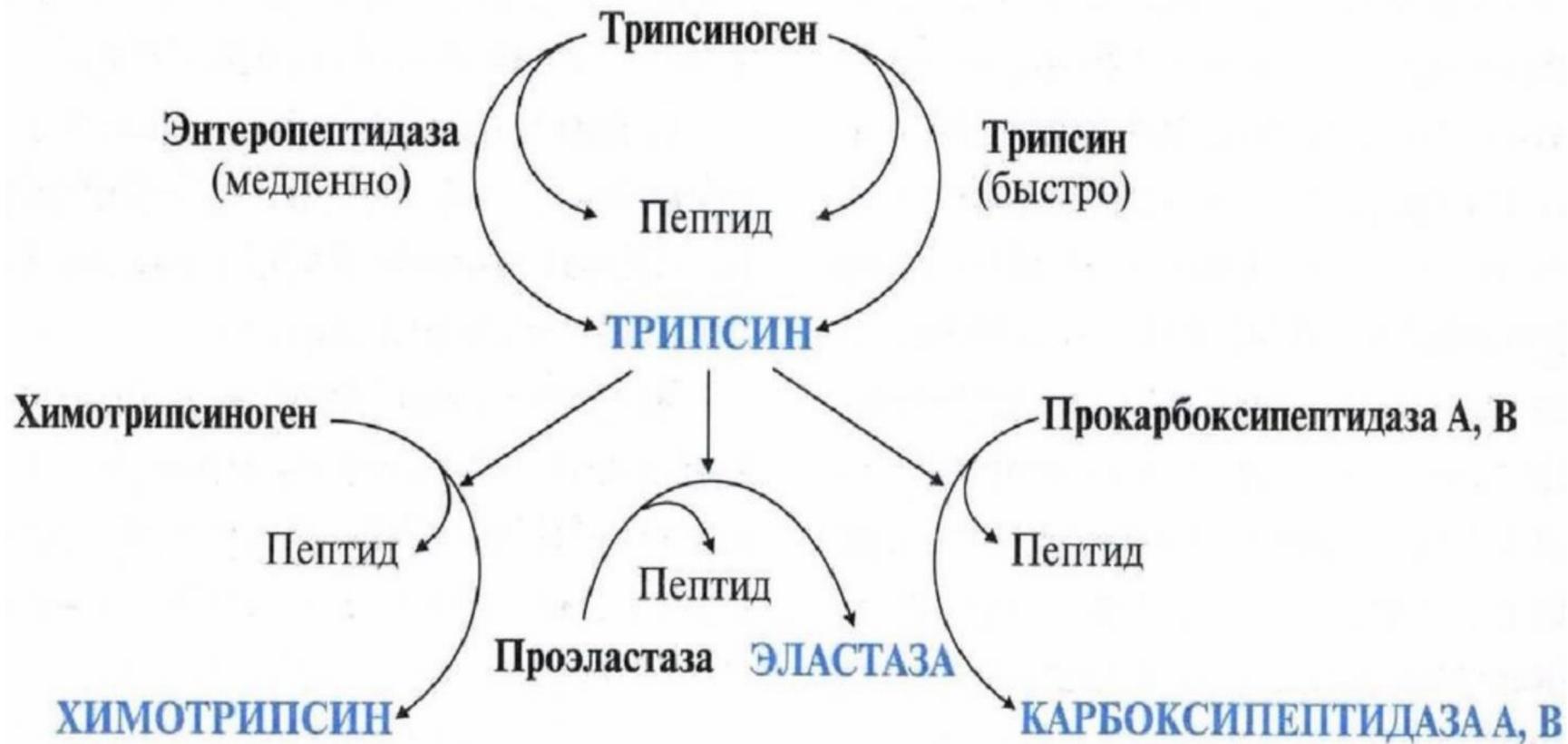
Табак увеличивает частоту всех основных осложнений алкогольного ХП в зависимости от количества пачка/лет.

- 10 пачка/лет - различий не отмечалось
- 15 пачка/лет - ХП диагностировался раньше (36 лет против 46 лет)
- 20 пачка/лет - у 76% пациентов кальцификация ПЖ и протоковые изменения.

# Генетика

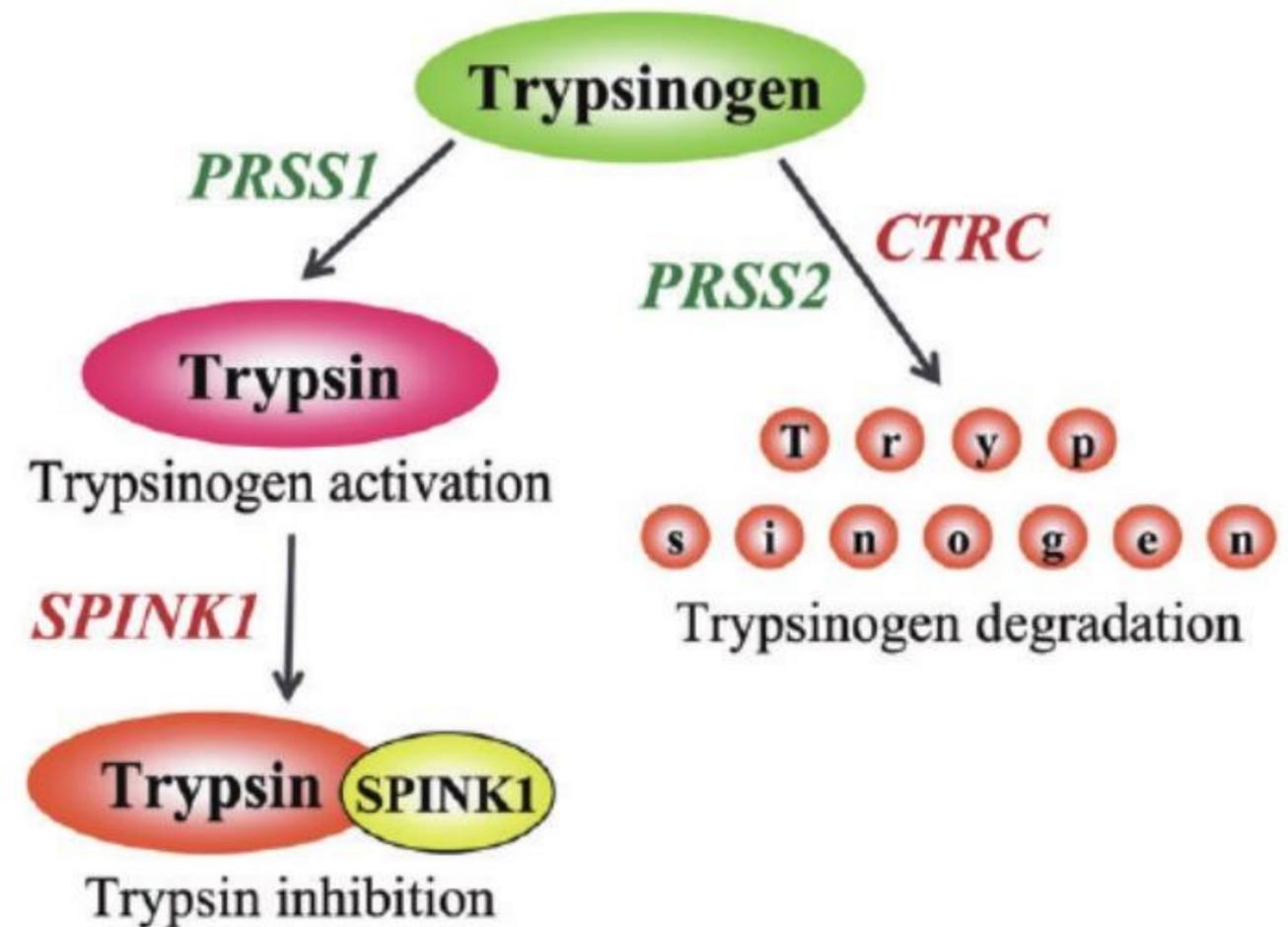
## Активация протеолитических ферментов

## Стресс эндоплазматического ретикулума в результате нарушения сворачивания белков



# Протезная/антипротеазная системы

- PRSS 1 (ген катионического трипсиногена) - аутоактивация трипсиногена
- CTRC и PRSS2 (химотрипсин С и ген анионического трипсиногена) - снижение защитной внутриклеточной деградации трипсиногена
- SPINK1 (ген ингибитора сериновой пептидазы Канзал тип 1) нарушение ингибирования трипсина



➔ Генетическое тестирование рекомендуется для пациентов с признаками ХП, у которых этиология неясна, особенно у молодых пациентов.

**Table 7. Summary of genetic polymorphisms implicated in CP (112,113)**

Pathogenic gene	Inheritance pattern	Molecular/functional consequence	Clinical manifestations
<b>Acinar cell dysfunction</b>			
<i>PRSS1</i> (cationic trypsinogen gene)	Complex low penetrance	Misfolding, ER stress	Recurrent AP and CP
<i>CPA1</i> (carboxypeptidase A1 gene)	Complex low penetrance	Misfolding, ER stress	High relative risk of nonalcoholic CP
<i>CEL</i> (carboxyl ester lipase)	Autosomal dominant complex	Misfolding, aggregations misfolding, ER stress	MODY-8 pancreatitis
<i>SPINK1</i> (serine protein inhibitor Kazal type 1)	Autosomal recessive	Loss of protein function due to the blocked active site of trypsin	2% of population Homozygotes with more severe disease
<i>CTRC</i> (chymotrypsin C)	Autosomal dominant	Activated trypsin resistant to degradation	Associated with early-onset pancreatitis
<b>Ductal cell dysfunction</b>			
<i>CFTR</i> (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)	Autosomal recessive	Loss of protein function due to failure of ductal bicarbonate secretion	2000 gene variants Widely divergent clinical presentation
<b>Disease-modifying genes</b>			
<i>CASR</i> (calcium-sensing receptor gene)	Autosomal recessive	Loss of ability to regulate intracellular calcium	Gain of function affects acinar cells; loss of function affects ductal cells
<i>CTRC</i> (chymotrypsin C)	Complex	Low expression effect potentiated by smoking	Pancreatitis when present with a trypsin-activating variant
<i>CLDN2</i> locus (Claudin-2 gene locus)	Unknown	High risk with alcoholism	Accelerates transition from RAP to CP

AP, acute pancreatitis; CP, chronic pancreatitis; ER, endoplasmic reticulum; RAP, recurrent acute pancreatitis.

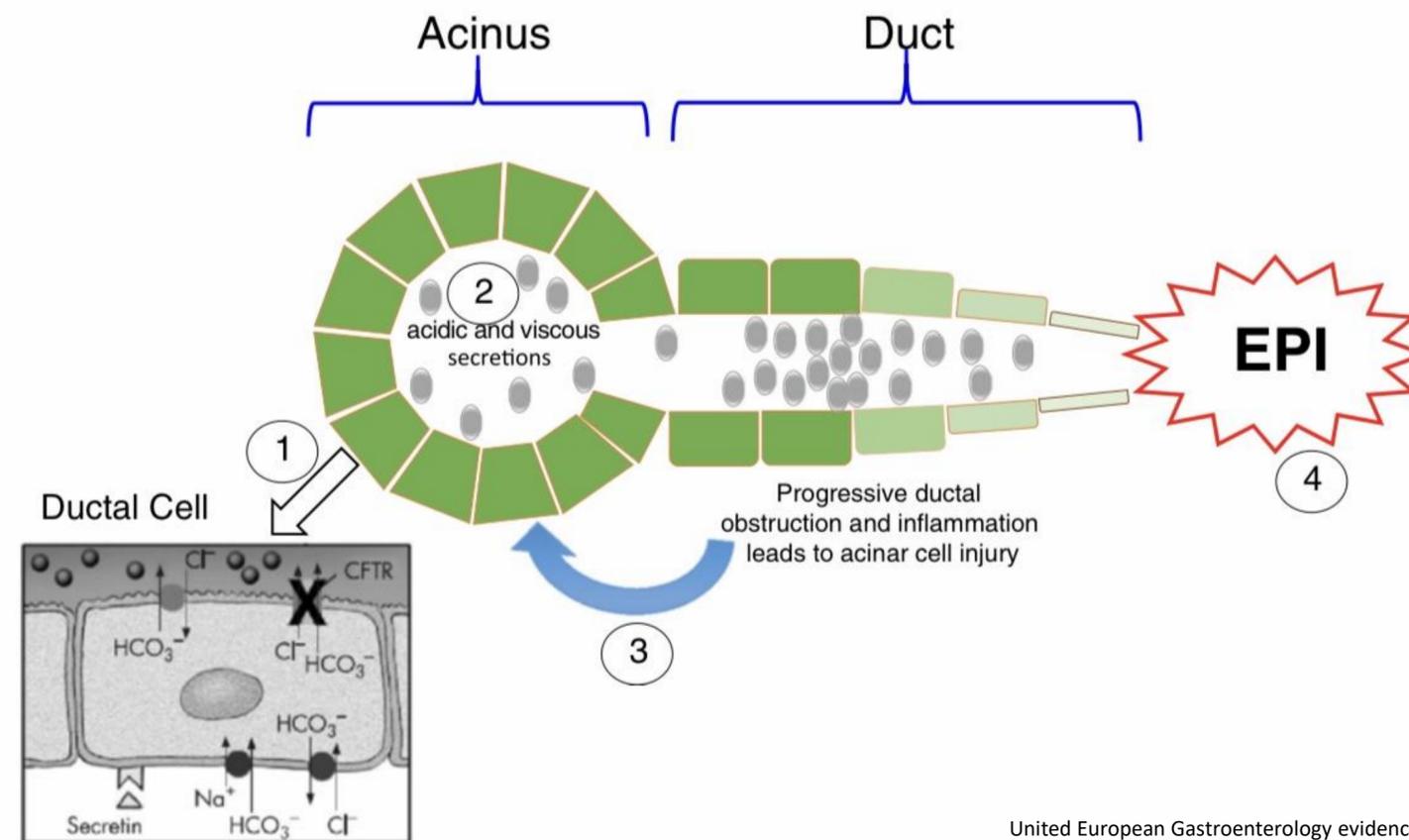
Гены и их аллели, предрасполагающих к развитию ХП, частота выявляемости и процент повышения риска развития ХП у европейцев не употребляющих алкоголь

Gene symbol	Typical variants	Frequency	Risk effect
<i>PRSS1</i>	p.N29I, p.R122H	4%	>300-fold
<i>CPA1</i>	p.V251 M, p.N256K	3%	25-fold
<i>SPINK1</i>	p.N34S, c.194+2T>C	10%	15-fold
<i>CTRC</i>	c.180C>T (p.G60 = ) homozygous	4%	10-fold
	p.R254W, p.K247_R254del	2%	5-fold
<i>CEL</i>	<i>CEL-HYB1</i> hybrid allele	4%	5-fold
<i>CFTR</i>	p.F508del, p.R117H	10%	3-fold

# Мутации в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR)

➔ По данным ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова» в РФ частота муковисцидоза составляет 1:9000 новорожденных.

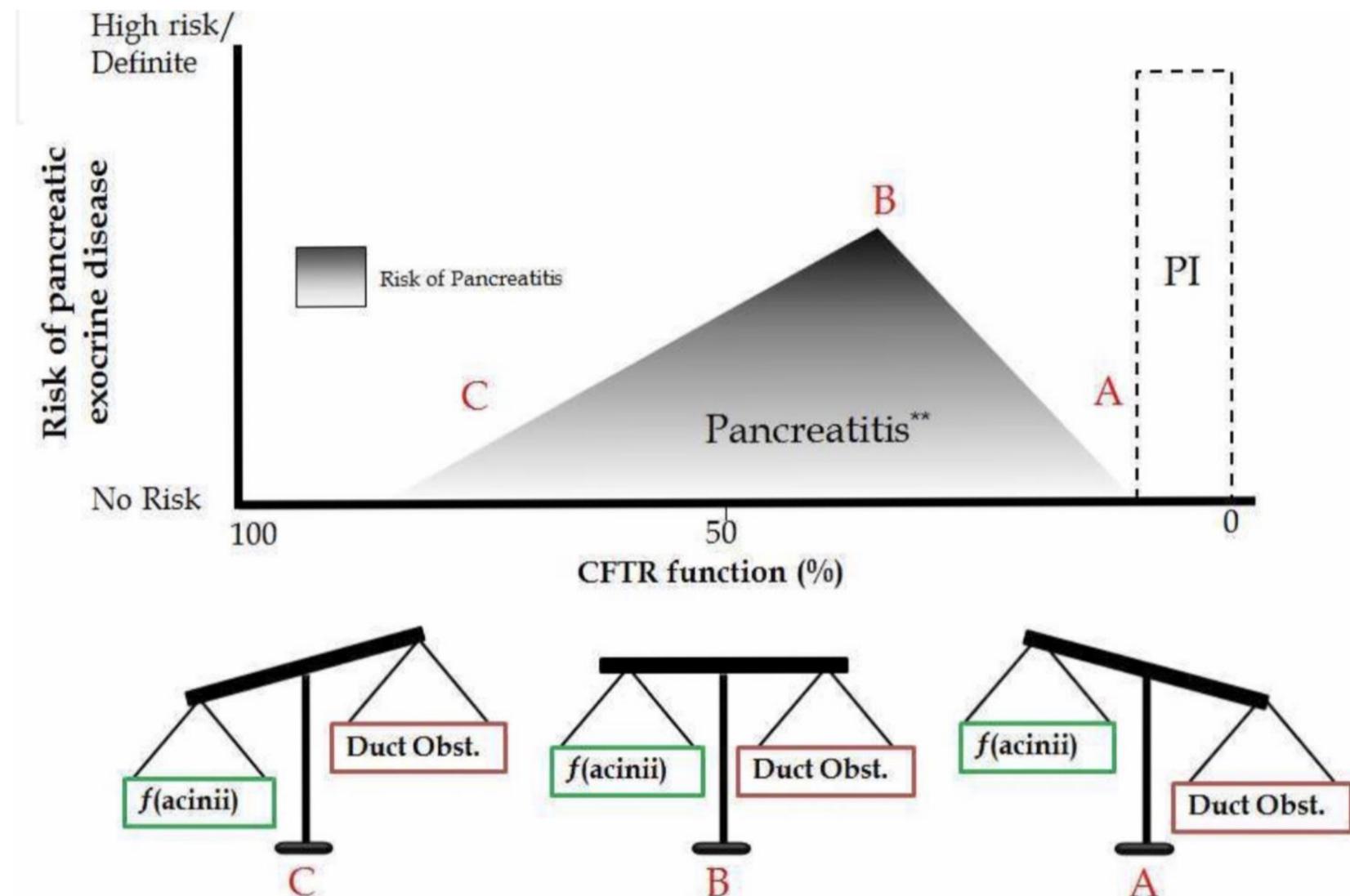
➔ Диагноз муковисцидоза/CFTR-связанного расстройства должен быть исключен у всех пациентов с дебютом ХП в возрасте до 20 лет, а также у пациентов с так называемым "идиопатическим" ХП (независимо от возраста дебюта).



➔ 1%-2% пациентов при муковисцидозе страдают хроническим панкреатитом

➔ До 85% — страдают экзокринной недостаточностью.

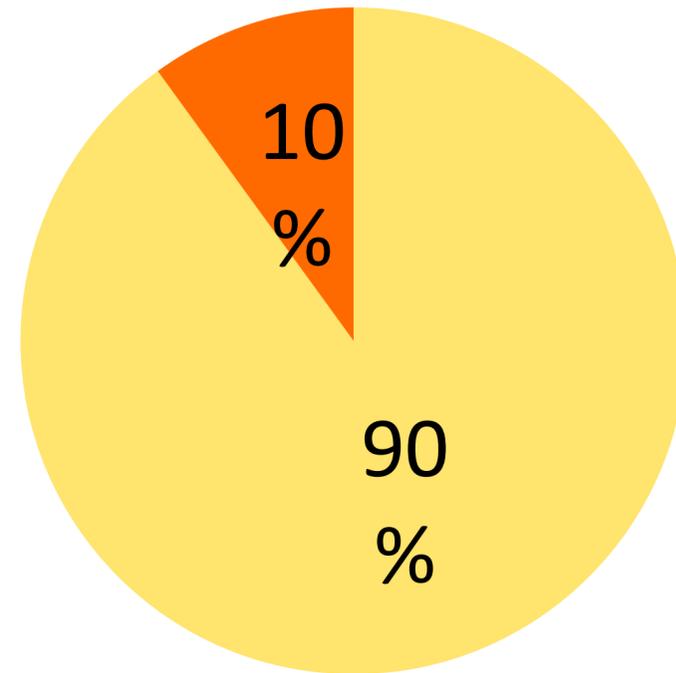
## Риск развития панкреатита в зависимости от тяжести дисфункции CFTR



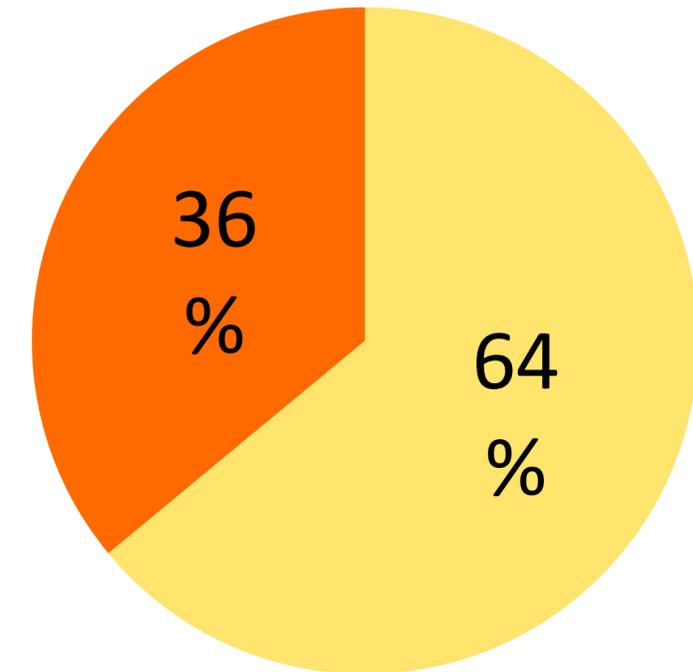
# Хронический панкреатит как следствие острого панкреатита

Частота прогрессирования от ОП к ХП

Первый эпизод ОП



Рецидивирующий ОП



➔ Курение плюс употребление более 20 г алкоголя было самым сильным фактором риска прогрессирования заболевания (отношение рисков 3,18).

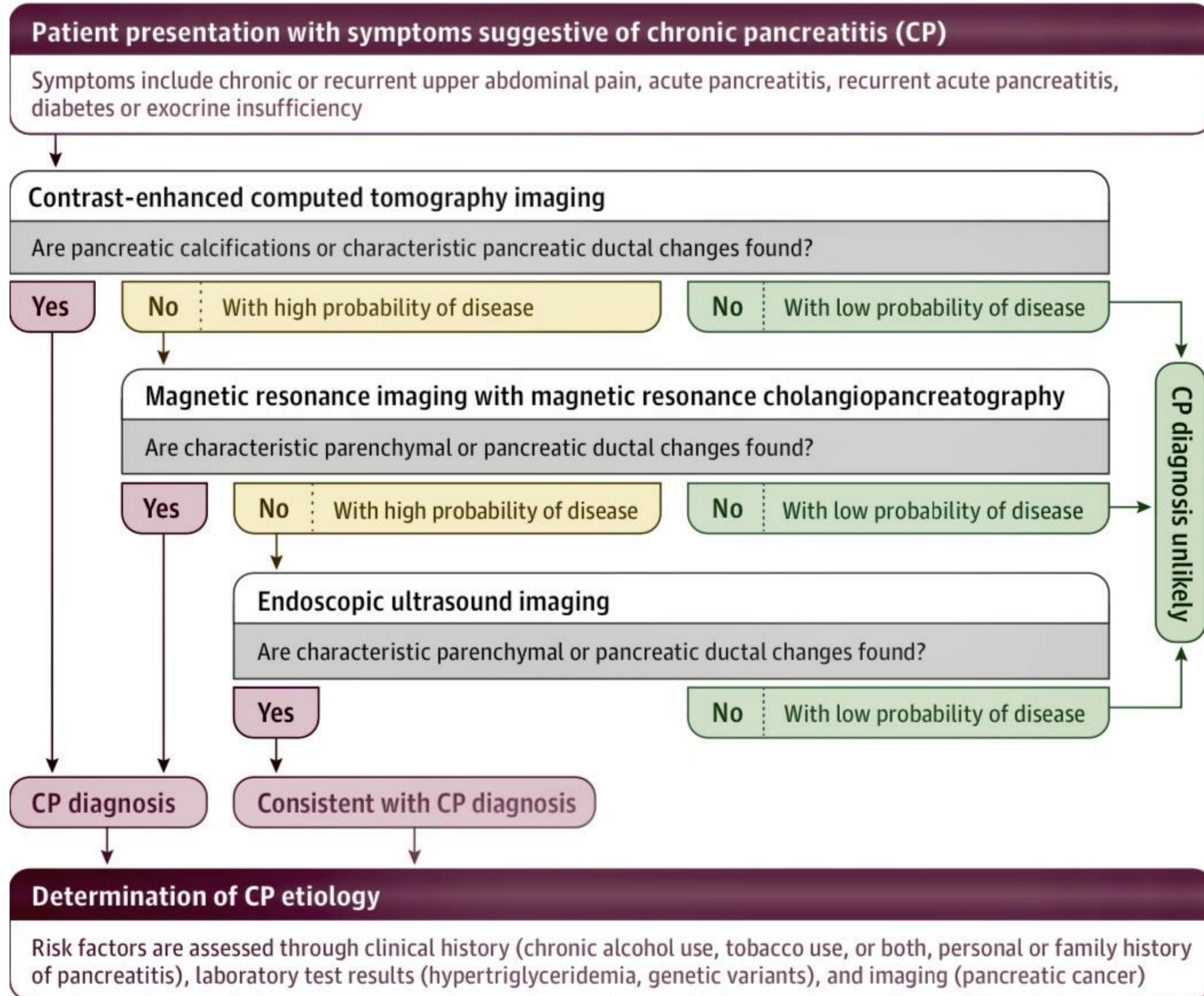
➔ Прогрессирование от ОП до ХП происходит в два раза быстрее при алкогольной этиологии по сравнению с генетической или идиопатической и в 5 раз быстрее, чем при билиарном остром панкреатите.

# Клинические проявления ХП

- ➔ Боль - основной симптом
- ➔ Боль присутствует у большинства пациентов
- ➔ Нет никаких доказательств того, что болевые симптомы "выгорают" у всех пациентов с продолжающимся ХП
- ➔ Нет прямой связи между морфологией поджелудочной железы и болевыми синдромом
- ➔ Во время постановки диагноза и при ухудшении болевых симптомов — тщательно обследовать пациента для исключения панкреатических осложнений и непанкреатических заболеваний

Symptoms	Prevalence in Chronic Pancreatitis, %
No pain <sup>53-55</sup>	6-24
Abdominal pain <sup>53-57</sup>	60-94
Pain pattern types	
A, Usually pain free, but episodes of mild to moderate pain <sup>53,54</sup>	9-13
B, Constant mild to moderate pain <sup>53,54</sup>	8-34
C, Usually free of abdominal pain, but episodes of severe pain <sup>53,54</sup>	19-51
D, Constant mild to moderate pain plus episodes of severe pain <sup>53,54</sup>	45
E, Constant severe pain <sup>53,54</sup>	6
Pain frequency	
Intermittent (types A and C) <sup>58</sup>	32
Constant (types B, D, and E) <sup>58</sup>	53
Pain severity	
Mild-moderate (types A and B) <sup>58</sup>	18
Severe (types C, D, and E) <sup>58</sup>	67
Complications	
Any acute pancreatitis <sup>46,55</sup>	42-50
Recurrent acute pancreatitis <sup>55,57</sup>	31-34
Exocrine insufficiency at diagnosis <sup>24,55</sup>	10-13
Nutritional manifestations	
Low BMI (underweight, <18 kg/m <sup>2</sup> ) <sup>59</sup>	8
Fat soluble vitamin deficiency	
Vitamin A (<30 µg/dL) <sup>59</sup>	25
Vitamin D (<10 ng/mL) <sup>59,60</sup>	21-38
Vitamin E (<5.7 mg/L) <sup>59</sup>	17
Osteopenia <sup>61</sup>	29-52
Osteoporosis <sup>61</sup>	17-32
Fracture <sup>62-64</sup>	5-21
Endocrine insufficiency at diagnosis <sup>55,65</sup>	10-33

# Алгоритм диагностики ХП



## Чувствительность визуализирующих методик

	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
CT	75% (66–83%)	91% (81–96%)
MRI	78% (69–85%)	96% (90–98%)
Endoscopic ultrasound	81% (70–89%)	90% (82–95%)
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	82% (76–87%)	94% (87–98%)
Transabdominal ultrasound	67% (53–78%)	98% (89–100%)

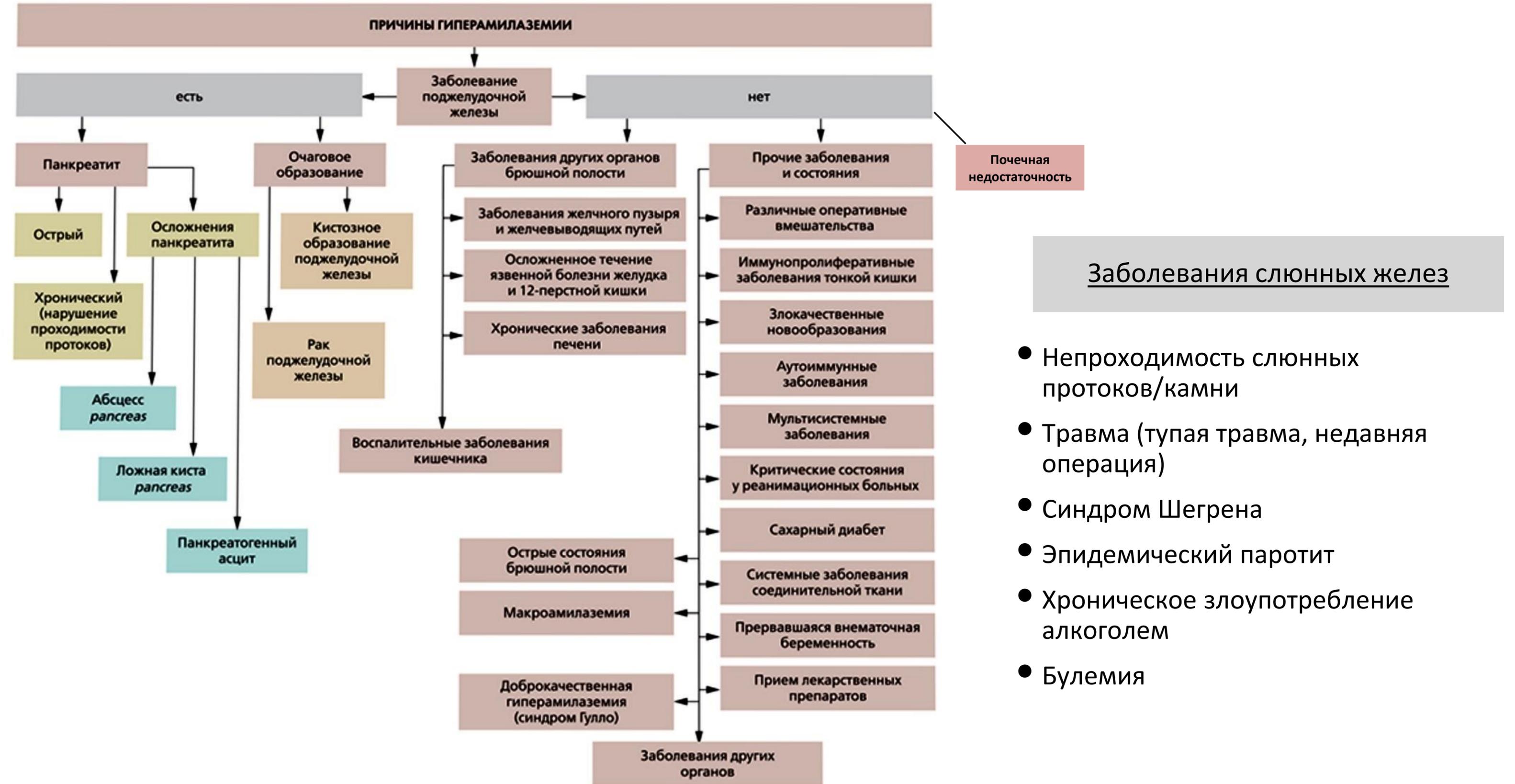
Data modified from Issa and colleagues (2017).<sup>61</sup>

**Table 3: Accuracy of imaging methods for diagnosing chronic pancreatitis**

# Кембриджская классификация ХП по данным УЗИ и КТ

Тяжесть	Изменения
Норма	ГПП <2 мм Нормальный размер и форма ПЖ Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Один признак из следующих: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ГПП 2–4 мм;</li> <li>– небольшое увеличение (до 2 норм);</li> <li>– гетерогенность паренхимы</li> </ul>
Легкий	Необходимы два или более признаков: <ul style="list-style-type: none"> <li>– ГПП 2–4 мм;</li> <li>– небольшое увеличение (до 2 норм);</li> <li>– гетерогенность паренхимы</li> </ul>
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: <ul style="list-style-type: none"> <li>– большие полости (&gt;10 мм);</li> <li>– значительное увеличение железы (&gt;2 норм);</li> <li>– дефекты наполнения внутри протоков или камни;</li> <li>– обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра;</li> <li>– поражение соседних органов</li> </ul>

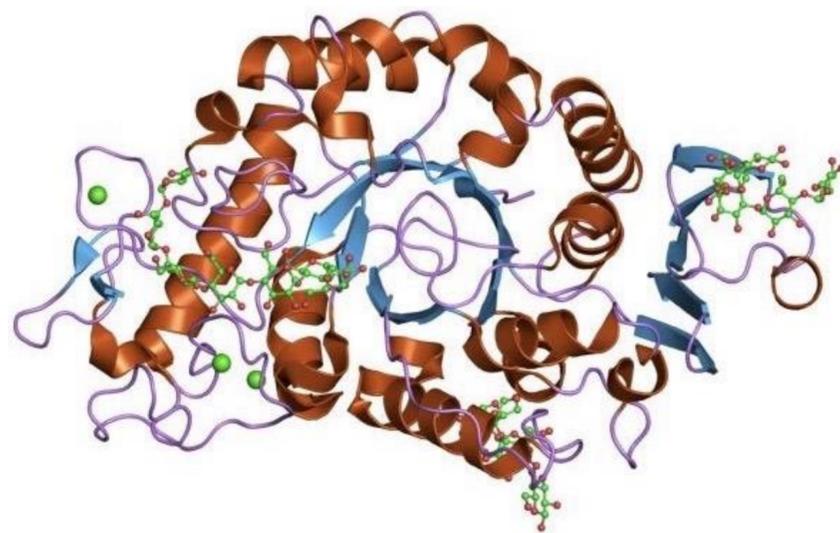
# Гиперамилаземия



## Заболевания слюнных желез

- Непроходимость слюнных протоков/камни
- Травма (тупая травма, недавняя операция)
- Синдром Шегрена
- Эпидемический паротит
- Хроническое злоупотребление алкоголем
- Булемия

# Макроамилаземия



Амилаза



Глобулины (чаще IgA - 92%  
пациентов)

## Клиренс амилаза к креатинину (Ка/Кк)

$$Ka/Kk = (Amochi/Akrovi) \times (Kkrovi/Kmochi) \times 100 \%$$

- < 1 % — макроамилаземия
- 1-2,5% (по некоторым данным 1-4%) — норма
- > 4% — заболевания поджелудочной

# Формы макроамилаземии:

- 1 тип: устойчивая гиперамилаземия, снижение уровня амилазы в моче и относительно высокая концентрация комплекса амилаза + белок в сыворотке
- 2 тип: гиперамилаземия, но концентрация амилазы в моче может быть снижена незначительно или нормальна, а соотношение макроамилазы (МА) и обычной амилазы в сыворотке крови гораздо меньше, чем при гиперамилаземии 1-го типа
- 3 тип: характеризуется нормальной активностью амилазы в сыворотке, нормальными показателями содержания амилазы в моче, а также обычно низким соотношением МА и обычной амилазы в сыворотке

## Заболевания, при которых могут образоваться комплексы амилаза/глобулин:

- Целиакия
- Аутоиммунные заболевания (СКВ, ревматоидный артрит)
- Моноклональные гаммапатии - наличие в крови аномальных белков, соединяющихся с амилазой, например, миеломная болезнь.
- ВИЧ

Таблица

Проявления основного заболевания при вторичных IgA-нефритах		
Основное заболевание	Клинические проявления	Лабораторные признаки
Алкогольная болезнь печени	ЦП, кардиомиопатия, панкреатит, полинейропатия, энцефалопатия	Макроцитарная анемия, гиперурикемия, повышение десиалотрансферрина
Геморрагический васкулит	Кожная пурпура + артриты + абдоминальный синдром	СКГ, васкулиты мелких артерий
Болезнь Бехтерева, Крона, НЯК, псориаз, болезнь Рейтера	Поражение позвоночника, суставов, увеит, конъюнктивит-уретрит, иридоциклит, диарея, гемоколит	Сакроилеит, васкулиты мелких артерий, антиген HLA B27
Целиакия	Диарея с мальабсорбцией, прогрессирующие изменения слизистой тонкой кишки	Доминантный тип наследования, антиглютеновые IgA-антитела
ВИЧ-инфекция	Васкулит, синдром Рейтера, оппортунистические инфекции, диарея с мальабсорбцией	Репликация ВИЧ, иммунодефицит, резистентная анемия
НСV-инфекция	ХГ (ЦП), синдром Рейно, анемия, полиартрит, пурпура, тиреоидит	Репликация ВИЧ, СКГ, гипо-С3-емия, васкулиты, АФС
Синдром Альпорта	Тугоухость, аномалии хрусталика, катаракты	Доминантный тип наследования, стигмы дисэмбриогенеза

# Гиперлипаземия

**Table 3** Possible pathogeneses of alternative causes of significantly raised lipase

## Reduced clearance/physiological

### *Renal impairment*

- Lipase handling and metabolism: glomerular filtration is primarily responsible for the removal of lipase from the serum; the majority of lipase is then reabsorbed by renal tubules with subsequent intra-renal degradation.<sup>7,43,73</sup> Liver, lungs and spleen also likely involved in lipase metabolism<sup>7,74</sup>
- Raised lipase in renal impairment: reduced glomerular filtration at least partially explains this.<sup>50</sup> Other mechanisms also seem to exist as lipase levels in individuals do not correlate well with changing renal function<sup>75</sup>
- Haemodialysis and CRF patients: additional possibilities include subclinical foci of pancreatitis and increased lipase reabsorption in the intestine<sup>49,50</sup>

### *Macrolipase*

- Enlarged lipase molecule: may artificially elevate serum lipase measurements caused by reduced renal filtration<sup>53,54</sup>
- Presence of macrolipase may sometimes indicate an increased risk for associated disorders, such as autoimmune or lymphoproliferative disease<sup>51,52</sup>

## Intra-abdominal pancreatic and non-pancreatic causes (other than pancreatitis)

- Inflammation: pancreas probably highly sensitive to inflammation in adjacent organs/structures, such as the biliary tract and gastrointestinal tract, with subsequent increases in serum lipase caused by inflammation of these organs<sup>11,43</sup>
- Obstruction: biliary regurgitation into the pancreas from distal obstruction may induce pancreatic inflammation; biliary, pancreatic duct or bowel obstruction may also cause increased bloodstream diffusion of pancreatic enzymes<sup>4,11,14</sup>
- Alternative sources of lipase: stomach, small bowel, liver, gallbladder and other surrounding organs may potentially act as non-pancreatic sources of lipolytic enzymes<sup>14</sup>
- Peritonitis: mechanisms not clear with regards to peritoneal irritation (e.g. intra-abdominal haemorrhage) and elevated serum lipase<sup>65</sup>
- Impaired hepatic function: reduced hepatic metabolism of lipase may occur with impaired hepatic function (e.g. chronic liver diseases like biliary atresia)<sup>57,74</sup>
- Neoplasia: lipase elevation may be related to biliary or pancreatic ductal obstruction, formation of macrolipases, or (functional) tumour mass lipase production/hypersecretion<sup>17,60,62</sup>
- Non-pathological pancreatic hyperenzymaemia: mechanisms not yet characterized, although a genetic basis should be entertained<sup>23</sup>

## Critical illness

- ICU patients with critical illness/multi-organ failure: pancreatic hypoperfusion with cellular stress may be responsible for lipase elevations;<sup>25</sup> alternatively, pancreatic enzymes in the gut may enter the submucosa and subsequently the systemic circulation during times of gut ischaemia from reduced splanchnic flow<sup>25,26</sup>
- Neurosurgical patients with severe head injuries: exocrine pancreatic enzyme production may be activated through central pathways, such as increased vagal tone, altered adrenergic stimulation, and/or release of activating hormones such as cholecystokinin<sup>66,68</sup>

## Some alternative causes

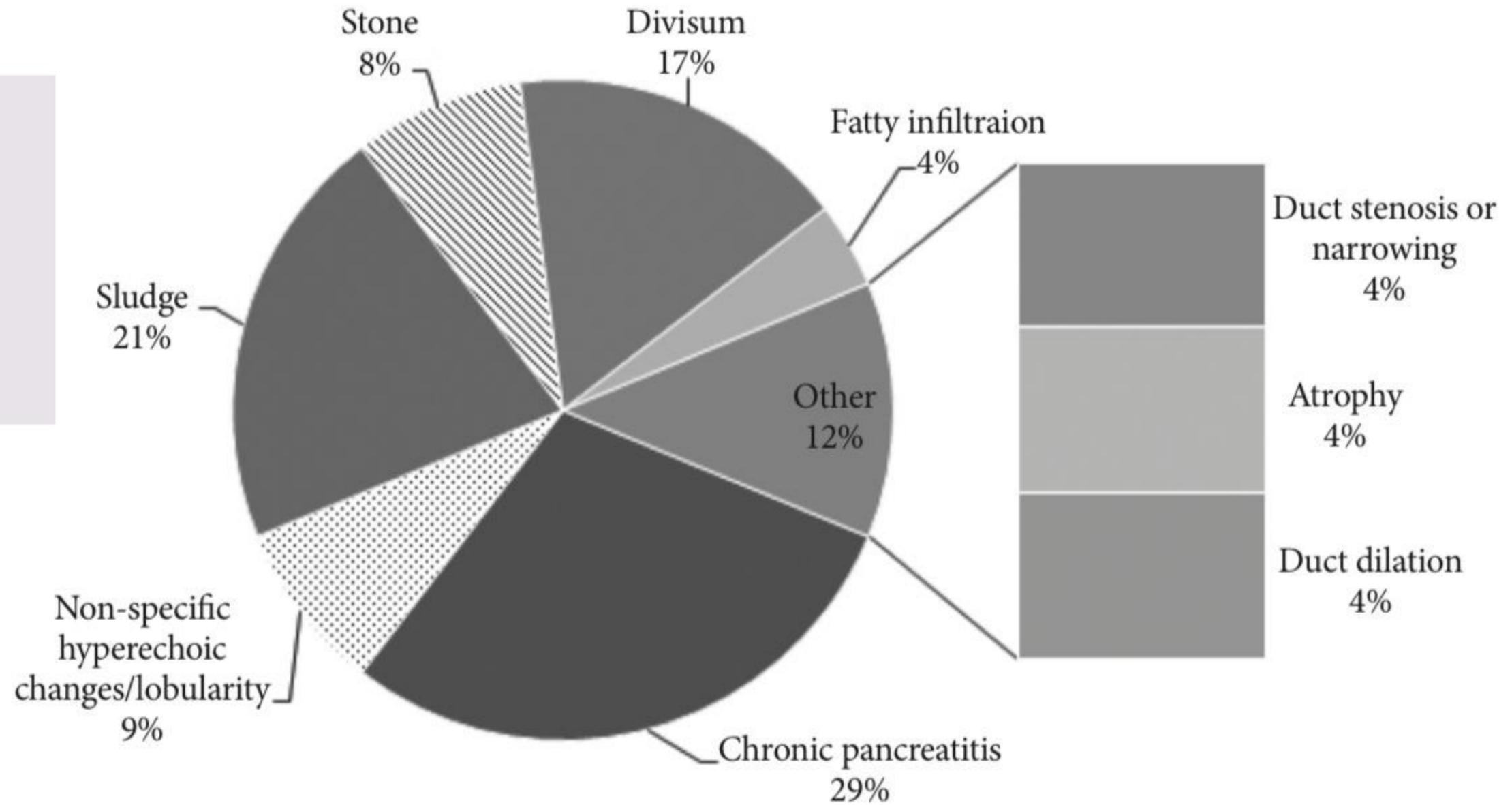
### *Diabetic ketoacidosis and type 1 DM*

- Possible causes of raised lipase in DKA: may include relative renal hypoperfusion and thus reduced serum clearance of the enzyme;<sup>30</sup> alternatively, impaired pancreatic and/or splanchnic flow, in addition to non-pancreatic release of lipolytic enzymes, may be contributing factors.<sup>17,54,56</sup>
- In DKA and recent-onset type 1 DM in general: inflammation from immune-mediated  $\beta$ -cell destruction could potentially 'spill over' into the exocrine pancreas, with subsequent acinar cell damage<sup>14,30,70</sup>

## Ретроспективный анализ (2006—2016 гг):

**Table 1.** Baseline Characteristics

Age, yr (mean; range)	50.3; 19–84
Sex	
Female	29 (74%)
Male	9
Symptoms	
Abdominal pain	27 (71%)
Diarrhea	1
Gas	1
Heartburn	1
Weight loss	1
No symptoms	7 (18%)

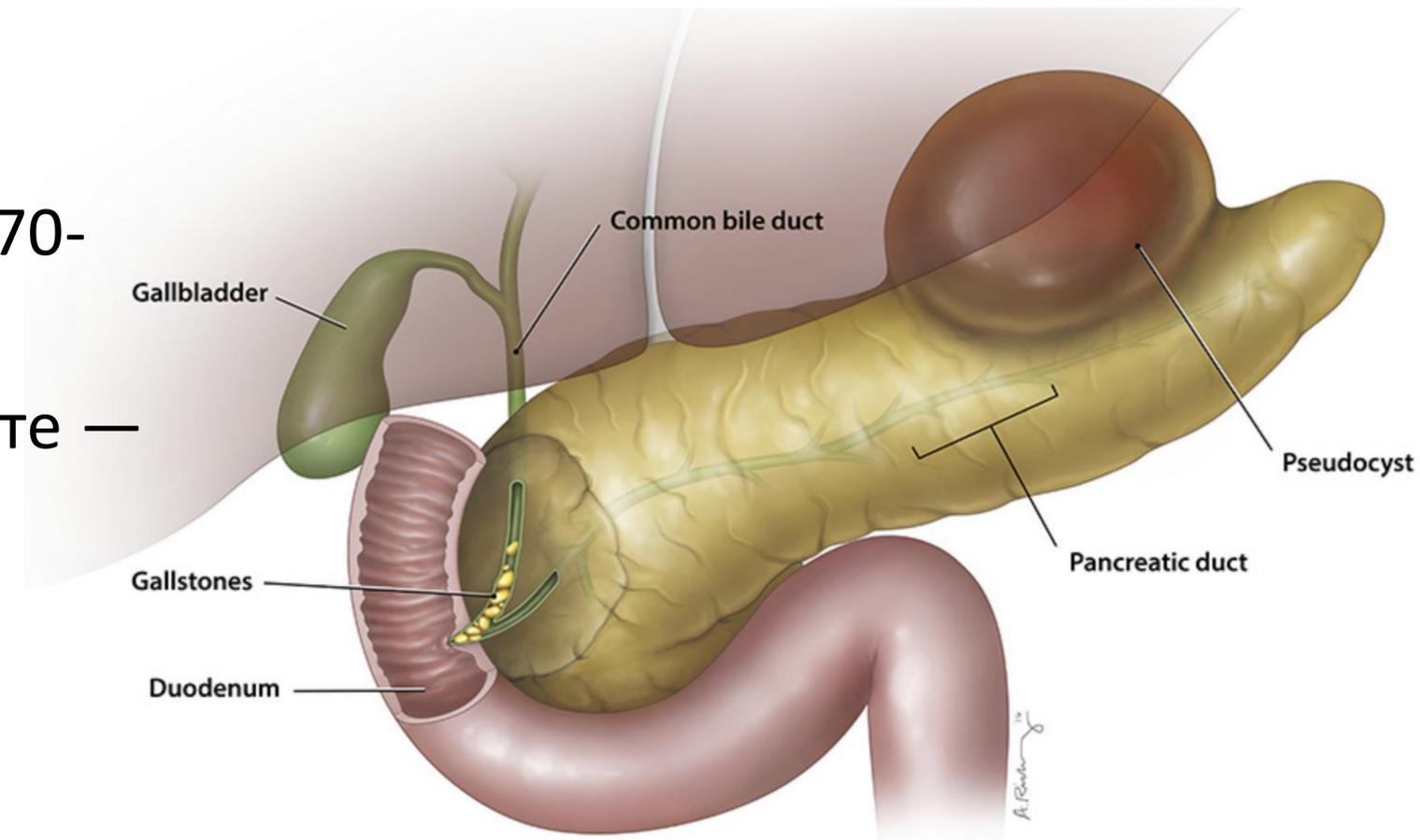


# Осложнения хронического панкреатита

- Экзокринная недостаточность поджелудочной железы ( снижение веса, дефицит макро- и микронутриентов, остеопороз)
- Эндокринная недостаточность (Сахарный диабет тип 3c)
- Псевдокисты ПЖ
- Псевдоаневризма ПЖ
- Сдавленные и тромбоз селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен
- Протоковая аденокарцинома ПЖ

# Псевдокисты

- Распространенность 20—40% при ХП
- Чаще встречаются у пациентов с алкогольным ХП (70-78%), идиопатическим ХП (6—16%)
- Спонтанная регрессия при хроническом панкреатите — менее 10%
- Регрессия в течение первых шести недель после острого приступа панкреатита 40%

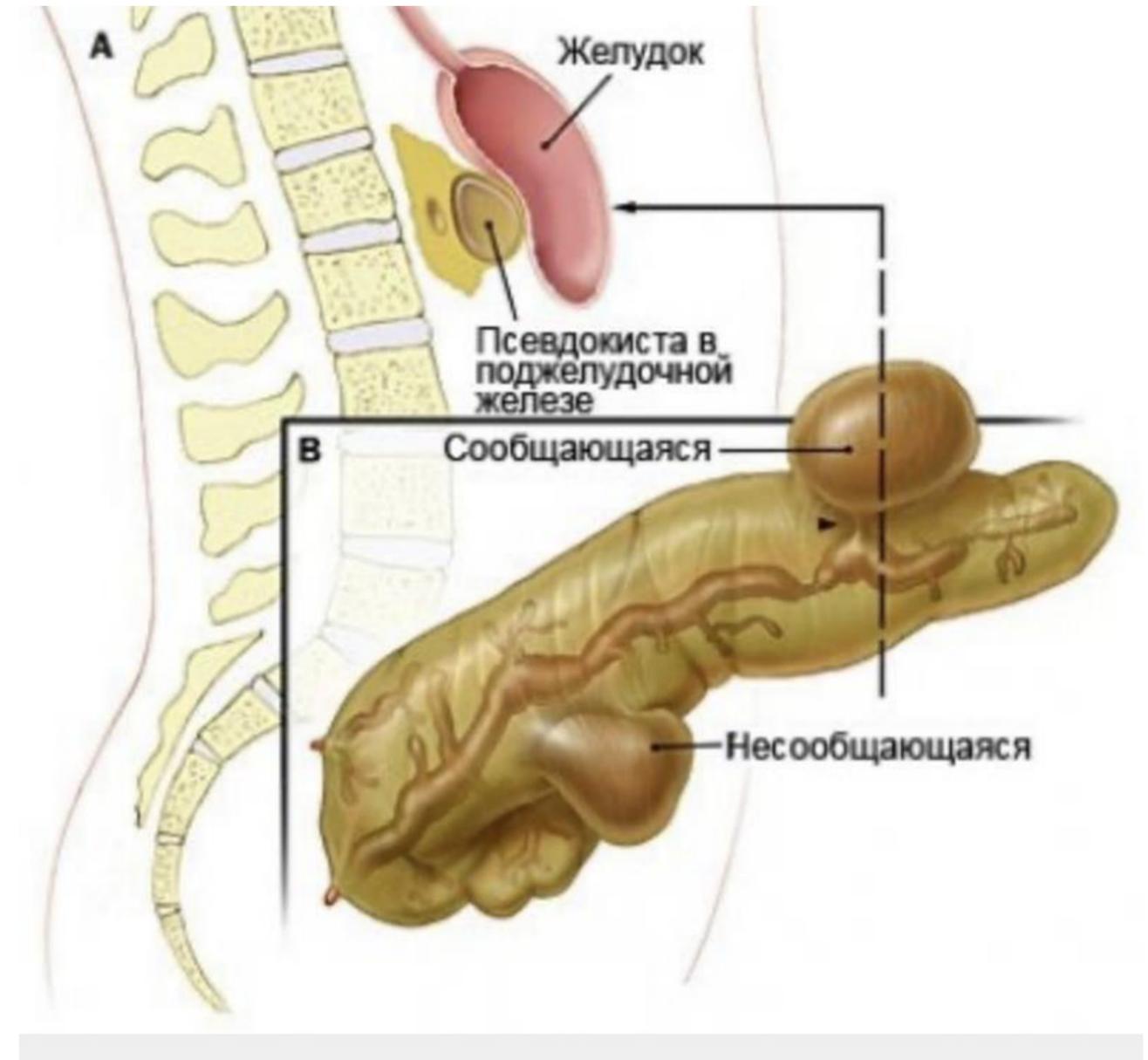


## Показания к хирургическому лечению:

- Наличие симптомов
- Наличие осложнений (инфекция, кровотечение или разрыв)
- Сдавление окружающих органов (обструкция желудка, двенадцатиперстной кишки или желчевыводящих путей)
- Бессимптомные ПК, достигшие размера >5 см в диаметре и не рассасывающиеся в течение 3-6 месяцев. Псевдокиста >5 см — осложнения в 41% случаев.
- Относительное показание — хронический панкреатит с аномалиями протоков поджелудочной железы или камнями протоков поджелудочной железы

# Виды хирургического лечения

- Эндоскопическое дренирование (транспапиллярное и трансмуральное)
- Хирургическое дренирование
- Чрескожное дренирование (не следует проводить при хронических ППК, за исключением пациентов, которые не являются кандидатами на другие процедуры )



# Псевдоаневризма



Следует лечить сосудистые псевдоаневризмы, которые развиваются вторично по отношению к ХП



Ангиографическая эмболизация является методом выбора при геморрагических псевдоаневризмах.



Если псевдоаневризма обнаружена в непосредственной близости от ПК, следует рассмотреть возможность селективной ангиографической эмболизации до любой попытки дренирования ПК, в связи с риском кровотечения.

# Экзокринная недостаточность поджелудочной железы

➔ У пациентов с хроническим панкреатитом экзокринная функция поджелудочной железы снижена на 50-80% по сравнению со здоровыми добровольцами.

- Слабая ЭНП - пониженная секреция одного или нескольких ферментов с нормальной концентрацией бикарбоната в дуоденальном соке и нормальная экскреция фекального жира.
- Умеренная ЭНП - пониженная секреция ферментов и концентрация бикарбоната, но нормальная экскреция фекального жира.
- Тяжелая ЭНП - пониженная секреция ферментов и концентрация бикарбоната и стеаторея.

## Клинические симптомы дефицита жирорастворимых витаминов:

Витамин К — экхимозы вследствие нарушения свертывания крови

Витамин Е — атаксия, периферическая невропатия

Витамин А — нарушение ночного зрения, ксерофтальмия

Витамин D — мышечные спазмы, боли в мышцах, остеомалация и остеопороз

# ЭНП не связанная с хроническим панкреатитом

## Потеря функциональной паренхимы:

- Рак поджелудочной железы
- Резекция поджелудочной железы
- Сахарный диабет

Частота развития (%) ЭНП при сахарном диабете по результатам эластазного теста

The rate of PEI according to the elastase test data in diabetes mellitus

Авторы	Type 1 DM		Type 2 DM		Controls	
	<200 mg/g	<100 mg/g	<200 mg/g	<100 mg/g	<200 mg/g	<100 mg/g
Hardt P.D. et al. [86]	56,7	30,0	35,0	16,9	18,1	4,8
Rathmann W. et al. [87]	—	—	30,3	11,9	14,3	3,7
Icks A. et al. [88]	45,5	25,9	—	—	13,8	5,2
Hardt P.D. et al. [89]	51,1	28,5	35,4	19,9	—	—
Ewald N. et al. [90]	—	21,1	—	—	—	—

# ЭНП не связанная с хроническим панкреатитом

Снижение эндогенной стимуляции	Связанные с верхними отделами ЖКТ	Другие причины	Генетические причины
Целиакия	Частичная или полная резекция желудка	Выраженный дефицит белка	Синдром Швахмана-Даймонда
ВЗК	Гиперхлоргидрия	ВИЧ инфекция	Синдром Йоханссон-Близзарда
Соматостатинома или лечение соматостатином	Нарушение опорожнения желудка	Резекция тонкой кишки	Врождённый дефицит трипсиногена
	Недостаточное измельчение питательных веществ		Врождённый дефицит Энтерокиназы
			Врождённый дефицит $\alpha$ 1-антитрипсина
			Муковисцидоз

# Выявление экзокринной недостаточности поджелудочной железы

- МРХПГ с секретинном
- Дыхательный тест C13 со смешанными триглицеридами
- Количественное определение жира в 3-дневном кале
- Определение содержания жира в кале методом кислотного стеатокрита
- Фотометрическое измерение содержания химотрипсина в кале
- *Определение активности эластазы-1 в кале ( < 200 мкг/г - ЭНП; > 500 мкг/г - ЭНП маловероятна).*



- Каждого пациента с впервые установленным диагнозом ХП следует проверять на наличие ЭНП
- Отсутствие симптомов не позволяет надежно исключить экзокринную недостаточность
- Признаки ХП (морфологические изменения) и функциональные нарушения обычно развиваются параллельно, но это не всегда — несоответствие встречается примерно у 25% больных
- Наличие ЭНП следует оценивать ежегодно у пациентов с ХП + при появлении/ухудшении симптомов которые могут быть отнесены к ЭНП
- Если симптомы экзокринной недостаточности сохраняются, несмотря на адекватную ЗФТ, для оценки эффективности лечения рекомендуются функциональные тесты (13С-МТГ-БТ, кислотный стеатокрит, измерение содержания химотрипсина в кале и количественный фекальный жир)

# Физикальная оценка трофологического статуса

- Индекс массы тела
- Измерение окружности плеча, кожной складки трицепса и силы захвата кисти - при наличии асцита или отеков

Диагностические критерии недостаточности питания, ESPEN:

- Индекс массы тела (ИМТ)  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>
- Непреднамеренная потеря веса ( $>10\%$  не зависимо за сколько времени или  $>5\%$  за три месяца) **+** низкий ИМТ ( $<20$  кг/м<sup>2</sup> при возрасте  $<70$  лет или  $<22$  кг/м<sup>2</sup>, если  $>70$  лет) или **+** индекс массы свободного жира  $<15$  кг/м<sup>2</sup> у женщин и  $<17$  кг/м<sup>2</sup> у мужчин.

# Лабораторная оценка трофологического статуса

## Основные параметры:

- Общий белок
- Альбумин
- Гемоглобин
- Абсолютное количество лейкоцитов

## Дополнительные параметры:

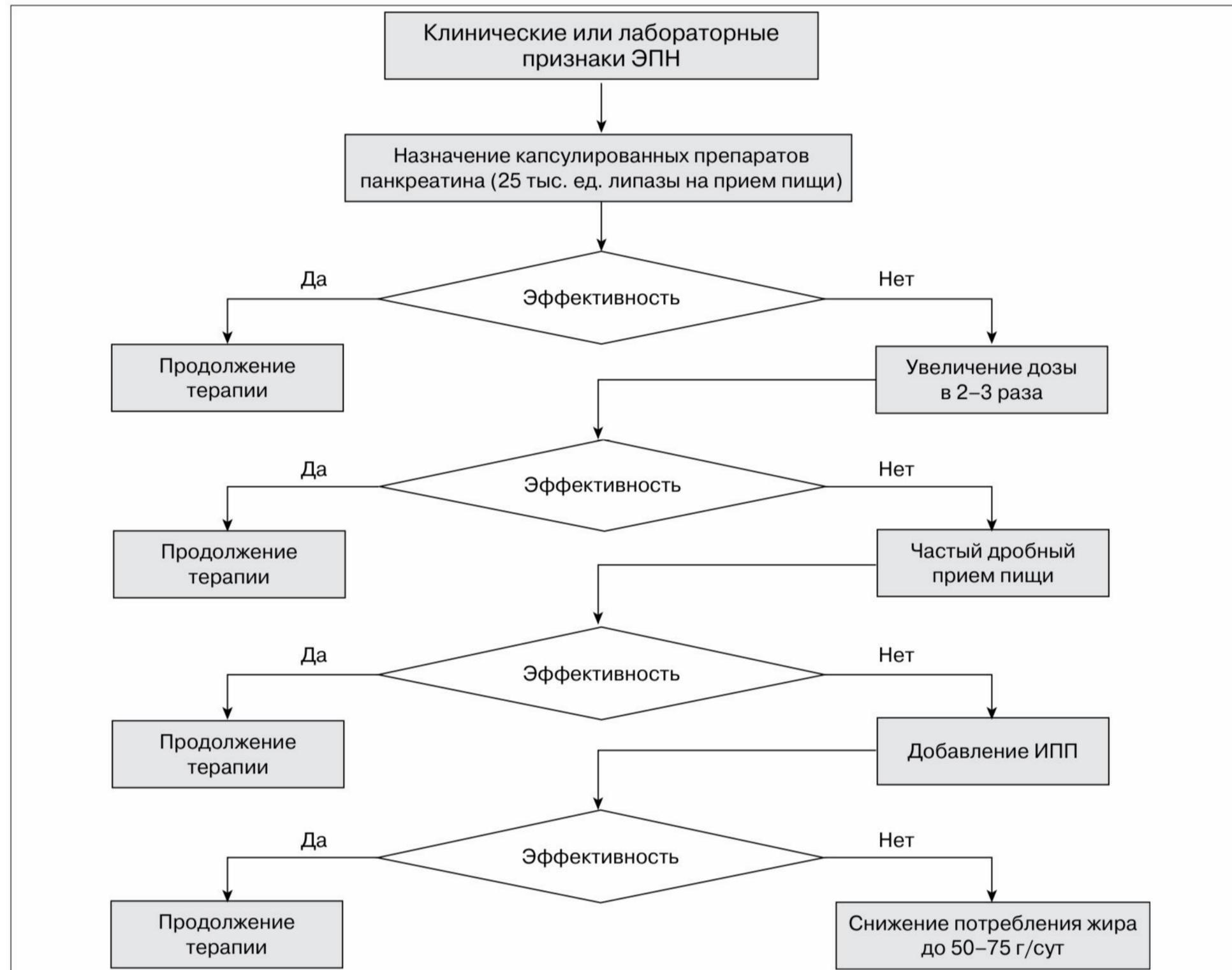
- Ретинолсвязывающий белок
- Витамин В12
- Фолиевая кислота
- Витамин Д
- Железо
- Трансферрин
- Магний
- Цинк

# Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы

- ➔ Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами и таблетированным энтеросолюбильным панкреатином
- ➔ Предпочтительными препаратами микросферы или мини-микросферы с кишечнорастворимой оболочкой, размером <2 мм. Микро - или мини-таблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научные данные ограничены.
- ➔ Мини-микросферы диаметром 1,0–1,2 мм ассоциируются с более высокой терапевтической эффективностью по сравнению с 1,8-2,0 мм микросферами.

Торговое название	Липаза, ЕД	Диаметр	Другие компоненты
Креон	10000, 25000, 40000	менее 2 мм	
Панзинорм	10000, 20000	менее 2 мм	
Микразим	10000, 25000	менее 2 мм	
Мезим-форте	3500, 10000, 20000	больше 2 мм	
Пензитал	6000	больше 2 мм	
Дигестал	6000	больше 2 мм	жёлчь, гемицеллюлаза
Фестал	6000	больше 2 мм	жёлчь, гемицеллюлаза
Эрмиталь	10000, 25000, 36000	менее 2 мм	
Энзистал	6000	больше 2 мм	жёлчь, гемицеллюлаза

# Алгоритм ведения больных с ЭНП



# Питание пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ

1. Небольшие частые высокоэнергетические приемы пищи (особенно для пациентов с трофологической недостаточностью)
2. 30% от калорий — за счёт жиров
3. Избегать высокого содержания клетчатки в рационе
4. Около 10-15% пациентов нуждаются в дополнительном пероральном питании (сиппинг). Добавки, содержащие среднецепочечные триглицериды в целом не рекомендованы, только в качестве крайней меры.
5. Рекомендовано индивидуальное диетическое консультирование врачом-диетологом
6. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой экзокринной недостаточностью железы включают диету с энергетической ценностью 2500–3000 калорий в сутки, потребление 1,0– 1,5 г/кг/сутки белков

# Питание при хроническом панкреатите

Научно обоснованной панкреатической диеты нет

В идеальном случае диета больного ХП не должна отличаться по составу и количеству от рациона здорового человека



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. В идеальном случае диета больного ХП не должна отличаться по составу и количеству от рациона здорового человека.

Пациенту назначают дробный прием пищи с равномерным распределением жира во все порции. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой экзокринной недостаточностью железы включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500–3000 калорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сутки белков.



# Лечение боли

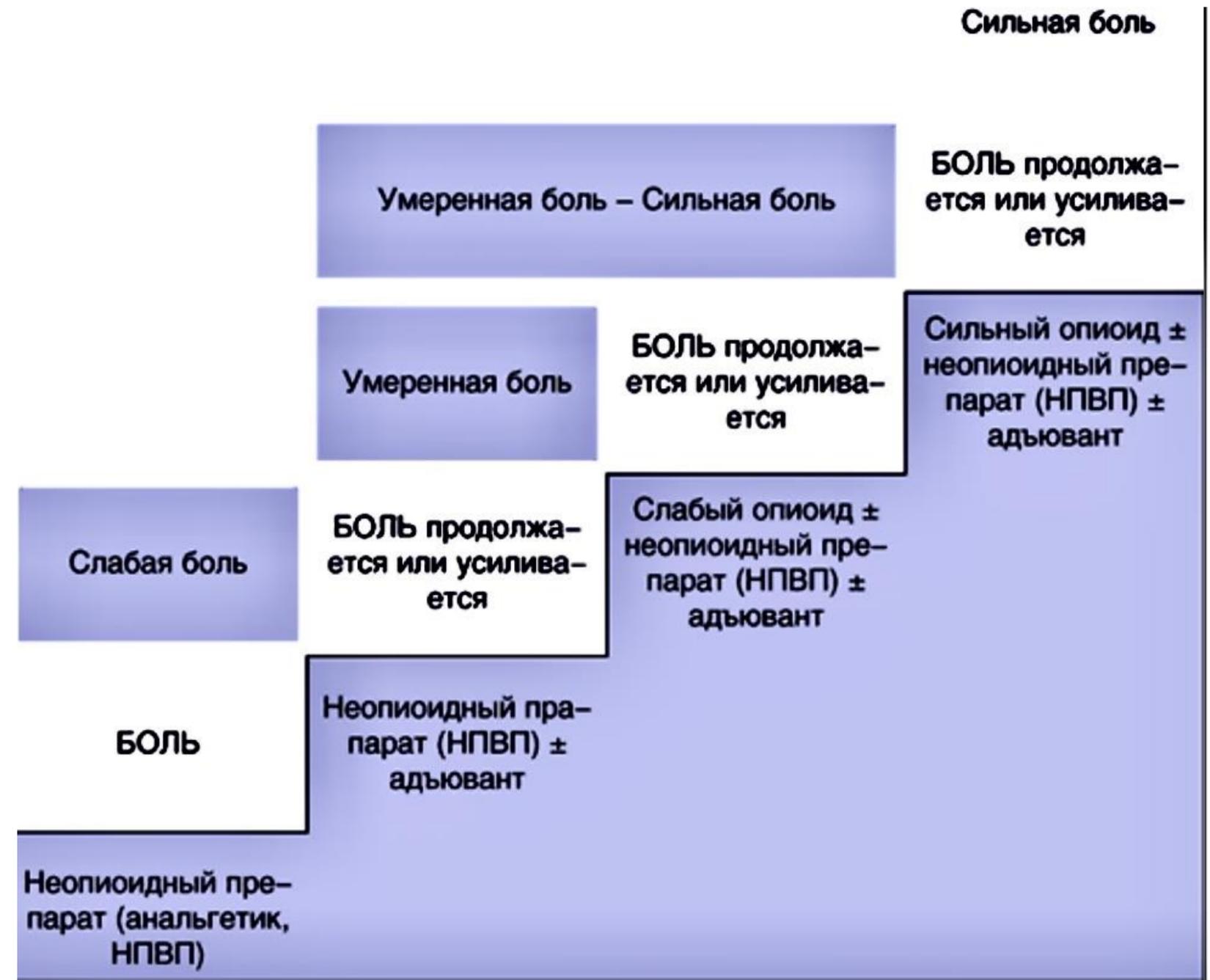
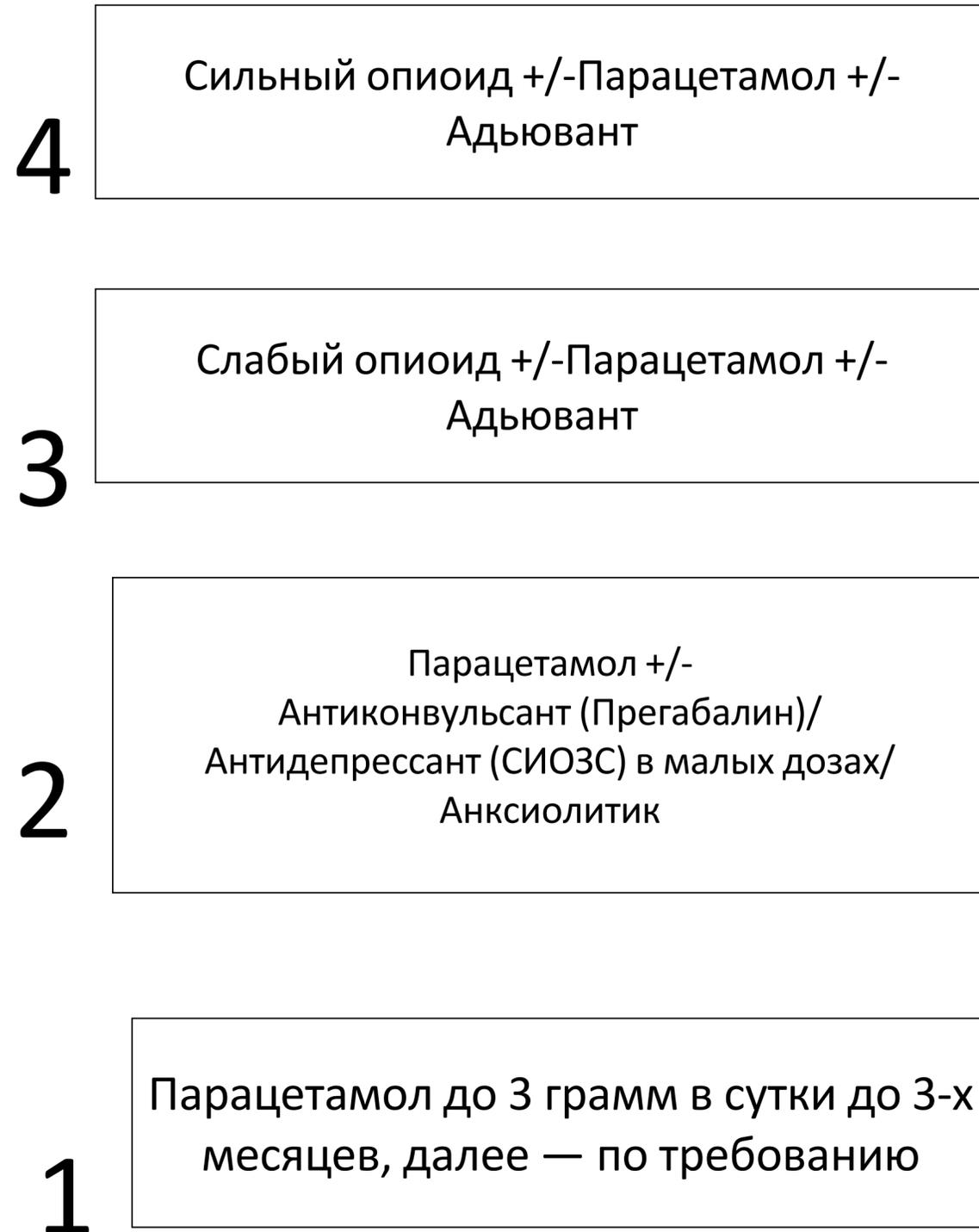
Панкреатические ферменты не должны использоваться в качестве лечения боли у пациентов с ХП

- Отказ от курения и употребления алкоголя
- Анальгетическая терапия (принципы "лестницы обезболивания", рекомендованные ВОЗ).
- Антиоксиданты
- Хирургические методы

**Table 4. Randomized Controlled Trials Evaluating Pain Relief of Medical and Interventional Therapies for Painful Chronic Pancreatitis**

Source	No. of Patients	Comparison	Primary Outcome	Duration of Follow-up	Pain Relief	Adverse Events
Bhardwaj et al, <sup>103</sup> 2008	127	Antioxidants (dose: 0.54 g ascorbic acid, 9000 IU β-carotene, 270 IU α-tocopherol, 600 μg organic selenium, and 2 g methionine per d) vs placebo	Reduction in painful d/mo at 6 mo	6 mo	Reduction in mean (SD) number of painful d/mo 7.4 (6.8) vs 3.2 (4) ( $P < .001$ ) (mainly idiopathic CP)	No significant adverse events noted except headache in 8 and constipation in 4 patients taking antioxidants (n = 71)
Siriwardena et al, <sup>102</sup> 2012	70	Antioxidants (dose: 2 tablets 3/d, contained 38.5 mg selenium yeast, of which 50 μg was l-selenomethionine; 113.4 mg/d α-tocopherol acetate; 126.3 mg ascorbic acid; and 480 mg l-methionine) vs placebo	Change in clinic pain score at 6 mo	6 mo	Nonsignificant reduction in pain score by 2.33 vs 1.97; $P = .50$ , mainly alcoholic CP taking 85 mg of morphine/d)	No significant adverse events noted except 1 patient had diarrhea and 1 developed hepatic encephalopathy in the antioxidant group
Olesen et al, <sup>99</sup> 2011	64	Pregabalin (75 mg 2/d, increased to 300 mg 2/d after 1 wk) vs placebo	Change in pain intensity as measured on a visual analogue scale after 3 wk of treatment	3 wk	36% vs 24% ( $P = .02$ )	Four of 34 Patients in the pregabalin group had serious adverse events: pneumonia, worsening abdominal pain, eczema, and shoulder injury in 1 patient each; 35% and 24% of patients taking pregabalin reported feeling drunk and light-headedness
Talukdar et al, <sup>108</sup> 2016	87	Antioxidants + pregabalin vs placebo	Pain relief measured on visual analogue scale and Izbicki pain score	2 mo	48% vs 27% ( $P = .04$ )	Mild to moderate self-limiting nausea and vomiting in the treatment group
Dumonceau et al, <sup>109</sup> 2007	55	ESWL vs ERCP + ESWL	Pain relapse	2 y	58% vs 55% ( $P = .63$ )	3% Complication (1 patient developed pseudocyst) in the ERCP + ESWL group
Díte et al, <sup>110</sup> 2003	72	ERCP (no ESWL) vs surgery	Complete pain relief	5 y	15% vs 34% ( $P = .002$ )	8% Patients in each group had complications
Cahen et al, <sup>111</sup> 2007	39	ERCP + ESWL vs surgery	Complete pain relief	2 y	16% vs 40% ( $P = .007$ )	11 Patients (58%) had minor complications in the endoscopy group and 7 (35%) had complications in the surgery group
Cahen et al, <sup>112</sup> 2011	31	ERCP + ESWL vs Surgery	Complete pain relief	6.5 y (follow-up of RCT from 2007)	25% vs 53% ( $P = .04$ )	47% Of patients in the endoscopy group required surgery

# «Лестница обезболивания»



# Адьюванты

## Антидепрессанты СИОЗС

Стимулирующие

- Флуоксетин 20 мг/сутки
- Циталопрам 20 мг/сутки

Сбалансированные

- Сертралин 25-50 мг/сутки
- Пароксетин 20 мг/сутки утром

Седативные

- Флувоскамин 50-100 мг вечером

## Антиконвульсанты

- Прегабалин: начальная доза 75 мг 2 раза в сутки

## Анксиолитики

- Диазепам: начальная доза 2,5-5 мг 2 раза в сутки

# Антиоксиданты

- Селен — 600 мг
- Аскорбиновая кислота — 540 мг
- Бета-каротин (провитамин А) — 9.000 МЕ
- а-токоферол (витамин Е) — 270 МЕ
- Метионин — 2000 мг



1 капс 3 раза в день во время еды



4 табл 3 раза в день во время еды



1 капс 1 раз в день во время еды



2 табл 4 раза в день за 30 минут еды

# Хирургические методы лечения боли

- Эндоскопическое лечение при наличии болевого синдрома показана пациентам с обструктивной формой ХП вследствие стриктур и внутрипротоковых камней.
- Экстракорпоральная ударно-волновая терапия (ЭУВТ) — показана при наличии болевого синдрома, когда камень располагается в главном панкреатическом протоке, и эндоскопическое извлечение камня ограничено размером и расположением камня, а также наличием стриктуры ГПП.

 Большие камни и/или стриктура протоков поджелудочной железы — ЭУВТ + эндоскопическая терапия

# Хирургические методы лечения боли

Блокада чревного (солнечного) сплетения — введение лекарственных препаратов в область чревных ганглиев. Используется местный анестетик и стероид (бупивакаин и триамцинолон). Может быть выполнена с помощью эндоскопии, интервенционной радиологии или хирургических подходов.



- Уменьшение боли на 3-6 месяцев
- Быстрота процедуры
- Может быть повторена «по мере необходимости»
- Эффективна у 50-60% пациентов

- 
- Риски процедуры (кровотечение, аллергические реакции, параплегия, пневмоторакс и др.) — низкие риски
  - Типичными побочные эффекты — временное ухудшение боли, диарея, гипотензия — отмечаются примерно у 40% пациентов
  - Необходимость седации
  - Кратковременный положительный эффект (<10% пациентов испытывают облегчение боли в течение > 24 недель)

# Хирургические методы лечения боли

- Торакоскопическая спланхникэктомия
- Радиочастотная абляция Th11 и Th12
- Декомпрессия (обычно при увеличении ОПП > 7—8 мм)
- Резекция ПЖ
- Комплексная процедура (дренаж + резекция)
- Тотальная панкреатэктомия с трансплантацией островковых клеток

Спасибо за внимание