

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-  
стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»  
Минздрава России

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский  
университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России  
ФКУЗ «Главный клинический госпиталь МВД России»

---

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев,  
Д.Т. Дичева, И.Ю. Гуртовенко, Т.А. Баева

**ХРОНИЧЕСКИЙ**  
**ПАНКРЕАТИТ: НОВЫЕ**  
**ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И**  
**ТЕРАПИИ**

Учебно-методическое пособие для врачей

Москва  
2014

УДК 616.37-002(063)  
ББК 54.13я431(2Рос)

Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т., Гуртовенко И.Ю.,  
Баева Т.А. Хронический панкреатит: новые подходы к диагностике и терапии.  
Учебно-методическое пособие для врачей. – М.: ФКУЗ «ГКГ МВД России»,  
2014. – 32 с.: ил. 3.  
ISBN 978-5-906592-31-6

Учебное пособие подготовлено сотрудниками кафедры пропедевтики  
внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.  
Евдокимова Минздрава России, кафедры нелекарственных методов лечения и  
клинической физиологии ИПО ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова  
Минздрава России, а также специалистами ФКУЗ «Главный клинический  
госпиталь МВД России».

**Авторский коллектив:**

Член-корр. РАН, д.м.н., проф. **Маев И.В.**, к.м.н., доц. **Кучерявый Ю.А.**,  
**Андреев Д.Н.**, к.м.н., доц. **Дичева Д.Т.**, к.м.н. **Гуртовенко И.Ю.**, **Баева Т.А.**

Пособие предназначено для врачей общей практики, терапевтов и  
гастроэнтерологов.

© коллектив авторов, 2014

---

## Предисловие

---

В течение последних десятилетий неуклонно растет заболеваемость хроническим панкреатитом (ХП) как в нашей стране, так и за рубежом. В силу трудности диагностики внимание исследователей обращено к совершенствованию инструментальных и лабораторных методов, позволяющих объективизировать тяжесть поражения поджелудочной железы. Продолжают расшифровываться этиологические детерминанты развития ХП, выполняются работы по определению генетических и иммунологических механизмов формирования заболевания. В настоящем пособии мы постарались предоставить обзор последних научных данных о этиопатогенезе, методах диагностики и консервативного лечения ХП. Хочется думать, что настоящее пособие послужит подспорьем для практикующих врачей, перед которыми ежедневно стоят задачи верификации диагноза ХП и выбора терапевтической тактики у конкретного больного.

*Искренне Ваши,  
авторы*

---

## Список сокращений

---

АИП – аутоиммунный панкреатит  
ГПП – главный панкреатический проток  
ДПК – двенадцатиперстная кишка  
ИПП – ингибитор протонной помпы  
КТ – компьютерная томография  
МРПХГ – магниторезонансная панкреатохолангиография  
МРТ – магниторезонансная томография  
ОП – острый панкреатит  
ПЖ – поджелудочная железа  
ПИТ – панкреатический секреторный ингибитор трипсина  
РПЖ – рак поджелудочной железы  
ФТПЖ – функциональные тесты поджелудочной железы  
ХП – хронический панкреатит  
ХЦК – холецистокинин  
ЭРПХГ – эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография  
ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

---

## Дефиниция

---

По современным представлениям хронический панкреатит (ХП) является неинфекционным воспалительным заболеванием поджелудочной железы (ПЖ), часто ассоциированным с болевым синдромом, характеризующимся развитием необратимых морфологических изменений в паренхимы и протоковой системы ПЖ с прогрессирующим замещением функционирующих структур органа соединительной тканью, приводящим к нарушению внешнесекреторной и эндокринной функции.

---

## Эпидемиология

---

За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в 2 раза. В развитых странах заболеваемость ХП колеблется в пределах 5-10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом - 1,6-23 случаев на 100000 населения в год. Распространенность ХП в Европе составляет 25,0-26,4 случаев на 100 тыс. населения, а в России - 27,4-50 случаев на 100 тыс. населения.

В большинстве случаев ХП развивается в среднем возрасте 35-50 лет. Обращает на себя внимание, что в развитых странах панкреатиты заметно «помолодели»: средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин; первичная инвалидизация больных достигает 15%.

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

---

## Классификация

---

В настоящее время предложено много различных классификаций ХП в основе которых лежат принципы структуризации вариантов этой нозологии по этиологии, клиническому течению, морфологическим характеристикам и наличию осложнений.

По этиологии все ХП можно разделить на **первичные** и **вторичные**. К первичным панкреатитам относят формы, когда ПЖ — это орган-мишень, её поражение первично (токсико-метаболический, наследственный, аутоиммунный, идиопатический). Вторичные панкреатиты развиваются вследствие патологии других органов (чаще органов пищеварения) или как одно из проявлений заболевания, поражающего ряд органов и систем. В целом представленные ниже системы этиологической классификации ХП содержат много спорных моментов и частично базируются на эмпирических данных.

### Классификация ХП (по В.Т. Ивашкину и соавт., 1990 г.).

- По морфологическим признакам:
  - интерстициально-отёчный;
  - паренхиматозный;
  - фиброзно-склеротический (индуративный);
  - гиперпластический (псевдотуморозный);
  - кистозный.
- По клиническим проявлениям:
  - Болевой вариант;
  - гипосекреторный;
  - астеноневротический (ипохондрический);
  - латентный;
  - сочетанный.

- По характеру клинического течения:
  - редко рецидивирующий;
  - часто рецидивирующий;
  - персистирующий.
- По этиологии:
  - билиарнозависимый;
  - алкогольный;
  - дисметаболический (сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гиперхолестеринемия, гемохроматоз);
  - инфекционный;
  - лекарственный;
  - идиопатический.
- Осложнения:
  - нарушения оттока жёлчи;
  - портальная гипертензия (подпечёночная форма);
  - инфекционные (холангит, абсцессы);
  - воспалительные изменения (абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный холецистит», эрозивный эзофагит, гастродуоденальные кровотечения, в том числе синдром Мэллори–Вейса, а также пневмония, выпотной плеврит, острый респираторный дистресс-синдром, паранефрит, острая почечная недостаточность);
  - эндокринные нарушения (панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемические состояния).

#### Международная классификации ХП по системе TIGAR-O (2000 г.).

- Токсико-метаболический ХП:
  - алкоголь;
  - курение;

- медикаменты;
- токсины;
- гиперкальциемия;
- гиперпаратиреозидизм;
- гиперлипидемия;
- хроническая почечная недостаточность;
- сахарный диабет.
- Идиопатический ХП:
  - ранний и поздний идиопатический ХП;
  - тропический ХП.
- Наследственный ХП.
- Аутоиммунный ХП.
- Рецидивирующий и тяжёлый ОП:
  - постнекротический тяжёлый ОП;
  - рецидивирующий ОП;
  - сосудистые заболевания;
  - постлучевой ОП.
- Обструктивный ХП:
  - *pancreas divisum*;
  - патология сфинктера Одди;
  - протоковая обструкция (например, опухолью);
  - периапулярные кисты стенки ДПК;
  - посттравматические рубцовые изменения ГПП.

**Классификация факторов риска ХП (M-ANNHEIM, 2007 г.).** Аббревиатура включает следующие сокращения:

- М (Multiple) – предполагается множественность факторов риска, в т.ч. и у одного индивида, например реализация генетических причин ХП при умеренном употреблении алкоголя;

- А – (Alcohol) алкоголь;
- N – (Nicotine) никотин, курение;
- N – (Nutrition) пищевые факторы;
- Н – (Heredity) наследственный и семейный панкреатит;
- E – (Efferent pancreatic duct factors) обструктивные причины и нарушения оттока панкреатического секрета;
- I – (Immunological factors) иммунологические факторы – аутоиммунный панкреатит;
- М – (Miscellaneous and Metabolic factors) различные другие и метаболические факторы.

---

### Этиология и патогенез

---

Основываясь на современных представлениях ХП можно охарактеризовать как полиэтиологическое и полипатогенетическое заболевание. К этиологическим факторам, вызывающим ХП, относится в первую очередь злоупотребление алкоголем, курение, патология билиарного тракта, а также ряд наследственных факторов.

Алкоголь является причиной 60-70% случаев ХП в Западном мире. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой повышается риск развития ХП, не была установлена, но, по некоторым оценкам, она может составлять 60-80 мл/сутки (чистого этанола). Генез развития ХП алкогольного характера точно не известен. Имеется достаточное количество данных, подтверждающих, что повреждение ацинарных клеток ПЖ связано с промежуточным формированием сложных эфиров этанола и жирных кислот, приводящего к последовательности «некроз-воспаление-фиброз», способной протекать в непрерывно прогрессирующей форме.

Курение повышает риск развития, а также прогрессирования ХП. Отношение вероятности развития ХП для курильщиков по сравнению с некурящими колеблется в пределах 7,8-17,3, риск повышается с увеличением числа выкуренных сигарет и стажем курения. Таким образом, курение следует считать независимым фактором риска развития ХП.

Наследственные факторы, как полагают, играют роль при наследственном панкреатите, семейном панкреатите, идиопатическом панкреатите с ранними и поздними проявлениями и тропическом панкреатите. Мутации в кодирующей части гена катионного трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита. У пораженных индивидуумов симптомы обычно возникают в возрасте до 20 лет, на этом фоне заметно повышается риск развития рака ПЖ (РПЖ). Мутации в кодирующей части гена регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (*CFTR*) и панкреатического секреторного ингибитора трипсина (*PSTI* или *SPINK1*) были выявлены у пациентов с идиопатическим ХП. Мутации в гене *SPINK1*, кодирующем панкреатический секреторный ингибитор трипсина (ПИТ), можно отнести к наиболее изучаемым генетическим альтерациям, ассоциируемым с ХП. ПИТ синтезируется в ацинарных клетках ПЖ, содержится в зимогенных гранулах и действует как мощный естественный ингибитор трипсина (образует с трипсином прочную ковалентную связь, инактивируя его), предотвращая аутолиз ПЖ, и, следовательно, развитие панкреатита (рис. 1). С учетом значимой биологической роли ПИТ в контроле над активными формами протеаз в ПЖ, логично предположить, что дисфункция этого белка, вызванная мутациями гена *SPINK1*, может быть причиной развития или фактором, повышающим риск развития, атаки острого панкреатита, и как следствие трансформации в ХП.

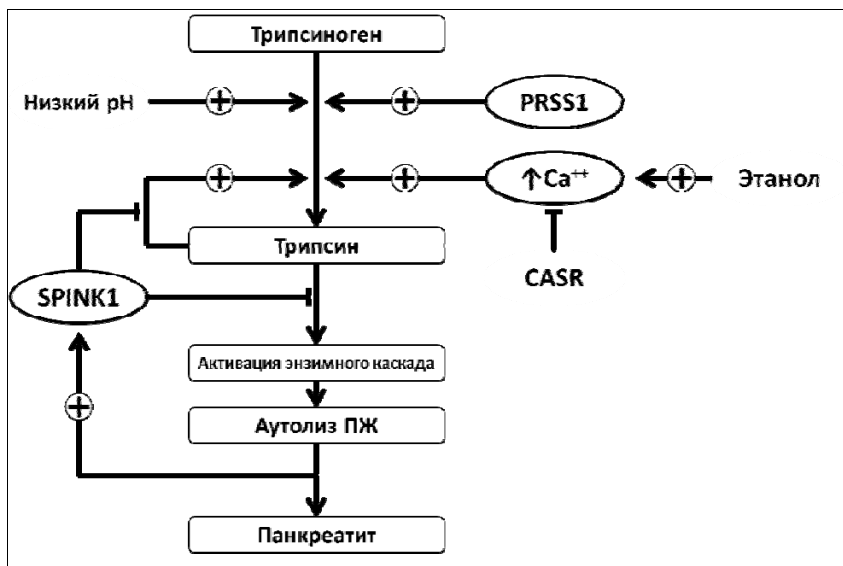


Рисунок 1. Роль *SPINK1* в регуляции активации трипсина в ПЖ

С развитием обструктивного ХП ассоциированы такие состояния и патологии как травма, наличие конкрементов, псевдокисты и опухоли. Точно не установлено, возникает ли ХП на фоне расщепленной ПЖ (*pancreas divisum*) и дисфункции сфинктера Одди, однако такая связь предполагается.

Аутоиммунный панкреатит (АИП) может возникать изолированно или в комбинации с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными нарушениями. Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG, особенно IgG4, и наличие определенных аутоантител (антиядерные антитела, антитела к лактоферрину, антитела к карбоангидразе II типа и антитела к гладкой мускулатуре). Выявление этиологической формы у больных АИП является чрезвычайно важным, поскольку данная форма заболевания поддается лечению кортикостероидами.

Хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз являются установленными причинами ХП, тогда как точная роль лекарственных средств и токсических веществ остается точно не доказанной.

С учётом полиэтиологичности ХП, патогенез этого заболевания имеет определённые особенности в зависимости от этиологического фактора. Существуют доказанные экспериментальные модели алкогольного, наследственного, обструктивного, аутоиммунного ХП. Общее для всех этиологических форм заболевания:

- очаговые фазовые деструктивные изменения за счёт экзогенных факторов (алкоголь и т.п.), протоковой гипертензии (обструкция, отёк), интрапанкреатической активации проферментов;
- воспалительная инфильтрация паренхимы ПЖ;
- прогрессирующий фиброз паренхимы;
- развитие экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности.

Патогенез боли до сих пор остается загадкой, но существует общее согласие, что он имеет полифакторный характер, варьирующий на различных стадиях заболевания.

## Клиническая картина

Клинические проявления ХП характеризуются крайней полиморфностью в связи с полиэтиологичностью этого заболевания и частым вовлечением в патологический процесс соседних органов.

Ведущие синдромы ХП:

- болевой абдоминальный синдром;
- экзокринной панкреатической недостаточности;
- эндокринной панкреатической недостаточности.

При идиопатическом и алкогольном ХП принципиально выделяют два клинически важных паттерна боли, отражающих течение заболевания:

- «А» - эпизодический тип, характеризующийся приступами ОП, разделенными, как правило, длительными безболевыми периодами в течение месяцев или лет;
- «В» - персистирующий тип, который проявляется продолжительными периодами постоянной ежедневной боли или рецидивирующими тяжелыми болевыми приступами в течение, по крайней мере, 2 месяцев, которые требуют повторных госпитализаций.

Персистирующая умеренная и сильная боль типа «В» наблюдается в первую очередь у больных с алкогольной этиологией часто в ассоциации с местными осложнениями и является основным показанием к хирургическому лечению. Пациенты с болевым синдромом типа «А» реже подвергаются оперативным вмешательствам ввиду длительных безболевых промежутков. Этот факт в большинстве случаев обосновывает длительное субклиническое течение болезни с конечным исходом в атрофию и склероз паренхимы железы с утратой секреторной функции.

Трудности вызывает анализ особенностей болевого абдоминального синдрома, поскольку боль не имеет четкой локализации, возникая в верхнем или среднем отделе живота слева или посередине, иррадирует в спину, иногда принимая опоясывающий характер. В некоторых случаях боль исходно локализована на спине. Более чем у половины больных болевой абдоминальный синдром имеет высокую интенсивность, сохраняется длительное время. Как правило, боли усиливаются на фоне приема пищи, обычно через 30 мин (особенно при стенозировании панкреатических протоков). У части пациентов появление боли не связано с едой. Примерно у 15% больных боли отсутствуют.

При идиопатическом и алкогольном ХП можно выделить две отдельные клинические формы:

- лёгкую форму с периодическими приступами и безболевыми периодами (преимущественный тип боли «А»);

- тяжёлую форму заболевания (преимущественный тип боли «В»).

Первая форма обычно хорошо поддается консервативному лечению и имеет тенденцию улучшаться со временем (так называемый синдром выгорания ПЖ), в то время как последняя прогрессирует и часто требует хирургического вмешательства по поводу трудно устранимого болевого синдрома, нередко с развитием осложнений (стеноз холедоха, дуоденальный стеноз, подпеченочная портальная гипертензия и др.).

Традиционно принято выделять три периода течения ХП.

Начальный период (чаще — до 10 лет), характеризуемый чередованием периодов обострения и ремиссии. Основные проявления обострения — боли разной интенсивности и локализации. Диспепсический симптомокомплекс если и бывает, то носит явно сопутствующий характер и купируется при лечении в первую очередь.

Второй период — стадия внешнесекреторной недостаточности ПЖ (чаще — после 10 лет течения заболевания). Боли уступают своё место диспепсическому симптомокомплексу (желудочному и кишечному). Симптомы желудочной диспепсии связаны с частыми явлениями дуоденостаза, гастроэзофагеального рефлюкса; симптомокомплекс кишечной диспепсии возникает на фоне синдрома мальдигестии, появляются моторные нарушения кишечника. Болевой абдоминальный синдром становится менее выразительным или его может не быть. Вследствие развившегося синдрома мальабсорбции прогрессирует трофологическая недостаточность.

Осложнённый вариант течения ХП (возможно развитие в любом периоде). Происходит изменение «привычного» варианта клинической картины: меняется интенсивность болей, она может стать постоянной, иррадиировать, изменяться под влиянием лечения. Более «упорно» представлен диспепсический симптомокомплекс. При формировании кист и инфекционных осложнениях изменяется обычная динамика ферментных тестов, гипермилаземия может держаться неопределённо долго.

## Диагностика

В настоящее время диагностика базируется на сочетании клинических и морфологических признаков, которые характеризуют общий конечный патологический путь многих нарушений в ПЖ. Несмотря на то, что морфологическое исследование остается золотым стандартом, относительно которого оцениваются все методы диагностики, с клинической точки зрения оно не практично.

Общее состояние больного ХП может быть различным — от удовлетворительного до крайне тяжёлого, что зависит от выраженности болевого синдрома, экзо- и эндокринной недостаточности, а также осложнений, включая трофологическую недостаточность.

Поскольку клинически ХП характеризуют два ведущих симптома: рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль, экзокринная недостаточность ПЖ (синдром мальабсорбции, стеаторея, трофологическая недостаточность), собирая анамнез, необходимо выяснить время появления первых симптомов, проследить их динамику во времени, оценить эффективность и адекватность проводимой ранее терапии. Важнейший анамнестический аспект, на котором может базироваться клинический диагноз — перенесённый ранее тяжёлый ОП, рецидивирующий ОП (например, билиарнозависимый), поскольку в настоящее время можно считать доказанным возможность трансформации ОП в ХП, особенно при сохранении повреждающего действия этиологического фактора. Необходимо оценить семейный анамнез, изучить спектр сопутствующих заболеваний, определить наличие и выраженность экзогенных токсических воздействий (алкоголь, курение, панкреатоксичные лекарственные средства, химические токсины), что может помочь в установлении этиологии заболевания. Заболевание почек и гиперпаратиреоз следует учитывать при дифференциальной диагностике, аутоиммунное заболевание в анамнезе может указывать на наличие АИП.

**Лабораторная диагностика ХП** основана на определении экзо- и эндокринной недостаточности. Дополнительно проводят комплексное общеклиническое и биохимическое исследование крови (определение уровня панкреатических ферментов в сыворотке крови).

При обострении ХП в общем анализе крови может быть выражен лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, нейтрофилёз, увеличение СОЭ. На фоне лечения отмечают быструю отчётливую редукцию лейкоцитоза, несколько позднее нормализуется значение СОЭ, что считают одним из благоприятных клинических признаков. Длительно сохраняющийся лейкоцитоз со сдвигом влево и повышенные цифры СОЭ могут служить одним из неспецифических маркёров развития осложнений. У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью достаточно редко определяют лейкоцитоз.

Определение уровня амилазы в крови и моче — наиболее распространённый диагностический тест. Невысокая чувствительность определения амилазы в крови и моче связана с кратковременностью гиперамилаземии и гиперамилазурии при обострении ХП. Например, уровень амилазы крови начинает повышаться через 2–12 ч от начала обострения заболевания, достигает максимума через 20–30 ч, нормализуется через 2–4 сут при благоприятном течении заболевания. Содержание амилазы в моче начинает повышаться через 4–6 ч от начала обострения, а через 8–10 ч, по некоторым данным 3 сут, уже может нормализоваться. Во многих случаях при тяжёлом течении обострения ХП, у больных с длительным анамнезом регистрируют нормальные или субнормальные величины амилазы. Определение содержания амилазы в моче более информативно, чем в крови, так как гиперамилазурия более стойка, чем гиперамилаземия. Прямой связи между тяжестью панкреатита и активностью амилазы в крови и моче не наблюдается.

Для повышения специфичности исследования амилазы в крови (особенно у больных с нормальным содержанием общей амилазы), следует определять не суммарное содержание фермента, а панкреатическую изоамилазу. Специфичность определения панкреатической амилазы при обострении ХП не превышает 88,6% при чувствительности 40,0–96,9%.

Определение сывороточной липазы также недостаточно чувствительно и информативно. Данные о сроках, при которых сохраняется гиперферментемия, варьируют, но они определённо больше, чем для амилазы. По сывороточному уровню липазы невозможно определить тяжесть текущего обострения панкреатита и ближайший прогноз.

Определение активности эластазы I в крови считают самым «поздним» чувствительным тестом диагностики обострений ХП, поскольку повышенный



уровень фермента сохраняется в течение 8–10 дней после атаки. В этот период активность эластазы I в крови повышена у 100% больных, уровень липазы — у 85%, панкреатической изоамилазы — у 43%, общей  $\alpha$ -амилазы — у 23% больных. Однако выраженность гиперэластаземии не соответствует степени деструкции ткани ПЖ и не имеет большого диагностического значения при функциональной недостаточности у больных с многолетним ХП. Важно отметить, что определение уровня панкреатических ферментов имеет значение только при обострении ХП, что многими авторами рассматривается в качестве эквивалента ОП.

Тесты, позволяющие оценить экзокринную функцию ПЖ, разделяют на две группы:

- зондовые методы (требуют введения кишечного зонда);
- беззондовые тесты (неинвазивные).

Функциональные тесты ПЖ (ФТПЖ) имеют ограниченное применение для диагностики ХП вследствие своей низкой доступности, плохой переносимости пациентами и неопределенными результатами валидации проводимых исследований. Кроме того, по их данным невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП. ФТПЖ значимы для диагностики недостаточности функции ПЖ, для оценки состояния пациентов с ХП и для создания основы для рациональной терапии. Таким образом, ФТПЖ могут использоваться для диагностики ХП в случае, когда метод визуализации не является определяющим.

Прямые тесты включают стимуляцию ПЖ приемом пищи или назначением гормональных стимуляторов секреции, с последующим сбором и анализом дуоденального секрета. При выполнении секретинового теста определяют способность протоковых клеток продуцировать бикарбонаты, а при пробе с холецистокинином — способность ацинарных клеток секретировать пищеварительные ферменты. Секретин-холецистокининовый тест позволяет одновременно оценить секреторную способность протоковых и ацинарных клеток.

Непрямые тесты служат для определения последствий недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ, они более доступны по сравнению с прямыми тестами. Однако эти методы имеют меньшую чувствительность и главным

образом используются для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ на поздних стадиях.

Метод количественного определения содержания жира в кале чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях. Он проводится на фоне диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 часов. Определение коэффициента всасывания жиров является "золотым стандартом" для диагностики стеатореи; он пригоден только для клинических испытаний, Определение кислотного стеатокрита является более привлекательной альтернативой этому затруднительному исследованию, поскольку не только выигрывает относительно чувствительности и специфичности, но и является низкочувствительным.

Химотрипсин и эластаза I сохраняют относительную стабильность при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Их определение легко выполнимо и относительно недорогое, но для этих тестов характерна низкая чувствительность при лёгкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и низкая специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ.

Дыхательные тесты заключаются в пероральном приеме различных субстратов, в первую очередь -  $^{13}\text{C}$ -меченных триглицеридов, которые гидролизуются в просвете тонкой 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 низкую чувствительность и специфичность.

За последнее десятилетие широкое распространение получил иммуоферментный метод определения эластазы I в кале больных ХП. Чувствительность эластазного теста у больных с экзокринной панкреатической недостаточностью тяжёлой и средней степени приближаются к таковым при секретин-панкреозиминном тесте, и, по данным большинства зарубежных исследователей, составляют 90–100% (при лёгкой степени — 63%), специфичность — 96%. Этот метод простой, быстрый и недорогой, не имеет ограничений в применении, позволяет на более ранних стадиях, чем прежде, определять состояние внешнесекреторной функции ПЖ.

**Инструментальная диагностика ХП.** Несмотря на наличие разнообразных методов визуализации, ранняя диагностика ХП остается сложной задачей. Выбор методов визуализации должен быть основан на: доступности технологий, наличии соответствующих навыков, инвазивности метода исследования.

Трансабдоминальное УЗИ имеет недостаточную чувствительность и специфичность и ограничено применимо при диагностике ХП. Ее основное предназначение заключается в исключении других причин боли в животе. Трансабдоминальное УЗИ способно подтвердить диагноз прогрессирующего ХП (при наблюдении в динамике), а также выявить истончение паренхимы ПЖ (склероз), неравномерность контуров органа, дилатацию ГПП и боковых ветвей и внутрипротоковые кальциевые конкременты. При выполнении трансабдоминального УЗИ нельзя выявить ХП на ранних стадиях, поскольку не определяются изменения паренхимы и протоков, характерны для ранней фазы ХП.

Эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС) считают высокоинформативным методом ультразвуковой диагностики заболеваний ПЖ, при котором сканирование проводят не через брюшную стенку, а через стенку желудка и ДПК. Такое приближение датчика к ПЖ позволяет детально изучить структуру ткани органа, состояние протоковой системы, провести дифференциальную диагностику панкреатита с раком ПЖ, оценить размеры парапанкреатических лимфоузлов и выявить конкременты протоковой системы. ЭУС все чаще используется для диагностики ХП. Показательными для ХП являются комбинация 4 паренхиматозных и 5 протоковых критериев:

- паренхиматозные критерии: гиперэхогенные фокусы, гиперэхогенные цепочки, гипоехогенные дольки, кисты;
- протоковые критерии: дилатация ГПП, дилатация боковых ответвлений, неравномерность ГПП, гиперэхогенность стенок ГПП, наличие конкрементов.

ЭУС может также быть полезной для оценки выполнимости эндоскопического дренирования перипанкреатических скоплений жидкости или подострых псевдокист у отдельных пациентов.

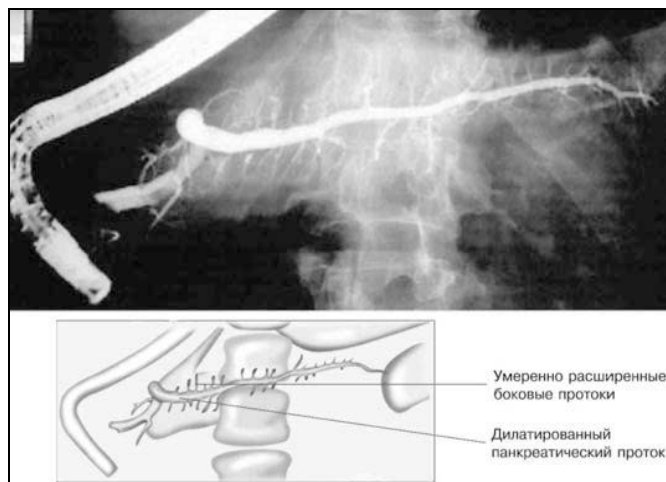
При обзорной рентгенографии кальцификация ПЖ выявляется только у 30% пациентов с ХП. Стандартная рентгенография способна визуализировать конкременты в ПЖ только больших размеров, и, определенно, не позволяет точно определять их топографию.

Компьютерная томография (КТ) имеет чувствительность 75-90% и специфичность 85% и в настоящее время является скрининговым методом выбора для диагностики ХП. Данными КТ исследования, указывающими на ХП, являются атрофия железы, дилатация ГПП, наличие конкрементов в протоках, интра- или перипанкреатические кисты, тромбоз селезеночной вены. Иногда определяется локальное или диффузное расширение ПЖ. Образование пониженной плотности в головке ПЖ может быть принято за рак, лимфому или очаговую форму АИП. К другим признакам, указывающим на ХП, относятся неоднородность структуры ПЖ и наличие образований. Снижение интенсивности характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие.

МРТ признаками ХП являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении МРПХГ можно определить с высокой точностью такие заполненные жидкостью структуры, как ГПП и псевдокисты. Поскольку боковые ответвления визуализируются только в 10-25% случаев данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое значение у пациентов с ХП на ранних стадиях. Контрастная МРТ с использованием хелатов гадолиния в сочетании с МРПХГ представляет собой менее пригодный метод для диагностики конкрементов ПЖ, поскольку конкременты непосредственно не визуализируются, а проявляются только как дефекты наполнения в системе протоков ПЖ. Контрастная МРТ с использованием хелатов гадолиния в сочетании с МРПХГ полезна для оценки некоторых осложнений ХП и обострения заболевания вследствие своей высокой контрастности. В частности, МРПХГ легко выявляет нарушение целостности ГПП с или без свищей ПЖ.

ЭРПХГ все еще остается ценным методом для диагностики ХП на ранних стадиях, поскольку точно визуализирует изменения протоков (рис. 2). Она может быть наиболее ценной в отсутствие ЭУС или при сомнительных результатах МРПХГ. В целом, МРТ в сочетании с МРПХГ до и после назначения секретина и ЭУС являются предпочтительными относительно

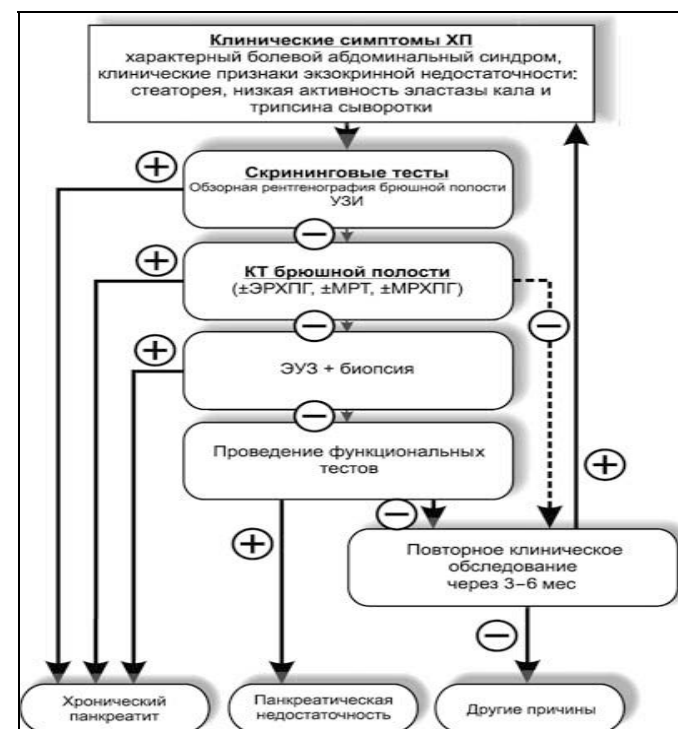
ЭРХПГ методами визуализации для диагностики изменения паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП.



**Рисунок 2.** Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография при ХП: главный панкреатический проток умеренно расширен практически на всём протяжении, визуализируется дилатация боковых протоков

**Алгоритм диагностики ХП.** Принимая во внимание мнение большинства экспертов о диагностической значимости морфологических и функциональных методов исследования при диагностике ХП, Европейская многоцентровая группа по изучению ПЖ предлагает следующий диагностический алгоритм (рис. 3). Предварительный диагноз ХП можно поставить на этапе опроса больного. В клинической практике диагноз основан на комбинации тестов. С учётом широкой распространённости и доступности, УЗИ рекомендуют как первую ступень диагностики и планирования адекватных диагностических процедур. При эластазном тесте в дополнение к УЗИ можно выявить нарушения экзокринной панкреатической функции. У многих пациентов прямую оценку панкреатической функции невозможно осуществлять длительное время, поэтому прямые тесты имеют в основном научное значение. Дальнейшее исследование

можно не проводить, если получены клинические ультразвуковые признаки ХП у больного с чёткой клинической картиной заболевания. Если при диагностике возникают сомнения или если требуется получить детализированное представление, могут быть использованы ЭРХПГ, КТ, МРТ. Эти исследования занимают вторую ступень диагностического алгоритма. ЭУС и ЭРХПГ, КТ и МРТ дополняют друг друга. Комбинация ЭУС, КТ и ЭРХПГ повышает чувствительность диагностики до 95–97%, специфичность — до 100%.



**Рисунок 3.** Диагностический алгоритм при ХП

---

## Лечение

---

Основными целями лечения ХП являются:

- купирование боли;
- коррекция эндокринной и экзокринной панкреатической недостаточности;
- коррекция трофологического статуса;
- улучшение качества жизни;
- предупреждение осложнений.

**Немедикаментозное лечение.** Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты серьезных осложнений и смертности. Кроме того, в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания. Доказано, что внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от употребления алкоголя.

Основным средством стабилизации течения ХП в период ремиссии считают тщательное соблюдение диетического режима. Согласно множественным, порой противоречивым, публикациям, основанным на эмпирических и теоретических данных, диета в стадии ремиссии должна содержать от небольшого — 1,0 – 1,5 г/кг/сутки количества до повышенного содержания белка - 120–140 г/сут, 60% белка должно быть животного происхождения. У пациентов со стеатореей однозначно рекомендуется прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов дробными порциями. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции. Обычно хорошо переносится потребление <40-80 г чистого жира в сутки. Диета должна соблюдаться постоянно, рацион должен обладать энергетической ценностью в пределах 2500 - 3000 калорий. Считается важным,

чтобы количество жира было равномерно распределено на все приёмы пищи в течение дня. Жиры животного происхождения в чистом виде из рациона исключают вовсе. В рацион следует включать около 350 г/сут углеводов, главным образом за счёт простых легкоусвояемых. Также ограничивают в рационе поваренную соль (до 6 г/сут). При наличии стеатореи рекомендуется прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов дробными порциями. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии (при эффективности средних доз – около 100000 ЕД липазы микрокапсулированных препаратов панкреатина в сутки возможно увеличение содержание жира до физиологической нормы).

**Медикаментозная терапия.** Главные задачи консервативной терапии ХП — уменьшение или купирование болевого абдоминального синдрома и предотвращение или компенсация функциональной панкреатической недостаточности.

Боль – наиболее частый и наиболее значимый симптом при ХП. Механизм боли точно не установлен и вероятно является многофакторным, для его установления нередко требуется дополнительное обследование. К факторам, определяющим развитие боли при ХП, относятся:

- формирование псевдокист,
- стеноз ДПК,
- стриктуры желчевыводящих путей,
- рак ПЖ,
- прочие сопутствующие заболевания (например, язвенная болезнь).

При исключении вышеуказанных факторов проводится последовательное консервативное лечение. При консервативном лечении боли следует использовать последовательный подход. Начальная терапия заключается в

периодическом или курсовом назначении простых ненаркотических анальгетиков на фоне диеты с низким содержанием жиров. Препараты следует принимать за 30 минут до приема пищи для минимизации постпрандиального усиления боли. Одним из наиболее эффективных ненаркотических анальгетиков считается парацетамол, который назначается на разовый прием по 500 мг 3-4 раза в день.

В случае отсутствия эффективности от лечения простыми анальгетиками, по возможности проводят пробное 6-недельное заместительное лечение высокими дозами ферментов ПЖ (микротаблетки/минимикросферы в сочетании с антисекреторными препаратами). Возможный механизм купирования боли на заместительной ферментной терапии заключается в уменьшении стимуляции ПЖ холецистокинином (ХЦК), выделяемым в ответ на прием пищи. При поступлении экзогенных ферментов ПЖ ХЦК-рилизинг-факторы подвергаются протеолизу, что приводит к уменьшению высвобождения ХЦК в ответ на прием пищи, уменьшению секреторного напряжения ПЖ, и, соответственно, боли.

У пациентов со стойким болевым синдромом, может потребоваться назначение наркотических анальгетиков. Начинать следует с препаратов с наименьшей активностью с последующим переходом, в случае необходимости, к сильнодействующим средствам. Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность болевого синдрома и потенцировать эффект наркотических анальгетиков. Лечение хронической боли при ХП лучше всего проводить совместно с хирургом и эндоскопистом для своевременного принятия решения о недостаточной эффективности консервативных мероприятий и определения показаний к малоинвазивным и оперативным методам купирования панкреатической боли, о чем будет сказано далее.

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

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

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии:

- выраженная стеаторея,
- потеря в весе,
- диарея,
- длительное течение ХП (более 5 лет анамнеза).

Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания. Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул, полифекалия) 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 диагностирования стеатореи с использованием метода количественной оценки экскретируемого жира и нормальном виде кала.

Стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрального жира характеризуется низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи и оценки ее эффективности необходимо проводить тест 3-кратно и учитывать рацион питания больного и частоту стула. Сбор кала в течение 72 часов для определения коэффициента всасывания жиров (количественное определение нейтрального жира) хоть и является «золотым

стандартом» для диагностики стеатореи, однако, данный тест применяется только в рамках клинических исследований. В рутинной клинической практике его применение не уместно.

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микротаблетками размером 1,8-2,0 мм. Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определено будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы не одинаково. Пациент должен получать не менее 25 - 40000 единиц липазы на основной прием пищи и 10 - 25000 единиц липазы на промежуточный прием.

Результатом лечения обычно являются клинически значимые прибавка массы тела и уменьшение выраженности симптомов. Для мониторинга нутритивного статуса можно использовать серологические (ретинол-связывающий протеин, транстретин) и общеклинические маркеры (абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении). Назначение в среднем 40000 МЕ липазы на прием пищи в течение одного года в рамках клинического исследования приводил к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП. Эффективность заместительной ферментной терапии, вероятно, более высока, при назначении ферментов во время или сразу после еды.

Клиническое улучшение пищевых показателей и нормализация симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта являются достаточными критериями для оценки эффективности назначения ферментов ПЖ. Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием высоких доз ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую кислотную продукцию ввиду тяжелого снижения секреции бикарбонатов поджелудочной железой с недостаточной нейтрализацией кислотности химуса в ДПК. Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах, назначаются только при стойкой стеаторее. При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП, протозойные инфекции, глютенную энтеропатию.

Необходимо помнить, что в большинстве случаев пищевых показателей и клинических свойств (масса тела, масса внешний вид стула и) может быть достаточно для оценки эффективности заместительной ферментной терапии. У пациентов с недостаточной эффективностью лечения возможно в качестве исключительной меры проведение стула в течение 72 часов для выявления стеатореи.

Адекватная заместительная терапия ферментами ПЖ значительно улучшает качество жизни у пациентов с недавно диагностированным и никогда не леченным ХП и у больных, получавших заместительную терапию в недостаточных дозах; установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателями качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом.

Таким образом, пациентам с клиническими проявлениями недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ рекомендуется назначать

заместительную ферментную терапию. При лечении мальабсорбции микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами. Рекомендуемая минимальная доза составляет 25 - 40000 единиц липазы на основной прием пищи и 10 - 25000 единиц липазы – на промежуточный прием пищи. Эффективность лечения может определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов; любые сомнения в эффективности проводимого лечения следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии. Для достижения максимального эффекта заместительной ферментной терапии следует тщательно подбирать дозу. Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую кислотную продукцию (ИПП).

---

## Литература

---

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Алексеева О.П., Чикунова М.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита. РЖГГК. 2014; 24(4): 70-97.
2. Кучерявый Ю., Тибилова З., Андреев Д., Смирнов А. Значение мутации N34S в гене SPINK1 в модификации клинического течения хронического панкреатита. Врач. 2013; 10: 28-32.
3. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. РЖГГК. 2004; 2: 78-83.
4. Кучерявый Ю.А. Тактика ведения больных хроническим панкреатитом. Справочник поликлинического врача. 2012; 4: 69.

5. Кучерявый Ю.А., Маев И.В. Тактика ведения больного хроническим панкреатитом через призму проекта рекомендаций РГА 2013 года. Доктор.Ру. 2014; 2: 23-32.
6. Маев И.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Актуальные аспекты патогенетической фармакотерапии хронического билиарнозависимого панкреатита. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012; 4: 12-16.
7. Маев И.В., Зайцева Е.В., Дичева Д.Т., Андреев Д.Н. Ферментные препараты как основа лечения хронического панкреатита с внешнесекреторной недостаточностью: возможности применения и выбор в практике гастроэнтеролога. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2013; 1: 61-64.
8. Маев И.В., Казюлин А.Н., Баранская Е.К., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита. Фарматека. 2011; 11: 16-23.
9. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Демочко Е.А., Пирогова А.И. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита. В сб.: Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения Третья Восточно-Сибирская гастроэнтерологическая конференция; под редакцией Цуканова В.В.. 2003. С. 49-52.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005; 5: 19-28.
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы - цепь последовательных событий или самостоятельное заболевание? Клиническая медицина. 2005; 2: 12-15.
12. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Андреев Д.Н. Критерии диагностики аутоиммунного панкреатита. В сб.: Первый Университетский Фестиваль терапевтической науки, 24-25 марта 2014г., Москва. С.47
13. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Квашиоркор взрослых при хроническом панкреатите. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2008; 4: 3-11.
14. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б. Хронический панкреатит: мифы и реалии. Фарматека. 2010; 12: 24-31.
15. 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: 98-104.
16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Трудности и ошибки в тактике ведения больных хроническим панкреатитом. Терапевтический архив. 2013; 2: 65-72.

17. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Самсонов А.А. Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике. *Терапевтический архив*. 2013; 4: 84-89.
18. Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (проект). *РЖГГК*. 2013; 1: 66-87.
19. 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; 100(12 Pt 2):845-60.
20. Domínguez-Muñoz J.E. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 541-546.
21. Gachago C., Draganov P.V. Pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3137-3148.
22. Giger U., Stanga Z., DeLegge M.H. Management of chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2004; 19: 37-49.
23. Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P., Migliori M., Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1999; 44(1):210-3.
24. 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; 27(1):21-7.
25. Kucheryavyy Yu., Tibilova Z., Andreev D., Smirnov A., Maev I. The role of SPINK1 gene mutation in chronic pancreatitis development and progression. *European Journal of Medicine*. 2013; (1):37-47.
26. Kucheryavyy Yu.A., Andreev D.N. Nutritional Status in Patients with Chronic Pancreatitis. *Journal of Nutritional Therapeutics*. 2014; 3 (3): 122-132.
27. Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E., Luaces-Regueira M., Castiñeiras-Alvariño M., Nieto-García L., Iglesias-García J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2012; 12(4):305-10.
28. Nakajima K., Oshida H., Muneyuki T., Kakei M. Pancrelipase: an evidence-based review of its use for treating pancreatic exocrine insufficiency. *Core Evid* 2012; 7: 77-91.
29. Talukdar R., Reddy D.N. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 6319-6328.
30. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-1261.

---

## Содержание

---

Предисловие.....	3
Список сокращений.....	4
Дефиниция.....	5
Эпидемиология.....	5
Классификация.....	6
Этиология и патогенез.....	9
Клиническая картина.....	12
Диагностика.....	15
Лечение.....	23
Литература.....	29

Библиотека литературы по функциональной гастроэнтерологии:

[www.gastroscan.ru/literature/](http://www.gastroscan.ru/literature/)

Подписано в печать 20.11.2014. Печать офсетная.  
 Формат 60x84/16. Объём 2 п.л.  
 Тираж 800 экз. Заказ № 1

Отпечатано в ИД «Типография» Россельхозакадемии  
 115598, Москва, ул. Ягодная, 12  
 Тел. (495) 329-45-00  
 Email: [typograf-rashn@yandex.ru](mailto:typograf-rashn@yandex.ru)