**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

**ГБОУ ВПО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ГБУЗ «РЕСПУБЛИКАНСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА им. Г.Г.КУВАТОВА**

**Хронический панкреатит – ведение пациентов в свете новых национальных рекомендаций**



**Методические рекомендации**

**Уфа – 2015**

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

**ГБОУ ВПО «БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ГБУЗ «РЕСПУБЛИКАНСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ БОЛЬНИЦА им. Г.Г.КУВАТОВА**

«Утверждаю»

Министр Здравоохранения

Республики Башкортостан

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

«\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_2015

**Хронический панкреатит – ведение пациентов в свете новых национальных рекомендаций**

**Методические рекомендации**

**Уфа – 2015**

УДК 616.344-002-031.84

ББК: 54.13

Г83

Хронический панкреатит – ведение пациентов в свете новых национальных рекомендаций.

Методические рекомендации предназначены для врачей первичного звена, врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов. – Уфа, 2015, 30 с.

В методических рекомендациях освещены современные научные и практические аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита в свете новых национальных рекомендаций Российской Гастроэнтерологической Ассоциации.

Рекомендации печатаются по решению центрального координационного научно-методического совета ИДПО и РИС ГБОУ ВПО БГМУ

**Составители:** проф. Фаизова Л.П., проф. Калимуллина Д.Х., проф. Власова Н.А., проф. Фархутдинова Л.М., проф. Сафуанова Г.Ш., доц. Лехмус Т.Ю., доц. Лехмус В.И., доц. Чепурная А.Н., зав. отделением гастроэнтерологии, главный внештатный гастроэнтеролог МЗ РБ, к.м.н. Габдрахимова З.Г., зав. отделением эндоскопии, к.м.н. Зарипов Ш.А, зав. отделением УЗИ Калимуллин Н. Н., зав. кабинетом КТ Шишигин А.В, врачи гастроэнтерологи Ахметова Л.Т., Кашапова А.Х.

**Рецензенты:**

Волевач Л.В. зав. кафедрой поликлинической медицины ИДПО БГМУ, д.м.н., профессор

Загидуллин Ш.З. зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней БГМУ, д.м.н., профессор

Несмотря на значимый прогресс современной медицины, проблема хронического панкреатита остается одной из самых сложных в гастроэнтерологии в связи с трудностью диагностики и недостаточной эффективностью существующих методов лечения.

В настоящее время отмечается увеличение заболеваемости хроническим панкреатитом во всем мире, в том числе и в России. Занимая важное место в общей структуре заболеваний органов пищеварения, хронический панкреатит служит частой причиной развития нетрудоспособности и нередко приводит к летальным исходам, что представляет негативную медицинскую и социальную ситуацию.

Проблема хронического панкреатита находится в центре внимания научных исследователей и врачей практического здравоохранения. Диагностика и лечение больных с хроническим панкреатитом основывается на Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (2014г). Данные рекомендации являются основным руководством для врачей по диагностике и лечению хронического панкреатита.

**Хронический панкреатит** – полиэтиологичное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся стойкими необратимыми очаговыми, сегментарными или диффузными повреждениями её паренхимы, которые клинически проявляются абдоминальной болью и/или прогрессирующим снижением функции органа.

**Эпидемиология.** Распространенность в Европе составляет 25,0-26,4 случая на 100 тыс. населения, в России -27,4-50,0 случая на 100 тыс. населения. В мире отмечена тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет - более чем в 2 раза. 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.

Обычно ХП развивается в среднем возрасте (35-50 лет). В развитых странах средний возраст с момента установле­ния диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших увеличилась доля женщин (на 30%), первичная инвалидизация достигает 15%.

Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% -через 20 лет (в среднем 11,9%). В 15-20% случаев больные погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие - вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений.

**Этиология.** Современные представления об этиологии заболевания отражает классификация TIGAR-0, согласно которой вы­деляют:

**Токсический/метаболический ХП**, связанный со злоупотреблением алкоголем; табакокурением (риск повышается в 8-17 раз); гиперкальциемией; гиперпаратиреозом; гиперлипидемией; хронической почечной недостаточ­ностью; действием медикаментов и токсинов.

**Идиопатический:**

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

**Наследственный:**

* аутосомно-доминантный:
* мутации катионического трипсиногена (в кодонах 29 и 122),
аутосомно-рецессивный:
* мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator),
* мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1),
* мутации катионического трипсиногена (кодоны 16,22,23),
* мутации a1-антитрипсина.

**Аутоиммунный:**

* изолированный аутоиммунный,
* аутоиммунный в рамках системного IgG4-ассоциированного заболевания,
* ассоциированный с синдромом Шегрена,
* ассоциированный с воспалительными заболеваниями толстой кишки,
* ассоциированный с первичным билиарным циррозом.

**ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита:**

* постнекротический (тяжелый острый панкреатит - ОП),
* рецидивирующий ОП,
* сосудистые заболевания / ишемический,
* лучевой.

**Обструктивный:**

* расстройства сфинктера Одди (стеноз или дискинезия),
* обструкция протока (например, опухоль),
* периампулярные кисты 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. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и прогрессирования ХП.

Существует несколько способов выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем. Тест на выявление нарушений, свя­занных с употреблением алкоголя (AUDIT), позволяет провести достоверную оценку, но требует перевода традицион­ных величин в стандартные дозы приема. Паддингтонский алкогольный тест (ПАТ) занимает мало времени и сопо­ставим по чувствительности с AUDIT.

**Паддингтонский алкогольный тест**

1.Вы употребляете алкоголь?

Да - переход к пункту 2. Нет

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

Таблица 1.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Стандартнаяпорция | Водка (мл)40 об% | Крепленое Вино (мл) 17-20 об% | Сухое вино11-13 об% | Пиво (бут.)5 об% |
| (0) | 1 или 2 | 30-60 | 75-150 | 75-150 | 250мл -1 бут. |
| (1) | 3 или 4 | 90-120 | 225-300 | 300-400 | 1,5 -2 бут. |
| (2) | 5 или 6 | 150-180 | 375-450 | 500-600 | 2,5 – 3 бут. |
| (3) | 7 или 8 | 210-240 | 525-600 | 700-900 | 3,5 – 4 бут. |
| (4) | 10 или более | 300 и более | 750 и более | 1000 и более | 5 бут. и более |

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

один раз в неделю или чаще = ПАТ статус +

или, если менее часто:

по крайней мере, один раз в месяц = ПАТ статус +

менее одного раза в месяц = ПАТ статус - (переход к 4)

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

Да = ПАТ статус +

Нет = ПАТ статус -

**Наследственные факторы**

Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита (НП). У боль­ных НП симптомы обычно возникают в возрасте до 20 лет, на этом фоне заметно повышается риск развития аденокарциномы поджелудочной железы. У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена CFTR и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1). В смешанной российской популяции мутация N34S в гене SPINK1 встречается досто­верно чаще, чем в контроле (14,6 и 2,9% соответственно; р<0,05). Отношение шансов развития идиопатического ХП при наличии мутации N34S в этом исследовании составляет 4,6. Мутация N34S статистически достоверно чаще встречалась у больных кальцифицирующим панкреатитом (р<0,01) и у пациентов с наличием псевдокист (р<0,05). Отношение шансов развития кальцификации у лиц с наличием N34S составляет 13,4, что свидетельствует о немалой роли в развитии забо­левания мутации N34S, определяющей 10% и более случаев идиопатического ХП.

**Обструкция протоков**

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

**Иммунологические факторы**

Аутоиммунный панкреатит (АИП) может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспали­тельными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями.

Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня lgG4 и наличие определенных аутоантител (антинуклеарные антитела, антитела к лактоферрину, к карбоангидразе II и гладкой мускулатуре). Важным моментом является выявление данного состояния, поскольку оно хоро­шо поддается лечению кортикостероидами.

Диагностические критерии АИП - система HiSORt - включают в себя следующие группы признаков:

* морфологические признаки («Histology»)-перидуктальный лимфоплазмоцитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений и/или лимфоплазмоцитарный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством lgG4 - позитивных клеток -> 10 в поле зрения (п/з);
* результаты методов лучевой диагностики («Imaging») - диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность главного панкреатического протока (ГПП);
* серологические маркёры («Serology») - повышение уровня lgG4 сыворотки (8-140 мг%);
* вовлечение других органов («Other organ involvement») - стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;
* ответ на лечение («Response to steroid therapy») - положительный эффект от назначения 30-40 мг/сут преднизолона в течение 1 мес.

**Другие и редкие метаболические факторы**

К доказанным причинам ХП относятся хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз, ишемическое по­ражение при атеросклерозе мезентериальных сосудов [8], тогда как роль лекарственных средств и токсических веществ остается точно не доказанной.

**Морфология**

Для хронического панкреатита 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 внутридольковый фиброз не специфичен для ХП. При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ.

**Классификация ХП**

1. **ПО ЭТИОЛОГИИ:**
* билиарнозависимый,
* алкогольный,
* дисметаболический,
* инфекционный,
* лекарственный,
* аутоиммунный,
* идиопатический.
1. **ПО КЛИНИЧЕСКИМ ПРОЯВЛЕНИЯМ:**
* болевой,
* диспептический,
* сочетанный,
* латентный.
1. **ПО МОРФОЛОГИЧЕСКИМ ПРИЗНАКАМ:**
* интерстициально-отечный,
* паренхиматозный,
* фиброзно-склеротический,
* гиперпластический,
* кистозный.
1. **ПО ХАРАКТЕРУ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ:**
* редко рецидивирующий,
* часто рецидивирующий,
* с постоянно присутствующей симптоматикой.
1. **ОСЛОЖНЕНИЯ:**
* нарушения оттока желчи,
* портальная гипертензия (подпеченочная),
* эндокринные нарушения:
* панкреатогенный СД,
* гипогликемические состояния и др.,
* воспалительные изменения - абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит,пневмония,экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

**Клинические проявления**

Первичные клинические признаки ХП - боль в животе и недостаточность функции ПЖ, но у пациентов могут прояв­ляться также последствия осложнений.

**Боль в животе** - основной симптом ХП. Обычно локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливается по­сле приема пищи и уменьшается в положении сидя или наклоне вперед. Наблюдается у 80-90% пациентов, у 10-20% отмечается «безболевой панкреатит». Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы длительностью до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов), иногда пациенты испытывают постоянную боль (тип В: более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1-2 мес, чаще наблюдается при алкогольном ХП).

**Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы.**

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90%. Клиническими про­явлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм. Потеря массы тела наблюдается у 30-52% больных. Также может встречаться мальабсорбция жирорастворимых витаминов и вита­мина В12, но клинически выраженные гиповитаминозы развиваются редко.

У 70% больных 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 столь же часты, как и при диабете 1 -го типа. Они в значительной степени зависят от длительности заболевания, редко влияя на продолжительность жизни, поскольку определяющими факторами прогноза для больных ХП являются исходы алко­гольной и никотиновой зависимости (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли).

**Определение стадий хронического панкреатита**

**Стадия I.** Преклиническая стадия, которая характеризуется отсутствием клинической симптоматики забо­левания. При случайном обследовании выявляют типичные для ХП изменения данных КТ или ЭРХПГ.

**Стадия II.** Начальные проявления, характеризующиеся частыми эпизодами обострения ХП, которые могут быть ошибочно расценены как ОП.

С течением времени рецидивы становятся менее тяжелыми, но симптоматика сохраняется в периоды меж­ду приступами. На этой стадии может существенно ухудшаться качество жизни. Стадия обычно продолжается 4-7 лет.

**Стадия III.** Постоянно присутствует симптоматика ХП, прежде всего абдоминальная боль. Пациенты зна­чительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли. Отмечаются признаки экзо и эндокринной панкреатической недостаточности.

**Стадия IV.** Атрофия ПЖ, развитие экзо и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, поху­данием и сахарным диабетом. Снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболева­ния. Могут развиваться тяжелые системные осложнения ХП и рак ПЖ.

**Осложнения**

Возможно формирование псевдокист вследствие разрывов протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза ткани и по­следующего скопления секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с ХП. Кисты могут быть бессимптомными или вызывать боли в верхней половине живота, нередко проявляются сдавлением соседних органов. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при ОП; у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7% случаев, а персистирование без клинических проявлений - в 23%. Риск развития серьез­ных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет менее 10% .

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

Воспаление и фиброз перипанкреатической клетчатки могут приводить к сдавлению и тромбозу селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина портальной гипертензии наблюдается редко. Воз­можны подпеченочная форма портальной гипертензии, эрозивный эзофагит, синдром Маллори-Вейсса, возникновение гастродуоденальных язв (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ), хроническая не­проходимость двенадцатиперстной кишки, развитие рака ПЖ, абдоминального ишемического синдрома, остеопороза.

ХП может сопровождаться панкреонекрозом с развитием инфекционных осложнений (воспалительные инфильтра­ты, гнойные холангиты, септические состояния).

Пациенты с ХП подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (A,D,Е,К) и витамина В12. Требуется устранение этого дефицита.
Остеопороз - установленное осложнение ХП. Рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плот­ности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии).

**Диагноз и рекомендуемые клинические исследования**

Диагноз устанавливают на основании характерных приступов абдоминальной боли, признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь.

В отличие от острого панкреатита при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэ­тому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокист 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 ее нормальная активность) или допустить наличие внепанкреатических источников гиперамилаземии.

**Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии:**

* Почечная недостаточность
* Болезни слюнных желез: эпидемический паротит, конкремент,

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: 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 метода визуализации должен быть основан на доступности метода, наличии соответствующих навыков у пер­сонала и степени инвазивности метода исследования.

* Рентгенография области ПЖ
* Трансабдоминальное УЗИ (расширение протоков, псевдокисты, кальцификация, расширение общего желчного протока, воротной, селезеночной вен, асцит)
* Компьютерная томография с внутривенным контрастированием
* Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ)
* ЭРХПГ (изменение структуры протоков, псевдокисты)
* Магнитно-резонансная томография.

**Изменения ПЖ, выявляемые с помощью методов лучевой диа­гностики:**

**Размер органа:** Обычно — увеличение части или всего органа, редко — сморщивание ПЖ.

**Плотность ткани:** Как правило, слегка повышена, носит негомо­генный характер, обычно с кистами или кальцификацией.

**Контур –** Неровный

**Проток железы** - Расширенный (диагностика с помощью КТ воз­можна, если диаметр протока > 5 мм)

**Желчные протоки** - расширены, при увеличении головки ПЖ

**Двенадцатиперстная кишка** - сдавлена при увеличении головки ПЖ

**Селезеночная вена** - иногда тромбирована, иногда с увеличением селезенки

**Другие признаки** - утолщение брюшины и почечной фасции вбли­зи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

**Рентгенография брюшной полости.** В 30-40% случаев обзорная рентгенография выявляет кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Это исключает необходимость даль­нейшего обследования для подтверждения диагноза ХП. Кальциноз ПЖ чаще всего встречается при алкогольном панк­реатите, наследственном и редко при идиопатическом.

**Ультразвуковая эхография.** Трансабдоминальное УЗИ имеет недостаточную чувствительность и специфичность и редко дает информацию, достаточную для диагностики ХП. Основное значение метода заключается в исключении дру­гих причин боли в животе. С его помощью можно выявлять ХП на ранних стадиях, подтвердить диагноз на поздней ста­дии, обнаружить атрофию паренхимы, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, внутрипротоковые кальциевые конкре­менты, псевдокисты. Трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты размером >5 мм, особенно при их локализации в головке железы. Однако получаемое изображение имеет более низкое пространственное и кон­трастное разрешение, чем при КТ. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает наличие конкрементов. Трансабдоминальное УЗИ эффективно для подтверждения диагноза прогрессирующего хронического панкреатита.

**Компьютерная томография.** Чувствительность КТ при диагностике ХП составляет 75-90%, специфичность - 85%. В настоящее время это метод выбора для первичной диагностики и при обострении заболевания. Стандартом исследования является мультидетекторная (мультиспиральная) КТ.

Данными КТ, 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 относятся неоднородность структуры и увеличение размеров ПЖ. Снижение интенсивности изображения характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие.

КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза железы (отсутствие накопления кон­трастного вещества).

КТ - наиболее эффективный метод определения локализации и топографии конкрементов поджелудочной железы.

**Эндоскопическое ультразвуковое исследование.** ЭУЗИ все чаще используется для диагностики ХП. Оно сопоста­вимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм). Этот минимально инвазивный метод визуализации применяется и с лечебной целью.

ЭУЗИ, а также магнитно-резонансная панкреатохолангиография (МРПХГ) с секретиновым тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях заболевания. Однако интерпретация данных затруднена отсутствием «золотого стандарта» и диагностических критериев, большой вариабельностью пороговых величин и результатов у разных исследователей, а также отсутствием стандартной терми­нологии.

После проведения конференции по соглашению относительно критериев ЭУЗИ были опубликованы критерии Rosemont (табл. 2), которые включают в себя 4 признака, отражающих состояние паренхимы органа (гиперэхогенные очаги, гиперэхогенные тяжи, гипоэхогенные участки, кисты) и 5 протоковых критериев (дилатация ГПП, расширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока и наличие конкрементов). Выделяют 4 группы признаков по достоверности диагноза ХП: определенный ХП, предположительный ХП, неопреде­ленный ХП и норма.

Таблица 2.

**Критерии диагностики Rosemont по ЭУЗИ**

**ПАРЕНХИМАТОЗНЫЕ ПРИЗНАКИ ХП**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **Определение** | **Главные критерии** | **Дополнительные критерии** | **Ранг** | **Гистологическая корреляция** |
| А. Гиперэхогенные очаги с тенью | Эхогенные структуры >2мм в длину и ширину с тенью | Главный А |  | 1 | Кальциноз паренхимы |
| Дольчатость | Хорошо отграниченные структуры размером >5мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром |  |  | 2 | Неизвестно |
| А. С ячеистостью | Наличие смежных >3 долек | Главный В |  |  |  |
| В. Без ячеистости | Наличие несмежных долек |  | Да |  |  |
| Гиперэхогенные очаги без тени | Эхогенные структуры фокусы >2мм в длину и ширину без тени |  | Да | 3 | Неизвестно |
| Кисты | Анэхогенные, закругленной/эллиптической структуры, с или без перемычек |  | Да | 4 | Псевдокиста |
| Тяжистость | Гиперэхогенные тяжи >3мм в длину в двух различных направлениях относительно плоскости изображения |  | Да | 5 | Неизвестно |

**ПРОТОКОВЫЕ ПРИЗНАКИ ХП**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Признак** | **Определение** | **Главные критерии** | **Дополнительные критерии** | **Ранг** | **Гистологическая корреляция** |
| Конкременты в ГПП | Эхогенные структура(ы) в ГПП с акустической тенью | А |  | 1 | Конкременты |
| Неравномерность контура главного протока поджелудочной железы | Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению |  | Да | 2 | Неизвестно |
| Расширение боковых протоков | >3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая >1 мм в ширину, идущих от ГПП |  | Да | 3 | Расширение боковых протоков |
| Расширение главного протока поджелудочной железы | >3,5 мм в теле или >1,5мм в хвосте |  | Да | 4 | Расширение главного протока поджелудочной железы |
| Гиперэхогенность стенки ГПП | Эхогенные структуры с четкими границами>50% ГПП теле и хвосте |  | Да | 5 | Фиброз протоков |

Критерии диагностики ХП по данным ЭУЗИ:

**Определенный ХП**

Один главный А признак **(+),** >3 дополнительных признака

Один главный А признак(+), главный В признак

Два главных А признака

**Предположительный ХП**

Один главный А признак **(+), <**3 дополнительных признака

Один главный В, признак **(+),** >3 дополнительных признака

>5 дополнительных признака (любые)

**Неопределенный ХП**

Три-четыре дополнительных признака, отсутствие главных признаков

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

**Норма**

**<2** дополнительных признаков, отсутствие главных признаков

Дифференциальная диагностика между воспалительным и злокачественным очагом, а также раннее выявление зло­качественного образования у пациентов с диагностированным хроническим панкреатитом остается трудной задачей для всех методов визуализации, однако методом, дающим наиболее точную характеристику тканей, является ЭУЗИ с тонкоигольной пункционной биопсией [114].

МРТ/МРПХГ с секретиновым тестом и ЭУЗИ считаются лучшими методами визуализации для диагностики изменений паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП.

МРПХГ и ЭУЗИ - наиболее точные методы выявления аномалий развития ПЖ.

Магнитно-резонансная томография. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сиг­нала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении МРПХГ можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры - ГПП и псевдокисты. Поскольку боковые ветви визуализируются только в 10-25% случаев, данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое зна­чение на ранних стадиях ХП. В настоящее время МРПХГ не обладает такой же чувствительностью и специфичностью, как ЭРХПГ, и поэтому не играет решающей роли при оценке состояния протока ПЖ.

МРПХГ с использованием секретина имеет очень высокую чувствительность и может быть ценной у небольшой группы пациентов, у которых иначе невозможно подтвердить предполагаемый диагноз ХП.

Динамическая МРПХГ с секретиновым тестом - основной неинвазивный метод идентификации начальных морфоло­гических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также оценки внешнесекреторного резерва железы. Трансабдоминальное УЗИ, КТ и МРТ способны диагностировать заболевание на поздних стадиях.

**Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.** ЭРХПГ позволяет выявить большую часть пациен­тов с хроническим панкреатитом. Этот метод дает возможность обнаружить изменения протока ПЖ и его ветвей (нере­гулярное расширение протоков - «цепь озер»). Наибольшую ценность представляет при отсутствии данных ЭУЗИ или сомнительных результатах МРПХГ.

Критерии оценки тяжести ХП по Кембриджской классификации приведены в табл. 3 и 4.

Таблица 3.

**Классификация панкреатограмм при ХП**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **ТЕРМИНОЛОГИЯ** | **ГЛАВНЫЙ ПРОТОК** | **ИЗМЕНЕННЫЕ БОКОВЫЕ ВЕТВИ** | **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ** |
| Норма | Норма | Нет | - |
| Сомнительные данные | Норма | <3 | - |
| Легкий ХП | Норма | >3 | - |
| Умеренно-тяжелый ХП | Изменен | >3 | - |
| Тяжелый ХП | Изменен | >3 | Один или более: большая полость, обструкция, дефекты наполнения, выраженное расширение или неравномерность |

Таблица 4.

**Кембриджская классификация ХП по данным КТ и УЗИ**

|  |  |
| --- | --- |
| **ТЯЖЕСТЬ** | **ИЗМЕНЕНИЯ** |
| Норма | Главный панкреатический проток <2ммНормальный размер и форма железыГомогенность паренхимы |
| Сомнительный ХП | Один признак из следующих:Главный панкреатический проток 2-4 ммНебольшое увеличение (до 2N)Гетерогенность паренхимы |
| Легкий ХП | Необходимо два или более признаков:Главный панкреатический проток 2-4 ммНебольшое увеличение (до 2N)Гетерогенность паренхимы |
| Умеренно-тяжелый ХП | Мелкие полости < 10 ммНеравномерность диаметра протоковОчаговый острый панкреатитПовышенная эхогенность стенки протоковНеровность контуров |
| Тяжелый ХП | См. выше +один и более признаков:Большие полости (> 10 мм)Значительное увеличение железы (>2N)Дефекты наполнения внутри протоков или камниОбструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра поражение соседних органов |

**Функциональные методы исследования**

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

**Прямые методы**

Имеют крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие низкой доступности стимуляторов, плохой переносимости пациентами и неопределенными результатами исследований. По их данным невозможно отли­чить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП. ФППЖ имеют значение для дифференциальной диагностики стеатореи.

**Непрямые методы**

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

**Определение содержания жира в кале.** Стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрально­го жира характеризуется низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи, оценки эффек­тивности лечения, необходимо проводить тест трехкратно и учитывать рацион питания больного.

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

**Определение активности эластазы-1 в кале**. Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность при прохож­дении по желудочно-кишечному тракту (ЖКТ). Наибольшие преимущества имеет выявление эластазы в кале иммуноферментным методом: с его помощью определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Данное исследование неинвазиновное и сравнительно недорогое, но для него характерны низкая чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности железы и низкая специфичность при патологии ЖКТ, не связанной с ПЖ. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

**Дыхательный тест.** Дыхательный тест заключается в пероральном приеме 13С-меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической ли­пазы. Выдыхаемый 13СО2 определяется путем массспектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых тестах, этот анализ имеет низкую чувствительность и специфичность.

**Диагностика эндокринной недостаточности**

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного опре­деления концентрации гликозилированного гемоглобина А1с (Нb А1с), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной. Международный экспертный комитет с членами, назначенными Американской ассоциацией диабетологов, Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета и Международной федерацией диабета, рекомендовал использовать Нb А1с, (при уровне >6,5%), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета. Преимущества Нb А1с, заключаются в отсутствии строгой зависимости определения не натощак, а также в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови.

**Рекомендации**

Таким образом, диагноз ХП может быть поставлен только на основании морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев; однако, несмотря на наличие различных методов визуализации, диа­гностика ХП на ранних стадиях остается сложной задачей.

Обзорная рентгенография брюшной полости и УЗИ имеют невысокую чувствительность и не рекомендуются для подтверждения диагноза ХП. КТ, а также МРПХГ и все чаще ЭУЗИ стали методами выбора для верификации диагноза. В отдельных случаях играет роль и ЭРПГ. Одно или все эти исследования могут понадобиться для верификации диагноза.

По результатам ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП, данное исследование ограниченно применимо для диагностики ХП.

**Консервативное лечение**

Цель консервативного лечения пациентов с ХП направлена на купирование симптомов и предотвращение разви­тия осложнений. При этом существует 6 главных задач:

* прекращение употребления алкоголя и отказ от курения;
* определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности;
* лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ;
* выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений;
* нутритивная поддержка;
* скрининг по поводу аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном панкреатите.
* Изменение поведения (модификация образа жизни)

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 спиртных напитков способствует прогрессированию заболевания. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от этой вредной привычки. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли. Тем не менее, отказ от употребления алкоголя не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения злоупотребления алкоголем необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по вопросам алкогольной зависимости, с последующим наблюдением психологом.

В целом, очень сложно выделить роль курения при злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фак­тора, влияющего на течение ХП, поскольку курение часто сопутствует злоупотреблению алкоголем. Кроме того, воздержание от употребления алкоголя часто не связано с отказом от курения. Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП. В любом случае, пациентам с ХП рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП.

**Рекомендации**

* Всем пациентам с ХП следует принимать меры для отказа от курения и воздерживаться от употребления алкоголя.

**Купирование боли в животе**

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопического или хирургического лечения, должно проводиться последовательное консервативное лечение. Начальная терапия заключается в назначении диеты с низким содержанием жира.

При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических аналь­гетиков - парацетамола или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты следует принимать за 30 минут до еды для минимизации усиления боли после приема пищи.

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

В отношении купирования боли при ферментной терапии в рандомизированных исследованиях получены противо­речивые результаты. Зарегистрированный в России таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет никаких свидетельств эффективности, так как не апробирован ни в одном плацебоконтролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и микротаблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Для сравнения, в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено снижение боли по сравнению с плацебо. При этом следует помнить, что обязатель­ным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение пре­паратов, подавляющих кислотную продукцию, - Н2-блокаторов или ингибиторов протонной помпы (ИПП).

Есть большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетель­ствующих о целесообразности назначения только микротаблетированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли, а также перекрестное исследование, показывающее преимущества минимикросфер панкреатина над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой. Кроме того, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преиму­ществ (включая анализ и по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микротаблеток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином. В целом, ферментная терапия при ХП с интенсивной болью в животе, вероятно, наиболее эффективна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ.

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

У пациентов со стойкой болью в животе может потребоваться назначение анальгетиков. Начинать следует с препа­ратов с наименьшей активностью и в дальнейшем, в случае необходимости, переходить на сильнодействующие сред­ства. Опиоидные анальгетики назначают первоначально только при сильных болях. Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии, могут снижать выраженность болей и потенцировать эффект аналь­гетиков. Данные препараты могут изменять чувствительность ткани центральной нервной системы и висцеральных нервов, роль которых предполагается в развитии боли при ХП.

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

Выбор инвазивных методов лечения боли при ХП должен проводиться совместно с квалифицированными хирур­гами и эндоскопистами, которые могут предложить щадящие методики для устранения/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое вмешательство.

**Рекомендации**

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

**Лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ**

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

**Диетотерапия**

Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и при этом носит многофакторный характер вследствие ограничения количества принимаемой пищи, мальабсорбции, СД, нарушения перистальтики ки­шечника и сопутствующего хронического алкоголизма. Рекомендуется дробный прием пищи: небольшими пор­циями 5-10 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания. Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боль и диспептические симптомы.

Степень ограничения жиров зависит от тяжести стеатореи. Основной задачей является купирование стеатореи не за счет ограничения приема жира (что необходимо для нормального всасывания жирорастворимых витаминов), а посред­ством назначения ферментной заместительной терапии в адекватной дозе. Лишь в тяжелых случаях, когда выраженная стеаторея вызывает сильный дискомфорт и приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40-60 г жира в сутки. Экспериментальные исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с недостаточностью функции ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелыми нарушениями включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500-3000 калорий, потребление 1,0-1,5 г/кг/сут белков при уровне потребления жиров <30-40% суточного калоража.

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

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

У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, Е и К), что сопровожда­ется снижением их концентрации в сыворотке крови. При этом клинически гиповитаминозы проявляются редко. Поэтому больные с неконтролируемой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным ана­мнезом ХП (более 5 лет) нуждаются в скрининге на предмет выявления дефицита жирорастворимых витаминов, при необходимости показано их парентеральное введение.

При ХП вследствие нарушения расщепления комплекса витамина В12 с гаптокоррином (фактор Кастла) протеазами ПЖ может развиваться недостаточность его содержания в крови. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, есть также риск развития тиаминовой (витамин В,), рибофлавиновой (витамин В2) и пиридоксиновой (витамин В6) недостаточно­сти. В перечисленных случаях следует проводить заместительную витаминотерапию.

**Заместительная ферментная терапия**.

Строго показана пациентам с ХП при наличии внешнесекреторной недостаточности ПЖ. **Заместительная терапия панкреатическими ферментами:**

* улучшает всасывание жиров;
* нормализует состояние нутритивного статуса, уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина;
* предотвращает развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D;
* улучшает качество жизни при ХП.

**Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии:**

* выраженная стеаторея;
* потеря массы тела;
* диарея;
* длительное (более 5 лет) течение ХП;
* состояние после хирургических вмешательств на поджелудочной железе с признаками внешнесекреторной недостаточности.

Пациентам с выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом коли­честве) рекомендуется назначать ферменты ПЖ на основании клинических данных. При ХП с признаками нутритивной недостаточности (снижение массы тела, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи с исполь­зованием количественной оценки потери жира с калом.

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и обеспечивается улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновре­менно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микротаблетками размером 1,8-2,0 мм.

Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определенно будет влиять вы­бор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы не одинаково. Пациент должен получать не менее 25-40 000 ед. липазы на основной прием пищи и 10-25 000 ед. - на промежуточный прием. Эффективность заместительной терапии более высока при на­значении ферментов во время или сразу после еды.

Критериями для оценки эффективности назначения ферментов ПЖ обычно являются клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспептических симптомов и трофологического статуса. У пациентов с отсутствием положительных результатов лечения могут применяться лабораторные методы контроля - количе­ственное определение нейтрального жира в кале и дыхательная проба с меченным С13-триолеином. Можно использовать также показатели трофологического статуса (уровень ретинолсвязывающего белка, транстиретина, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для исключения лимфоцитопении). Назначение в среднем 40 000 ед. липазы на прием пищи в течение одного года приводит к нормализации всасывания жиров, значитель­ному повышению массы тела, нормализации уровня ретинолсвязывающего белка и преальбумина у большинства больных ХП.

Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием высоких доз ферментных препаратов, покры­тых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать препараты, подавляющие кислотную продукцию желудка для улучшения эмульгации жира. Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах. Несколько предварительных исследований демонстрируют эффективность подобной тактики. При персистирующей стеаторее нужно также исключать другие

**Требования к идеальному противоболевому ферментному препарату**

|  |  |
| --- | --- |
| * **Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции - Креон**
* **Высокое содержание протеаз и липазы в препарате - Креон**
* **Кислотоустойчивость - Креон**
* **Равномерное перемешивание с пищей - Креон**
* **Одновременный пассаж с пищей через привратник и пилорус - Креон**
* **Быстрое и 100 % высвобождение в ДПК - Креон**
* **Безопасность - Креон**
* **Отсутствие желчных кислот - Креон**
* **Самая безопасная оболочка – изготовлена из гидроксиметилпропилцеллюлозы!**
 |  |

**Креон – индивидуальная дозировка каждому пациенту**

**Симптомы экзокринной недостаточности поджелудочной железы:**

|  |  |
| --- | --- |
| * **Боль в животе**
 | * **Нарушение пищеварения**
 |
| * **Тошнота**
 | * **Газообразование**
 |
| * **Потеря веса**
 | * **Стеаторея**
 |
| * **Вздутие живота**
 | * **Диарея**
 |

**Цели заместительной ферментной терапии**

|  |
| --- |
| * **Нормализация стула**
 |
| * **Предотвращение потери веса**
 |
| * **Восстановление и поддержание пищеварения**
 |
| * **Устранение симптомов недостаточности поджелудочной железы**
 |

**В норме поджелудочная железа здорового человека**

**вырабатывает за 4 часа 560 000** ед. **липазы**

**Доза Креона на основной прием пищи:**

**25 000 – 80 000** ед. **липазы**

**и половина дозы на легкую закуску**

**Креон – ферментный препарат с доказанной эффективностью**

****

|  |  |
| --- | --- |
| * **Быстрое высвобождение в 12 перстной кишке**
 | * **Более 80% активности ферментов препарата Креон реализуется в течение 15 минут**
 |
| * **Большая площадь контакта**
 | * **Минимикросферы препарата Креон обеспечивают самую большую площадь контакта с пищей**
 |
| * **Размер частиц менее 2 мм**
 | * **Минимикросферы препарата Креон имеют размер 0,7 – 1,6 мм**
 |
| * **Оптимальное смешивание с пищей**
 | * **Маленький размер частиц и большая площадь контакта обеспечивают оптимальное смешивание с пищей**
 |

причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, нередко имеющим место при ХП, инвазию простейших, целиакию.

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

**Рекомендации**

* Рекомендуется дробный прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов.
Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии.
* Пациентам с клиническими проявлениями недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ рекомендуется на­значать заместительную ферментную терапию.
* При лечении мальабсорбции микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, бо­лее эффективны по сравнению с незащищенными средствами.
* Рекомендуемая минимальная доза составляет 25000-40000 ед. липазы на основной прием пищи и 10000-25000 ед.
на промежуточный прием.
* Эффективность терапии 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 необходимо тщательно подбирать дозу.
* Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию (ИПП).

**Лечение эндокринной недостаточности ПЖ**

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

В процессе инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1-го типа за ис­ключением небольшого увеличения при эпизодах тяжелой гипогликемии. Для профилактики возникновения тяжелой гипогликемии следует обучать больных, уделять внимание

отказу от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. В случаях нахождения на инсулинотерапии важно избегать гипогликемии.

**Рекомендации**

* При лечении СД на фоне ХП следует стремиться улучшить контроль за содержанием глюкозы, избегая развития гипогликемии.

**Инвазивные вмешательства**

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

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

Решение на проведение вмешательства должно быть тщательно взвешено с учетом оценки риска развития ранних и отдаленных осложнений. Необходимо исключить другие причины боли в верхних отделах ЖКТ. Выполнение вмеша­тельства требуется в случае отсутствия в течение З-6 месяцев адекватного купирования боли при последовательном при­менении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, высокодозная терапия панкреатином, блокаторы же­лудочной секреции, ненаркотические анальгетики и трамадол, трициклические антидепрессанты), при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности.

**Эндоскопические вмешательства**

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

Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения при наличии болей и дилатации ГПП. Это касается также сочетания эндоскопического лечения с литотрипсией при панкреатолитиазе, что обеспечивает улучшение качества жизни у 70% пациентов в период 5-9 месяцев, снижение частоты госпитализаций по поводу интенсивной боли и уменьшение потребности в анальгетиках. Для улучшения дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных вмешательств, таких как сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, установка стента. При рецидиве боли повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность.

Эндоскопическое дренирование может быть предложено как метод выбора у больных с противопоказаниями к хи­рургическому вмешательству или отказом от него, а также являться предварительным этапом для оценки эффективно­сти планируемого хирургического лечения.

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

**В настоящее время имеются две стратегии стентирования ПЖ:**

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

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

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

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

Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучшее соотношение польза / риск, отличается меньшей инвазивностью, обеспечивает дренирование при аналогичной эффектив­ности.

**Хирургическое лечение: показания и методы**

**Показаниями к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП служат:**

* нарушение трудоспособности, вызванное интенсивной некупирующейся болью в животе;
* отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3-6 месяцев;
* осложнения ХП, требующие хирургического вмешательства (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.);
* подозрение на рак ПЖ.

**Купирование боли**

Проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности методов консервативного и хи­рургического устранения боли при ХП не проводились. Вероятно, хирургическое вмешательство, выполненное по по­воду предполагаемой причины боли (этиотропное лечение), приведет к ее стойкому купированию. В исследованиях, оценивавших динамику боли после оперативного лечения, отмечена большая вариабельность эффекта (от 47 до 80% больных).

В 7 рандомизированных исследованиях после выполнения резекций ПЖ в общей сложности у 302 пациентов было зарегистрировано достоверное уменьшение боли.

У больных с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (>7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обяза­тельна, однако она может проводиться для профилактики прогрессирования экзо и эндокринной недостаточности.

**Осложнения ХП**

**Показаниями к проведению хирургического вмешательства у пациентов с осложнениями ХП являются:**

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

При лечении симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы. При хирур­гическом лечении может быть наложен анастомоз по Ру с петлей тощей кишки или с желудком, проводится также лате­ральная панкреатоеюностомия при дилатации ГПП (>7 мм).

Обструкция общего желчного протока встречается приблизительно у 6% пациентов с клиническими проявлениями ХП. Она может быть эффективно устранена проведением гепатоеюностомии. Тактика лечения в значительной степени определяется длительностью желтухи, состоянием стриктуры, клиническими симптомами (например, болью), а также подозрением на злокачественный процесс. Консервативный подход показан при минимальных проявлениях непродол­жительной желтухи и отсутствии существенных нарушений функции печени.

Рецидивирующая желтуха или клиническая картина с холангитом служат показанием для эндоскопической установ­ки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частота осложнений от 4 до 7%). Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после установки стента, полного разрешения стриктуры желчного протока удается достичь лишь у небольшой части пациентов, особенно при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты полу­чены при поэтапной постановке нескольких стентов.

Хирургическое дренирование желчных путей показано при стойкой желтухе (более одного месяца), гнойном холангите, сепсисе, вторичном холедохолитиазе, выраженном увеличении головки ПЖ (воспалительного характера) и/ или в связи с невозможностью исключения рака.

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

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

Таким образом, при отсутствии признаков опухоли ПЖ хирургическое вмешательство должно быть методом выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями и желтухи длительностью более 1 мес. Оптималь­ная процедура все еще не определена. Выполняются различные операции - от создания обходного желчного анастомо­за (холедохо или гепатоеюностомия) до панкреатодуоденэктомии. При наличии воспалительного образования и/ или подозрении на рак во всех случаях должна выполняться частичная или тотальная резекция головки ПЖ.

**Подозрение на рак ПЖ**

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

**Прогноз**

Прогноз для жизни больного при хроническом панкреатите определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция (и которые сопровождаются соответственной интраоперационной леталь­ностью).

Стандартизированный показатель смертности при ХП - 3,6:1 (больные с любой формой заболевания умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции). Выживаемость при ХП сокращают следующие фак­торы: возраст; курение и алкогольная этиология заболевания (продолжающийся прием алкоголя - на 60%). Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекретор-ной функции ПЖ в исходе заболевания.

**Заключение**

Высказанные утверждения представляют собой первые практические рекомендации по лечению ХП в России. Они являются результатом критической оценки исследований выполненных по стандартам доказательной медицины с уче­том практического опыта.

**Список литературы:**

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

2.Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит:этиология, патофизиология и консервативная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2006. -Т.16, №6.-С. 79-86.

3.Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю. и др. Алкогольный панкреатит: тендерные, возрастные, генетические особенности // Бюлл. Сибирского отд. Рос. акаде­мии мед. наук. - 2009. - № 3. - С. 42-47.

4.Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтеро­логии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. - 1993. - Т. 3,№1.- С. 4-12.

5.Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Клин. мед. - 1990. -Т. 68, №10. -С. 96-99.

 6.Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. - М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005.

 7.Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффектив­ность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреати­те // Клин, перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2001. - №5.-С. 15-19.

8.Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколина И.А. и др. Клини­ческие особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2007. - Т. 17, № 1. - С. 20-24.

9.Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкретита критической оценки исследований выполненных по стандартам доказательной медицины с учетом практиче­ского опыта.// Клин, перспективы гастроэнтерол. гепатол.-2005.-№6.-С. 35-41.

10.Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбиниро­ванной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. - 2004. -Т. 14, № 2. - С. 78-83.

 11.Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б. и др. Влия­ние нутритивного статуса на течение хронического панк­реатита. - 2012. - № 2. - С. 100-104.

12.Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недоста­точности // Эксперим.клин,гастроэнтерол. - 2012. - № 7.-С. 10-16.

13.Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкре­атит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению// Клин,перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2010. - № 6. - С.3-10.

14.Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., ТибиловаЗ.Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипси­на N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом // Эксперим. клин, гастроэнтерол. - 2011. - № 7. - С.7-12.

15.Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: В 2 т. - 2008. - С. 976.

16.Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хрони­ческим панкреатитом с экзокринной панкреатической не­достаточностью // Фарматека. - 2010. - № 15. - С. 98-104.

17.Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В. и др. Эф­фективность лечения внешнесекреторной недостаточ­ности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина // Клин, перспективы гастроэнтерол. гепатол.-2010.-№6.-С. 29-37.

18.Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В. и др. Фармакоэкономические показатели заместительной фермент­ной терапии экзокринной панкреатической недостаточ­ности // Клин, перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2011.-№ 4.-С. 18-25.

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

20.Охлобыстин А.В. Применение препаратов пищева­рительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин, пер­спективы гастроэнтерол. гепатол. - 2001. - № 2. - С. 38.

21.Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом//Consilium-Medicum. - 2000. -Т. 2, № 7.

22.Рациональная фармакотерапия органов пищева­рения: Руководство для практикующих врачей / Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л., Баранской Е.К. и др. - М.: Литтерра, 2003. - 1046 с.

23.Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / Под ред. Ивашкина В.Т., Шифрина О.С., Соколиной И.А. - М.: Литтерра, 2012.

24.Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препа­ратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита // Клин, перспективы гастроэнтерол. гепатол. - 2009. - № 3. - С. 3-8.

25.Abdallah A.A., Krige J.E., Bornman P.P. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis // HPB (Oxford). - 2007. - Vol.9, N6.-P.421-428.

26.Adamek H.E., Jakobs R., Buttmann A. et al. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy // Gut. - 1999. - Vol. 45, N 3. - P. 402-405.

27.Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M. et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis // Pancreas. - 2008. - Vol. 36, N 2. - P. 105-112.

28.Ahmed S.A., Wray C, Rilo H.L et al. Chronic pancreatitis:recent advances and ongoing challenges // Curr. Probl. Surg. -2006. - Vol. 43, N 3. - P. 127-238.

29.Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective cllinicomorphological longterm study // Gastroenterology. - 1996. - Vol. 111, N 1. - P.224-231.

30.Ammann R.W., Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis // Gut. - 1994. - Vol. 35, N 4. - P.552-556.

31.Ammann R.W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // astroenterology. - 1999. -Vol. 116, N5.-P. 1132-1140.

32.Arslanlar S., Jain R. Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery // Curr. Treat. Options Gastroenterol. - 2007. - Vol. 10, N 5. - P. 369-375.

33.Bartoli E., Delcenserie R., Yzet V. et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis // Gastroenterol. Clin. Biol. - 2005. - Vol. 29, N 5. - P. 515-521.

34.Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K. et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis // Gastroenterology. - 2009.-Vol. 136, N 1,-P. 149-159.

35.Bornman PC, Botha J.F., Ramos J.M. et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // S. Afr. Med. J. - 2010. - Vol. 100, N 12 (Pt. 2). - P. 845-860.

36.Bourliere M., Barthet M., Berthezene P. et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? // Gut. - 1991. - Vol. 32, N 11. - P. 1392-1395.

37.Brand В., KahlM., SidhuS. etal. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal Shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. - 2000. - Vol. 95, N 12.-P. 3428-3438.

**Ингибиторы протонной помпы**

|  |  |
| --- | --- |
| **Первый ингибитор протонной помпы Омепразол появился в 1988 г., затем были созданы:**  |  |
| **Лансопразол****Рабепразол** **Эзомепразол** | **Механизм действия различных представителей этого класса одинаков, различия относятся, в основном, к фармакокинетике и фармакодинамике** |
| **Все ингибиторы протонной помпы являются производными бензимидазола.**  | **Отличаются структурой радикалов на пиридиновом и бензимидазольных кольцах.**  |
|  |  |

**Современные ингибиторы протонной помпы**

 **омепразол 20—40 мг/сут**

 **омез 20—40 мг/сут**

 **лансопразол (ланзап) 30—60 мг/сут**

 **пантопрозол (контролок) 20-40 мг/сут**

 **рабепразол (париет, он-тайм, зульбекс, рабелок) 20-40 мг/сут**

 **эзомепразол (нексиум, эманера, лосек) 20-40 мг/сут**

 **дексланзорозол (дексилант) 30—60 мг/сут**

|  |
| --- |
| **Контролок – ИПП №1 в миреTakeda_Logo_Pos_RGB.emf** |
| **1980 г – изобретена молекула Пантопрозола** |
| **1 084 000 пациентов участвовали в клинических исследованиях** |
| **250 000 пациентов участвовали в длительных исследованиях по безопасности препарата** |
| **1994 г регистрация препарата Контролок** |
| **650 миллионов пациентов получили лечение Контролоком** |
| **1 миллиард назначений во всем мире** |
| **2010 г зарегистрирован в 90 странах** |

****

**Ингибиторы протонной помпы**

****

**Фармакодинамика пантопразола**  **не предполагает возможности блокады Н+/К+–АТФаз и Н+/Na+–АТФаз клеток других типов – билиарного эпителия, гематоэнцефалического барьера, кишечного эпителия, почечных канальцев, эпителия роговицы, мышц, иммунокомпетентных клеток, остеокластов, а также влияния на органеллы с кислой средой – лизосомы, нейросекреторные гранулы и эндосомы, где рН=4,5–5,0. Избирательность действия предполагает меньшую вероятность нежелательных явлений, особенно при длительном применении**

****

**Ингибиторы протонной помпы**

****

**Под руководством Cuisset было проведено сравнительное исследование влияния омепразола и пантопразола на антиагрегантную терапию. Исследование проводилось на пациентах с острым коронарным синдромом, перенесших стентирование.**

**Было выявлено снижение ответа на терапию клопидогрелем при применении омепразола. Применение пантопрозола не оказывает влияние на фармакокинетику клопидогреля**

**Полученные результаты объясняются меньшим воздействием пантопразола на фермент CYP2C19, выполняющим ключевую роль в активации клопидогреля**

****

**Ингибиторы протонной помпы**

****

**По результатам исследований in vitro, среди пяти наиболее часто применяющихся ИПП пантопразол (Контролок) в наименьшей степени подавляет CYP2C19 и в наибольшей степени – CYP3A4.**

**Ген CYP2C19 отличается полиморфностью, что оказывает влияние на терапевтический эффект ИПП. CYP2C19 участвует в метаболизме значительного количества лекарственных препаратов, поэтому большое практическое значение придают влиянию ИПП именно на эту субъединицу цитохрома Р450.**

**Пантопразол (Контролок) обладает наименьшим потенциалом взаимодействия с лекарствами, детоксикация которых протекает с участием CYP2C19.**

****

**Формы выпуска:**

**Контролок 20мг по 14 таб.**

**Контролок 40мг по 14 таб.**

**Контролок 40мг порошок для приготовления раствора для внутривенного введения во флаконе N.1**

****