Одобрен
Объединенной комиссией
по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан
от «14» декабря 2017 года
Протокол № 35

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ У ВЗРОСЛЫХ

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1. Код МКБ-10

МКБ-10	
Код	**Название**
K86.0	Хронический панкреатит алкогольной этиологии
K86.1	Другие хронические панкреатиты
K86.8	Другие уточненные болезни поджелудочной железы
K86.2	Киста поджелудочной железы
K86.3	Ложная киста поджелудочной железы

1.2. Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3. Сокращения, используемые в протоколе

ГП – главный проток
ДПК – двенадцатиперстная кишка
ЗФТ – заместительная ферментная терапия
ЖП – желчный пузырь
ИМТ – индекс массы тела
ИПП – ингибиторы протонной помпы
КВЖ – коэффициент всасывания жиров
КТ – компьютерная томография
КП – клинический протокол
МНО – международное нормализованное отношение
МТР – магнитно-резонансная томография
МХРПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НПВС – нестероидные противовоспалительные средства
ОАМ – общий анализ мочи
ОАК – общий анализ крови
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
ГГТП – гамма-глютамилтранспептидаза
СОЭ – скорость оседания эритроцитов

ОБП – органы брюшной полости
ПЖ – поджелудочная железа
ПВ – протромбиновое время
РЭА – раково-эмбриональный антиген
СД – сахарный диабет
СВ – селезеночная вена
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ХП – хронический панкреатит
ЩФ – щелочная фосфатаза
ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия
БДС – большой дуоденальный сосочек
ДУВЛ – дистанционная ударно-волновая литотрипсия
СИБР – синдром избыточного бактериального роста
CA 19-9 – раковый антиген 19-9
CEL – карбоксиэфир липазы
CFTR – муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости
CTRC – химотрипсиноген С
CPA1 – карбоксипептидаза А1
ESWL – ударно-волновая литотрипсия
IgG 4 – иммуноглобулин G4
PRSS1 – катионный трипсиноген
SPINK1 – ингибитор сериновых протеаз Kazal типа1

1.4. Пользователи протокола: гастроэнтерологи, терапевты, врачи общей практики, хирурги, онкологи.

1.5. Категория пациентов: взрослые.

1.6. Шкала уровня доказательности

A	Высококачественный мета-анализ, систематический обзор РКИ или крупное РКИ с очень низкой вероятностью (++) систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
B	Высококачественный (++) систематический обзор когортных или исследований случай-контроль или высококачественное (++) когортное или исследований случай-контроль с очень низким риском систематической ошибки или РКИ с невысоким (+) риском систематической ошибки, результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию
C	Когортное или исследование случай-контроль или контролируемое исследование без рандомизации с невысоким риском систематической ошибки (+), результаты которых могут быть распространены на соответствующую популяцию или РКИ с очень низким или невысоким

	риском систематической ошибки (++ или +), результаты которых не могут быть непосредственно распространены на соответствующую популяцию
D	Описание серии случаев или неконтролируемое исследование или мнение экспертов

1.7. Определение: Хронический панкреатит – прогрессирующее заболевание поджелудочной железы, при котором повторяющиеся эпизоды воспалительного процесса приводят к замещению паренхимы фиброзной соединительной тканью, что ведет к нарастающей экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы [1].

1.8. Классификация. Существует несколько одобренных международных классификаций ХП [1].

1.8.1 Манчестерская классификация (таблица 1) основана на совокупности клинических признаков и критериев визуализирующих методов диагностики ХП [2]:

Таблица 1. Манчестерская классификация ХП

Легкая степень	a) по данным ЭРХПГ/ МХРПГ/ КТ диагностирован ХП; b) боль в животе; c) нет регулярного приема анальгетиков; d) сохраненная эндокринная и экзокринная функции; e) отсутствие пери-панкреатических осложнений.
Умеренная степень	a) по данным ЭРХПГ/ МХРПГ/ КТ диагностирован ХП; b) боль в животе; c) регулярная (еженедельная) потребность в анальгетиках/опиатах; d) имеются данные за нарушение эндокринной/экзокринной функции; e) отсутствие пери-панкреатических осложнений
Выраженная степень	a) по данным ЭРХПГ/ МХРПГ/ КТ диагностирован ХП; b) один или несколько из следующих «дополнительных признаков поражения поджелудочной железы»: – билиарная стриктура; – сегментарная портальная гипертензия; – дуоденальный стеноз; c) плюс один или несколько из следующих клинических симптомов: – диабет; – стеаторея.

1.8.2 ABC-классификация. В 2009 г. M. Buchler и соавторы, предложили стадийную (A, B, C) систему классификации хронического панкреатита, учитывающую как клинические проявления заболевания, так и результаты визуализирующих методов [3]. Также как и Манчестерская классификация, она отражает степень тяжести в зависимости от наличия экзокринной и или

эндокринной недостаточности или наличия осложнений, в то время как результаты визуализации имеют второстепенное значение (Таблица 2):

Стадия А: определяется при начальных проявлениях заболевания, когда еще отсутствуют осложнения и нет клинических проявлений нарушения экзокринной и эндокринной функций (нет стеатореи, сахарного диабета). Однако при этом уже могут проявляться субклинические признаки заболевания (например, нарушение толерантности к глюкозе или снижение экзокринной функции без стеатореи).

Стадия В (промежуточная): определяется у пациентов с выявленными осложнениями заболевания, но без признаков стеатореи или сахарного диабета. В диагнозе обязательно требуется указать вид осложнения.

Стадия С: является конечной стадией хронического панкреатита, когда наличие фиброза приводит к клиническим проявлениям экзокринной и эндокринной недостаточности, при этом осложнения могут не диагностироваться. Данная стадия подразделяется на субтипы:

- С1 (пациенты с эндокринным расстройством);
- С2 (наличие экзокринных нарушений);
- С3 (наличие экзо- или эндокринного нарушения и/или осложнений).

Таблица 2. Факторы, использующиеся в классификации хронического панкреатита по системе A, B, C

Клинические критерии	• боль; • повторные атаки острого панкреатита; • наличие осложнений (смотрите ниже); • стеаторея; • сахарный диабет.
Осложнения	• обструкция желчного протока или стеноз с холестазом или желтухой; • дуоденальная обструкция или стеноз с клиническими проявлениями; • сосудистая обструкция или стеноз с клиническими или морфологическими признаками портальной гипертензии или гипертензии селезеночной вены; • наличие псевдокист в поджелудочной железе; • наличие панкреатической фистулы; • панкреатогенный асцит; • другие редкие осложнения.
Визуализирующие критерии	• изменения в протоковой системе (нерегулярность просвета главного панкреатического протока или ветвей, дефекты наполнения, камни, стриктуры, расширение протока >3 мм); • паренхиматозные изменения (общее или локальное увеличение железы, наличие кист, кальцификатов, гетерогенность структуры).
Этиология	• алкоголь; • наследственность;

	• аутоиммунный генез или на фоне специфических заболеваний (первичный билиарный холангит, воспалительные заболевания кишечника); • муковисцидоз; • тропический; • обструкция; • лекарственный генез; • идиопатический (неизвестной этиологии).

1.8.3 Классификация этиологических факторов хронического панкреатита TIGAR-O (Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent and severe acute pancreatitis, Obstructive) представлена в Таблице 3.

Таблица 3. Классификация ХП TIGAR-O

Токсико-метаболические факторы	• Алкоголь • Курение табака • Гиперкальциемия • Гиперпаратиреоз • Гиперлипидемия (редко и спорно) • Хроническая почечная недостаточность • Медикаменты • Злоупотребление фенацетином (возможно, вследствие хронической почечной недостаточности) • Токсины • Органические соединения
Идиопатический хронический панкреатит	• Раннее начало • Позднее начало • Тропический • Тропический кальцифицирующий панкреатит • Фиброкалькулезный панкреатический диабет • Другой
Генетические факторы	• Аутосомно-доминантные • Катионный трипсиноген (мутации в кодоне 29 и 122) • Аутосомно-рецессивные • Мутации CFTR • Мутации SPINK1 • Катионный трипсиноген (мутации в кодонах 16, 22, 23) • Дефицит альфа1-антитрипсина (возможно)
Аутоиммунный хронический панкреатит	• Изолированный аутоиммунный хронический панкреатит • Синдромный аутоиммунный хронический панкреатит • Хронический панкреатит, ассоциированный с синдромом Шегрена • Хронический панкреатит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника • Хронический панкреатит, ассоциированный с первичным

	билиарным холангитом
Хронический панкреатит вследствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита	• Постнекротический (вследствие тяжелого острого панкреатита) • Вследствие рецидивирующего острого панкреатита • Ишемический / вследствие сосудистых заболеваний • Постлучевой
Обструктивные факторы	• Pancreas divisum • Расстройства сфинктера Одди (спорно) • Обструкция протока (например, опухолью) • Преампулярные кисты дуоденальной стенки • Посттравматические рубцы панкреатического протока

1.8.4 M-ANNHEIM классификация, также отражает этиологический фактор развития ХП [4]:

M – многочисленные факторы риска:

A – потребление алкоголя (чрезмерное > 80 г/сутки, высокие дозы от 20 до 80 г/сутки, умеренное употребление <20 г /сутки)*;

N – потребление никотина/курение**;

N – пищевые факторы/нутрициологический статус: высококалорийная, жирная пища, дефицит белка; гиперлипидемия;

H – наследственные факторы: наследственный панкреатит, семейный панкреатит, идиопатический (ранний, поздний, проявления), тропический панкреатит (возможная мутация PRSS1, CFTR, SPINK1)***;

E – эфферентные факторы, факторы, влияющие на диаметр протока: патология поджелудочной железы, кольцевая поджелудочная железа и другие врожденные аномалии поджелудочной железы; обструкция протоков поджелудочной железы (например, опухоль и т.д); посттравматические изменения поджелудочной железы; дисфункция сфинктера Одди;

I–иммунологические факторы: аутоиммунный панкреатит разные и редкие нарушения обмена веществ: гиперкальциемия, гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность, наркотики, токсины.

NB!: * с целью определение зависимости от алкоголя используется опросник АУДИТ (http://www.euro.who.int/ru/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/do-you-drink-too-much-test-your-own-alcohol-consumption-with-the-audit-test/take-the-audit-test-now);

** алкоголь и курение являются независимыми факторами риска развития хронического панкреатита;

*** необходимо уточнение семейного анамнеза ХП.

1.8.5. Осложнения ХП могут быть классифицированы следующим образом**:**

- стриктуры протоков ПЖ и/или желчных протоков;
- ложные кисты;
- панкреатолитиаз;

- стеноз двенадцатиперстной кишки;
- нарушение питания;
- сосудистые осложнения (тромбозы СВ);
- СД 3 типа;
- остеопороз;
- рецидивирующие или постоянные боли.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ

2.1. Диагностические критерии. Диагноз устанавливают с помощью высококачественных лучевых методов визуализации на основании следующих признаков: повышение плотности паренхимы, атрофия железы, кальцификация, наличие ложных кист, неравномерность просвета основного протока ПЖ и его боковых ветвей.

2.1.1. Жалобы и анамнез [1]**.**

Наиболее частыми клиническими симптомами хронического панкреатита являются характерные боли в эпигастральной области с иррадиацией в спину и жидкий стул; также возможны эпизоды запора, снижение веса. В анамнезе могут быть повторяющиеся симптомы острого панкреатита.

Одним из превалирующих симптомов является боль. Причиной боли могут быть [2]:

- обструкция протоков, стриктуры, фиброз ткани;
- изменение ноцицептивного восприятия;
- воспаление;
- нарушения восприятия боли центрального генеза;
- нарушения пищеварения.

При сборе анамнеза следует выявлять факторы риска соответственно классификации M-ANNHEIM.

2.1.2. Физикальное обследование на начальной стадии ХП, как правило, патологии не выявляет. По мере прогрессирования заболевания могут появляться:

- симптом «красных капелек» - четко отграниченные ярко-красные пятна на коже живота, груди, иногда в области спины;
- симптом Гротта - атрофия подкожно-жировой клетчатки в зоне, соответствующей проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку;
- желтушная окраска кожи и слизистых оболочек при преходящей или стойкой компрессии общего желчного протока;
- бледный оттенок кожных покровов и слизистых в случае развития анемии (встречается не чаще чем у 30-40% больных ХП) как проявления нарушения всасывания витамина В12;
- снижение тургора и влажности кожи, грязно-серый оттенок кожных покровов, участки пигментации на лице и конечностях;
- обложенность налетом языка, его сухость, сглаженность сосочков;
- метеоризм (присоединение кишечной диспепсии, гипотонии кишечника);
- болезненность при пальпации живота в холедохопанкреатической зоне Шоффара (правый верхний квадрант живота, кнутри от биссектрисы, разделяющей пря-

мой угол, образованный двумя пересекающимися линиями: передней срединной линией живота и линией, проведенной перпендикулярно к ней через пупок), в точке Дежардена (на границе средней и верхней трети расстояния между пупком и правой реберной дугой по линии, мысленно проведенной от пупка к правой подмышечной впадине) при воспалении головки поджелудочной железы;

- болезненность в зоне Губергрица-Скульского (симметрично зоне Шоффара слева) и точке Губергрица (расположенной на 5-6 см выше пупка на линии, соединяющей его с левой подмышечной ямкой) при вовлечении в процесс тела поджелудочной железы отмечается;
- болезненность в левом реберно-позвоночном углу (зона Мэйо-Робсона) при поражении хвоста поджелудочной железы отмечается;
- боль при пальпация живота с иррадиацией в спину, позвоночник, левое подреберье, надплечье;
- клинические симптомы и признаки внешнесекреторной недостаточности вследствие нарушения всасывания жирорастворимых витаминов и дефицита микроэлементов:

– экхимозы, обусловленные нарушением свертывания вследствие дефицита витамина K;

– атаксия, периферическая нейропатия вследствие дефицита витамина E;

– ухудшение ночного зрения, ксерофтальмия вследствие дефицита витамина A;

– судороги или мышечные спазмы, остеомаляция и остеопороз вследствие дефицита витамина D;

- нутрициологический дефицит, приводящий к уменьшению физической и умственной функций, усугублению и прогрессированию заболевания; для оценки нутрициологического дефицита используются диагностические критерии ESPEN (The European Society of Clinical Nutrition and Metabolism):

– ИМТ <18,5кг/м2 или потеря веса > 10% независимо от времени или > 5% в течение последних трех месяцев в сочетании с низким ИМТ (<20 кг/м2, если возраст до 70 лет и < 22 кг/м2, если возраст более 70 лет);

– или ИМТ без жира (FFMI) <15 кг/м2 у женщин и <17 кг/м2 у мужчин;

– сакропения и недостаток витаминов, электролитов при отсутствии потери веса.

2.1.3. Лабораторные исследования

2.1.3.1. Основные (обязательные) лабораторные исследования включают (УД А) [1,2]:

- ОАК с подсчетом тромбоцитов:
  - выявление признаков воспаления (лейкоцитоз, ускорение СОЭ и др.);
  - выявление возможной B12-дефицитной анемии в следствии нарушения всасывания витамина B12;
  - гемоглобин: отражает нутрициологический статус;
- Биохимический анализ крови:
  - альбумин, преальбумин: отражает нутрициологический статус;
  - АСТ, АЛТ: в некоторых случаях возможно повышение активности;

- билирубин по фракциям, ГГТП, ЩФ: данные показатели холестатического синдрома особенно важны при проведении дифференциального диагноза синдрома желтухи;
- амилаза, липаза крови: с целью оценки активности воспалительного процесса в поджелудочной железе; активность амилазы повышается в начале обострения, достигая максимума к концу первых суток, на 2–4 сутки активность амилазы снижается, на 4–5 – нормализуется; активность липазы чаще возрастает с конца 4–5 суток и остается повышенной около 10–13 дней, затем снижается. Диагностически значимо более чем трехкратное повышение активности ферментов, хотя в ряде случаев показатели могут быть в пределах нормы;

- коагулограмма: МНО или ПВ (отражают нарушения коагуляционного гомеостаза);
- определение IgG 4: необходимо с целью диагностики аутоиммунного панкреатита;
- ОАМ: обнаружение амилазы в моче также свидетельствует о панкреатите (в основном, при остром панкреатите);
- СА 19-9 – рака поджелудочной железы;
- копрограмма: проводится оценка консистенции, объёма, наличия стеатореи, креатореи;
- определение эластазы 1 кала – фермента, выделяемого поджелудочной железой, который не подвержен разложению во время прохождения по кишечнику, в связи с чем его содержание в кале хорошо коррелирует с выделением в двенадцатиперстную кишку. Иммуноферментный метод определения, опирающийся на применение специфических для человеческого организма моноклональных антител, гарантирует, что ферментная заместительная терапия не изменяет концентрацию эластазы 1, и тем самым не влияет на результат. Определения выполняются в только одной пробе кала, в качестве нормальной принимается концентрация свыше 200 мкг фермента в 1 г испражнений. Активность эластазы 1 100-200 мкг/г свидетельствует о незначительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а значение 50-100 мкг/г – о среднетяжелой степени недостаточности, ниже 50 мкг/г – о тяжелой внешнесекреторной недостаточности. Чувствительность метода для диагностики среднетяжелой и тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ достигает 100 %;
- определение коэффициента всасывания жиров (КВЖ): с целью оценки состояния внешнесекреторной недостаточности проводится сбор кала в течение 72 часов.

2.1.3.2. Дополнительные лабораторные обследования включают (УД А-В)[1,13]:

- определение трипсина в сыворотке: значение ниже 20 мг/дл характерно для ХП;
- 13С-триглицеридный дыхательный тест;
- определение лактоферрина в крови/кале;
- катионный трипсиноген;
- ингибитор сериновых протеаз Kazal типа 1;
- карбоксипептидаза А1;
- муковисцидозный трансмембранный регулятор проводимости;

- химотрипсиноген С;
- карбоксиэфир липазы;
- тест толерантности к глюкозе (после взятия крови натощак исследуемый принимает 75 г глюкозы, с последующим исследованием крови каждые 30 минут в течение 2 часов);
- определение инсулина крови;
- онкомаркер РЭА;
- определение триглицеридов;
- определение уровня кальция крови;
- определение витамина А;
- определение витамина Е;
- определение витамина К ;
- определение магния крови;
- определение 25-ОН витамин D;
- определение фолиевой кислоты;
- определение витамина В12;
- определение эритропоэтина;
- определение остеокальцина;
- определение ретинол-связывающего белка крови;
- определение уровня трансферрина в крови;
- определение группы крови;
- определение резус-фактора.

2.1.4. Инструментальные исследования [1,5-7]

- ультразвуковое исследование – основными критериями диагностики ХП принято считать диффузное или очаговое повышение эхогенности поджелудочной железы при отчетливой визуализации окружающих ее сосудов; увеличение или уменьшение размеров; гетерогенность структуры, нечеткость контуров, кальцификаты; наличие кист (определение эхонегативных участков овальной формы, имеющих четкие контуры). УЗИ можно выполнять у пациентов с подозрением на осложнения ХП с чувствительностью (67%) и специфичностью (98%);
- эндосонография (EUS) – метод обнаружения ранних изменений ХП, обладающий наиболее высокой диагностической значимостью. Эндосонография отличается высокой чувствительностью (85-100 %), специфичностью (85 – 100 %) Критерии поставки диагноза ХП с помощью эндосонографии указаны в классификации Rosemont (Таблицы 4, 5):

Таблица 4. Rosemont критерии ХП для эндосонографического исследования поджелудочной железы

Категория признаков	**Критерии поражения паренхимы ПЖ**	**Критерии поражения протоков ПЖ**
Основные А	Гиперэхогенные структурные изменения размером более 2 мм с акустической тенью	Гиперэхогенная структура в ГП ПЖ с акустической тенью (кальцинаты)
Основные В	Дольчатость по типу «сот»	–

	(наличие смежных долек ≥3 смежных долек по типу «пчелиных сот»)	
Второстепенные	Кисты: анэхогенные структуры; круглые, эллиптической формы; с или без септ	Расширение ГП ПЖ ≥ 3,5 мм в теле или ≥1,5 мм в хвосте
	Гиперэхогенные тяжи (≥ 3 мм в длину по меньшей мере в 2 различных направлениях относительно плоскости изображения)	Неровные контуры ГП ПЖ (неравномерное расширение, неровные контуры, извилистость ГП ПЖ)
	Гиперэхогенные очаги (>2 мм в длину и ширину без тени)	Расширение боковых протоков (≥3анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥1 мм в ширину, идущих от ГП)
		Гиперэхогенность стенки ГП ПЖ (эхогенные структуры с четкими границами на протяжении > 50% ГП ПЖ в теле и хвосте)

Таблица 5. Интерпретация Rosemont критериев

	Достоверный ХП	**Вероятный ХП**	**Сомнительный ХП**	**Норма**
A	1 критерий из категории основных A + 3 и более критериев из категории второстепенных	1 критерий из категории основных A + менее 3 критериев из категории второстепенных	от 3 до 4 критериев из категории второстепенных, отсутствие критериев из категории основных категорий	2 и менее критериев из категории второстепенных, отсутствие критериев из категории основных
B	1 критерий из категории основных A + 1 критерий из категории основных B	1 критерий из категории основных B + 3 и более критериев из категории второстепенных	1 критерий из категории основных B или менее 3 критериев из категории второстепенных	
C	2 критерия из категории	5 и более критериев из		

	основных А	категории второстепенных (любых)		

Используя результаты эндосонографии, возможна также предположить какие имеются гистологические повреждения ПЖ (Таблица 6) [5].

Таблица 6. Корреляция между результатами эндосонографии и гистологическими данными

Результаты эндосонографии ПЖ	**Оценочное гистологическое исследование ПЖ**
Гиперэхогенные структурные изменения	Очаговый фиброз
Гиперэхогенные тяжи	Мостовидный фиброз
Дольчатость	Междольковый фиброз
Кисты	Кисты
Камни	Кальцифицированные камни
Расширение протоков	Расширение ГП ПЖ
Визуализация боковых протоков	Расширение боковых протоков
Неровность контуров протоков	Дилатация/сужение протоков
Гиперэхогенность ГП ПЖ	Перидуктальный фиброз

- эндосонография с секретиновой (церулеиновой) пробой: уровень совпадений составляет 100 % для тяжелых форм ХП (> 5 критериев), 50 % для умеренных форм (3–5 критериев) и 13 % для легких форм заболевания (0–2 критерия);
- компьютерная томография – позволяет выявить изменения структуры железы при хроническом панкреатите, определить толщину стенки кисты, ее структуру, выраженность на всем протяжении. Обладает чувствительностью (75%), специфичностью (91%);
- КТ с внутривенным болюсным контрастированием выявляет участки сохраненной паренхимы ПЖ , которые накапливают контрастное вещество и становятся гиперденсивными, в отличие от зон некроза и секвестров, при остром и подостром панкреатите. Возможно диагностировать формирующиеся кисты, так как образующаяся вокруг них капсула активно накапливает контрастный препарат. Контрастированные артерии и вены ворот печени и селезенки становятся хорошо видимыми на фоне неравномерно уплотненной клетчатки и жидкостных образований; также могут обнаруживаться возможные участки сдавления сосудов отечными инфильтрированными тканями. Отчетливая визуализация кисты на фоне гиперденсной паренхимы позволяет не только определить соотношение кисты с анатомическими отделами железы (головка, тело, хвост), но и оценить объем сохраненной паренхимы в зоне кисты. Метод также позволяет выявить наличие и выраженность пристеночного тромбоза;
- магнитно-резонансная томография – дает возможность определить геморрагический компонент жидкости;
- МРХПГ – неинвазивный метод получения изображений, не требующий экспозиции на йодных контрастных средствах и рентгеновского облучения,

чувствительность и специфичность которого при диагностировании ХП составляют соответственно 88-91 % и 92-98 %; дает возможность диагностики стриктуры протоков ПЖ и/или желчных протоков, панкреатолитиаза; дополнительная стимуляция секретином повышает диагностическую ценность.

В Таблице 7 представлена Кембриджская классификации с модификацией для КТ и МРХПГ (MRCP).

Таблица 7. Кембриджская классификация ХП с модификацией для КТ и МРХПГ (MRCP)

	ЭРХПГ	**МРХПГ**
0	Нет патологических изменений с полной визуализацией поджелудочной железы	Расширение главного панкреатического протока (2-4 мм)
1	Меньше, чем 3 патологические боковые ветви, нормальный основной канал	Расширение главного панкреатического протока (2-4 мм)
2	3 и более поражения периферических протоков + нормальный главный панкреатический проток	Умеренные панкреатические изменения, 2 или более из нижеследующих: • расширение главного панкреатического протока (2-4 мм) • небольшое увеличение ПЖ (менее чем в 2 раза) • гетерогенность паренхимы ПЖ • небольшие кистозные образования (менее 10 мм) • неровность протоков • 3 и более поражения периферических протоков
3	3 и более поражения периферических протоков + расширение главного панкреатического протока	Расширение главного панкреатического протока более 4 мм
4	+ кисты, камни протоков, стриктуры, вовлечение соседних органов	Одно из изменений, указанных выше (2 и 3) + одно или несколько из следующих: • кистозные образования > 10 мм • паренхиматозные кальцификаты внутрипротоковые дефекты наполнения / обструкции каналов (стриктуры)

Дополнительные инструментальные исследования (УД А-В) [1,5-7]:

- ЭГДС (диагностика стеноза ДПК, сопутствующих кислотозависимых заболеваний);

- эндосонография (EUS) с внутривенным контрастированием: проводится для дифференциальной диагностики образований поджелудочной железы (первичного рака ПЖ и аденокарциномы протоков ПЖ , кисты, псевдокисты ПЖ и других образований);
- эндосонография (EUS) с биопсией ПЖ : гистологически выделяют две наиболее характерные особенности ХП – снижение объема ацинарной ткани (атрофия) и развитие фиброза. При интерпретации результатов гистологического исследования учитывают следующее:

– фиброз может быть перилобулярным или междольковым или распространяться в дольки ацинарной ткани (внутриполостной фиброз);

– в ткани ПЖ могут присутствовать хронические воспалительные инфильтраты;

– диагноз ХП может быть сделан на основе выявления атрофии и фиброза при отсутствии других изменений;

– при кистозном фиброзе, который можно рассматривать как особую форму ХП, происходит расширение каналов с прогрессирующим фиброзом и потерей ацинарной ткани;

- эндосонография (EUS) с эластометрией ПЖ;
- рентген денситометрия для диагностики остеопороза и остеопении;
- эзофагогастродуоденоскопия с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией – проводиться для уточнения состояния протоков ПЖ и желчных протоков. Позволяет выявить стенозы в протоках, определить локализацию обструктивного процесса, обнаружить структурные изменения мелких протоков и интрадуктулярные кальцинаты и белковые «пробки». По данным ЭРХПГ в сочетании с эндосонографией возможна визуализация раннего повреждения при ХП (Таблица 8) [5]:

Таблица 8. Критерии визуализации раннего ХП по данным эндосонограции и ЭРХПГ

Либо А либо В	
А	Более 2 признаков среди следующих семи критериев по результатам эндосонографии, с обязательным включением одного признака из первых 4-х: • дольчатость по типу «пчелиных сот» • дольчатость без признаков изменений по типу «пчелиных сот» • гиперэхогенные очаги без тени • гиперэхогенные тяжи • анэхогенные кисты • расширение боковых протоков гиперэхогенность ГП ПЖ
В	Неравномерная дилатация более трех боковых ветвей на основе результатов ЭРХПГ

- допплерография сосудов печени и селезенки с целью контроля сосудистых осложнений (тромбозы СВ);

- обзорная рентгенография – на уровне 1-3 поясничных позвонков в двух проекциях проводится редко и информативна лишь в случае кальцификации ткани поджелудочной железы. При этом визуализируется тень, интенсивность которой увеличивается от хвоста к головке, иногда могут быть видны рентгенконтрастные конкременты.

2.2. Показания для консультации специалистов:

- консультация хирурга – с целью определения показаний к хирургическому лечению;
- консультация онколога – при выявлении образования поджелудочной железы;
- консультация эндокринолога – при выявлении инкреторной недостаточности с целью коррекции гликемии;
- консультация психотерапевта – при отсутствии эффекта от применения легких антидепрессантов;
- консультация других специалистов – по клиническим показаниям.

2.3. Диагностический алгоритм.

Алгоритм диагностики ХП представлен на схеме 1, предложенный Европейской многоцентровой группой по изучению ПЖ [8].

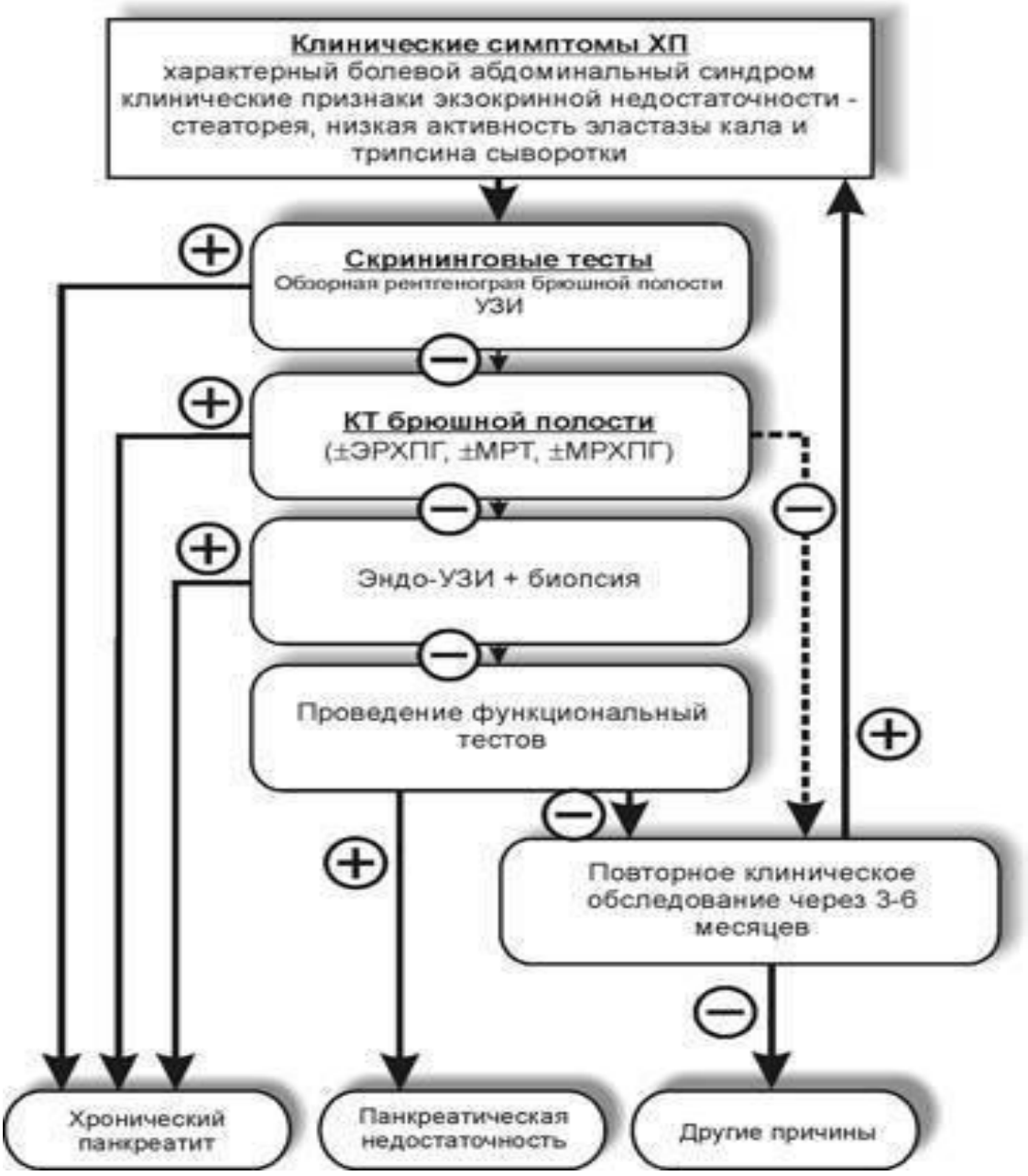


Схема 1. Алгоритм диагностики Хронического панкреатита

2.4. Сахарный диабет 3 типа:

СД 3 типа является частым осложнением ХП: распространенность составляет от 25% до 80%. Панкреатогенный диабет – форма вторичного диабета, классифицированная Американской диабетической ассоциацией (ADA) и ВОЗ как сахарный диабет типа 3c (СД 3c) [9]. Наиболее распространенной причиной СД 3c является ХП – в 79% случаях, но также отмечено развитие на фоне аденокарциномы ПЖ (8%), гемохроматоза (7%), кистозного фиброза ПЖ (4%) или проведенной операции на ПЖ (2%) [9]. Классификация диабета 3 типа указана в схеме 2 [10].

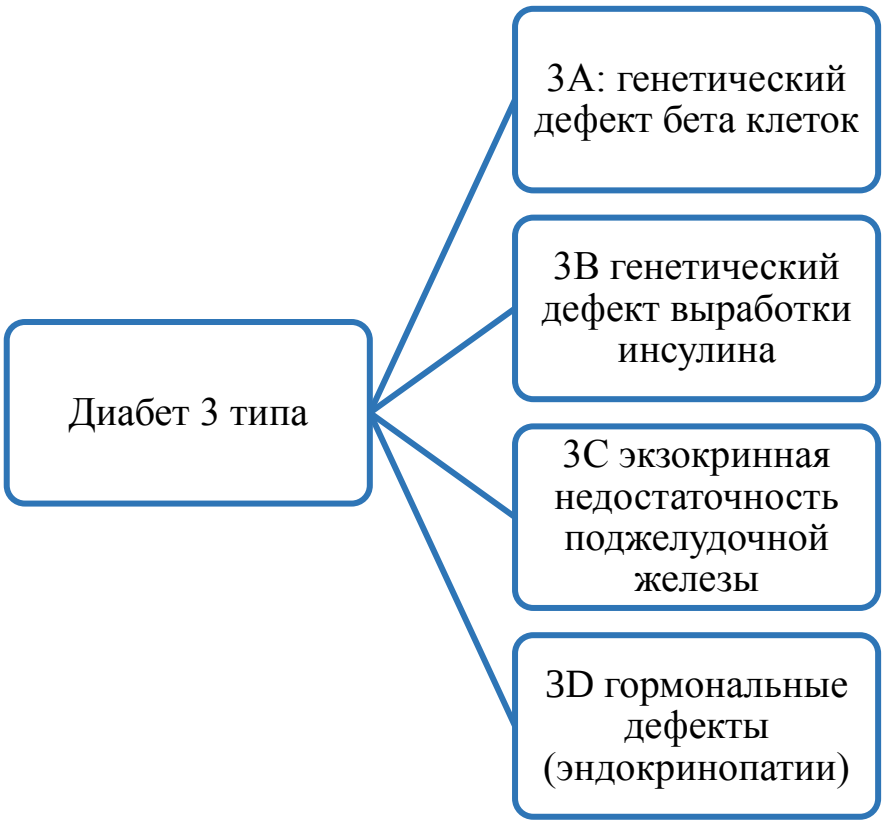


Схема 2. классификация СД 3 типа

Общепринятых диагностических критериев СД 3с не существует. Критерии, предложенные Ewald и Bretzel, в 2013 году, указанные в Таблице 9.

Таблица 9. Диагностические критерии СД3с

Критерии	**Показатели**
Основные критерии	• диагностированная внешнесекреторная недостаточность ПЖ ; • наличие ХП или патологии ПЖ инструментальными методами (МРХПГ/КТ, эндосонография); • отсутствие аутоиммунного диабета (СД 1 типа);
Малые критерии	• нарушение функции β-клеток (определение концентрации в сыворотке С-пептида или глюкозы); • отсутствие резистентности к инсулину (определение индекса HOMA); • нарушение секреции инкретина (глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1)); • снижение концентрации в крови жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К).

Пациентам с ХП рекомендован мониторинг глюкозы натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c).

2.5. Дифференциальный диагноз ХП представлен в Таблице 10.

Таблица 10. Дифференциальный диагноз ХП

Нозология	Обоснование для дифференциальной диагностики	Признаки	Обследование и критерии диагноза
Рак ПЖ	Абдоминальный болевой синдром	Изменение интенсивности болевого синдрома (в т.ч усиление боли, связанное с приемом пищи), потеря веса или желтуха	• КТ или ЭРХПГ: образование ПЖ или стриктура протока • Биопсия • Онкомаркеры крови (CA19-9, CEA). • Хирургическая резекция для морфологической верификации
Острый панкреатит	Абдоминальный болевой синдром	Отличительные признаки острого тяжелого панкреатита: стойкая органная недостаточность (респираторная, почечная; гипотония или нарушения психики	• Трехкратное повышение амилазы и/или липазы сыворотки • Абдоминальная КТ: интерстициальный или некротизирующий ХП
Язвенная болезнь (ЯБ)	Абдоминальный болевой синдром	Абдоминальный дискомфорт, тошнота, отрыжка, вздутие, ЖДА, возможны мелена и гематомезис.	• ЭГДС: обнаружение язвенного дефекта
Мезентериальная ишемия	Абдоминальный болевой синдром	Периумбиликальная, постпрандиальная абдоминальная боль, потеря веса без напряжения брюшной стенки. Острая ишемия – начало с интенсивного болевого синдрома	• КТ ангиография /МРТ ангиография, допплерография (ангиографическая картина сужения мезентериальных артерий и их ветвей) • Возможно реактивное повышение амилаза/липазы, что затрудняет диагностику
Инфаркт миокарда	Абдоминальный болевой синдром	Инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка может проявляться эпигастральной болью, диспепсическими	• ЭКГ, кардиальные ферменты (тропонин)

		явлениями, холодным потом, одышкой	
Кишечная непроходимость	Абдоминальный болевой синдром	Интенсивный болевой синдром сопровождается тошнотой и рвотой, сменяется периодами мнимого благополучия	• Лучевые методы исследования (например, обнаружение чаш Клойбера при обзорной рентгенографии органов брюшной полости)
Радикулопатия	Абдоминальный болевой синдром	Позиционные боли (по локализации иннервируемого дерматома)	• Электромиография и МРТ позвоночника
Постгерпетическая невралгия	Абдоминальный болевой синдром	Жгучая боль с нарушением чувствительности Визуально: кожная эритема и везикулы в пределах дерматома	• Клиническая диагностика (наличие везикулезных элементов по ходу нервов)
Нефролитиаз	Абдоминальный болевой синдром	Односторонняя боль, иррадиирующая в спину или живот Диспепсические явления сочетаются с нарушением мочеиспускания и гематурией	• УЗИ, КТ (обнаружение конкрементов в лоханках почек и мочеточниках) • Патологический мочевой осадок

2.6. Дифференциальный диагноз причин внешнесекреторной недостаточности представлен в Таблице 11**.**

Таблица 11. Дифференциальный диагноз причин внешнесекреторной недостаточности

Нозология	**Обоснование для дифференциальной диагностики**	**Признаки**	**Обследование и критерии диагноза**
ЖКБ	Кишечная диспепсия, возможная абдоминальная боль, желтуха	Боль, тошнота, рвота, анорексия, связанные с приемом жирной пищи Длительность болей короче, чем при ХП (1-2 часа)	• УЗИ, ЭндоУЗИ, КТ, МРТ: холеллитиаз (холецистолитиаз, холедохолитиаз, дилатация общего желчного протока) • Повышение активности печеночных ферментов
ВЗК (Язвенный колит, Болезнь Крона)	Диарея, мальабсорбция	Патологические примеси в кале, перианальные поражения, внекишечные проявления	• Анемия, маркеры воспаления (ускоренная СОЭ, С-реактивный белок) • Повышенный кальпротектин кала • Илеоколоноскопия с гистологией (характерная картина язвенно-некротического воспаления)
Целиакия	Диарея, мальабсорбция	Молодой возраст, связь симптомов с употреблением пищи, содержащей злаки, кожные поражения	• Наличие антиглиадиновых антител (AGA-IgA, AGA-IgG); • ЭГДС, илеоколоноскопия (атрофия ворсинок тонкого кишечника) • Гистологическое подтверждение согласно системе Marsh
Резекция ПЖ	Диарея, мальабсорбция	Клиническая картина ХП с секреторной недостаточностью, оперативное вмешательство в анамнезе	• Данные анамнеза • КТ/МРТ, ЭндоУЗИ (признаки панкреатита, проведенного оперативного вмешательства) • Лабораторные признаки мальабсорбции (анемия, гипоальбуминемия, дефицит витаминов и т.д.) • Снижение эластазы 1 кала
Резекция желудка Оперативные	Диарея, мальабсорбция	Диспепсические явления у пациентов с оперативными вмешательствами на ЖКТ в	• Данные анамнеза • ЭГДС, илеоколоноскопия (выявление характера поражения и проведенного оперативного вмешательства)

вмешательства на тонком кишечнике Бариатрические операции		анамнезе	• Рентгенография ЖКТ с бариевым контрастом (ускорение / изменение пассажа бария) • Лабораторные признаки мальабсорбции (анемия, гипоальбуминемия, дефицит витаминов и т.д.) • Иметь ввиду возможность сопутствующего ХП
Синдром раздраженного кишечника	Диарея	Молодой и средний возраст, характерный психотип, дневная симптоматика, отсутствие признаков мльабсорбции	• Соответствие «Римским» критериям • Отсутствие изменений в лабораторных показателях, нормальная эндоскопическая картина
Синдром Золлингера-Эллисона	Диарея	Сочетание с синдромом гиперацидизма, рецидивирующие гастродуоденальные язвы	• Повышение уровня гастрина сыворотки до 1000 пг/мл и более • КТ/МРТ ОБП (обнаружение гормонально активной опухоли) • ЭГДС (наличие язв, чаще множественных, с залуковичной локализацией)
Антибиотик-ассоциированная диарея, СИБР	Диарея	Антибактериальная, иммуносупрессивная терапия, оперативное вмешательство в анамнезе, нахождение в одной палате с пациентом с диареей	• Результаты микробиологического исследования аспирата из тощей кишки • Положительный водородный дыхательный тест с глюкозой, водородный дыхательный тест с лактулозой • Илеоколоноскопия: наличие псевдомембран (при колите, ассоциированном с C. Difficile) • Цитотоксиновый метод, реакция латекс-агглютинации, иммуноферментный анализ для выявления токсинов A или B C. difficile в кале

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ

3.1 Тактика лечения на амбулаторном уровне

Лечение хронического панкреатита включает (УД А) [11-16]:

- немедикаментозные мероприятия;
- этиотропную терапию;
- заместительную ферментную терапию
- терапию болевого синдрома;
- коррекцию нутрициологического статуса;
- терапию осложнений.

3.1.1 Немедикаментозное лечение ХП включает:

- отказ от употребления алкоголя (УД В): воздержание от употребления алкоголя – важный фактор, влияющий на характер боли у пациентов с алкогольным панкреатитом;
- отказ от курения (УД В): эффективно снижает частоту приступов боли при ХП, является профилактикой болевого синдрома, первичного рака ПЖ ;
- соблюдение принципов рационального питания (УД В), с достаточным потреблением продуктов, содержащих кальций, жирорастворимые витамины
- ограничение жира не рекомендуется (УД С);
- дробный прием пищи (до 6 или более раз) (УД С).

3.1.2. Этиотропная терапия направлена на устранение причин ХП, указанных, в частности, в классификации TIGAR-O (Таблица 3). Например, основой лечения токсико-метаболического панкреатита является абстиненция, при аутоиммунном панкреатите с патогенетической целью показано назначение кортикостероидов (преднизолон). При обструктивном ХП, как правило, требуются эндоскопические или хирургические методы внутрипротоковой декомпрессии, требующие стационарного лечения.

3.1.3 Медикаментозное лечение

3.1.3.1 Заместительная ферментная терапия (ЗФТ) и принципы ее проведения представлены в таблице 12 (УД А) [1, 11-17].

Таблица 12. Заместительная ферментная терапия ХП

Принципы проведения ЗФТ	• назначается после купирования острой фазы панкреатита; • должны назначаться препараты на основе ферментов поджелудочной железы с кишечно-растворимыми минимикросферами с высоким содержанием липазы, чувствительными к изменениям pH; • дозы ферментных препаратов зависят от степени панкреатической недостаточности; до момента достижения клинического эффекта требуется повышение дозы ЗФТ; • рекомендуемая минимальная доза составляет 40 000-50 000 единиц липазы на основной прием пищи, половинная дозы (20 000-25 000 единиц липазы) на перекусы; • прием препарата рекомендован во время еды, при большой дозе ЗФФ возможно разделить дозу на два приема: начало и окончание приема пищи;

	• срок приема препарата – пожизненный;
Требования к ферментным препаратам	• быстрое высвобождение ферментов в тонкой кишке при pH 5,5 в течение двух часов; • микросферы или мини-микросферы, растворимые в тонком кишечнике размером <2 мм (УДА) • большая удельная площадь поверхности; • соответствие состава и количества ингредиентов инструкции по применению; • могут быть рассмотрены микро- или мини-таблетки размером 2,2-2,5 мм, но необходимо дальнейшее изучению эффективности последних.

3.1.3.2 Антисекреторная терапия. Ингибирование секреции желудочного сока улучшает ответ на ЗФТ даже при индукционной дозе ферментов (УД А) [10-12]. Сроки назначения ИПП или Н2-блокаторов зависят от сопутствующего кислотозависимого заболевания (таблица 13). Назначение ИПП также необходимо при терапии болевого синдрома с помощью НПВС.

Таблица 13. Антисекреторная терапия

Группы препаратов	**Режим терапии**
ИПП	• Эзомепразол 20 мг 2 раза в сутки, за 40 минут до еды • Пантопразол 40 мг 2 раза в сутки, за 40 минут до еды • Рабепразол 20 мг х 2 раза в сутки, за 40 минут до еды • Лансопразол 30 мг х 2 раза в сутки, за 40 минут до еды • Омепразол 20 мг х 2 раза в сутки, за 40 минут до еды
Н2 -блокаторы	• Фамотидин 40-60 мг 2 раза в сутки, за 40 минут до еды • Ранитидин 150 мг 2 раза в сутки, за 40 минут до еды

1.3.3 Терапия болевого синдрома ХП является пошаговой и зависит от его патогенеза. На амбулаторном уровне, в основном, купируют болевой синдром, связанный с воспалением ПЖ и периневральным воспалением (таблица 14).

Таблица 14. Терапия болевого синдрома при ХП

Патогенез	**Группы препаратов**	**Режим терапии**
Воспаление ПЖ	НПВС	• Парацетамол 500 мг: – разовая доза 500 мг; – максимальная суточная доза 2000мг, при отсутствии патологии печени; • Ибупрофен 200 мг: – разовая доза 200-400 мг; – суточная доза 1200 мг;
Периневральное воспаление	**Первая линия терапии**	
	НПВС	• Парацетамол 500 мг: – разовая доза 500 мг; – максимальная суточная доза 2000мг, при отсутствии патологии печени; • Ибупрофен 200 мг: – разовая доза 200-400 мг;

		– суточная доза 1200 мг;
	Адъювантная терапия	
	Нейролептики	Сульпирид 100-300 мг/сутки в первой половине дня
	Противосудорожные препараты	Прегабалин 75-150 мг в сутки, с дальнейшим титрование дозы по показаниям
	Анксиолитики	Диазепам 2-10 мг 2-4 раза в сутки
	Спазмолитики	Мебеверин 200 мг 2 раза в сутки

3.1.3.4 Коррекция нутрициологического статуса при ХП проводиться в зависимости от показателей объективного осмотра (ИМТ) и лабораторных показателей, в первую очередь, содержания витаминов (Таблица 15).

Таблица 15. Коррекция нутрициологического статуса

Дефицит	Тактика / Медикаментозная терапия	Комментарии
Дефицит витамина ретинола	Заместительная терапия витамин ретинола	• Дефицит возникает у 1–16% пациентов с ХП • Ретинол: внутрь по 15000 ЕД/сутки в 3 приема
Дефицит витамина холекальциферола	Заместительная терапия витамин холекальциферола	• Дефицит возникает у 33–87% пациентов с ХП • При содержании менее 30 нмоль/л: Холекальциферол 20000 ЕД/сутки в течение 15 дней с последующим длительным приемом 800-1600 ЕД/сутки • При содержании 30-50 нмоль/л: Холекальциферол 400-800 ЕД/сутки
Дефицит витамина токоферола	Заместительная терапия витамин токоферола	• Дефицит возникает у 2-27 % пациентов с ХП • Токоферол: 400-1000 ЕД/сутки
Дефицит витамина менадиона*	Заместительная терапия витамин менадиона*	• Дефицит возникает у 13–63% пациентов с ХП • Менадион*: 15-30 мг/сутки (обычно по 4 дня с 4-дневными перерывами или в зависимости от клинической ситуации)

**NB! ***применять после регистрации на территории РК

3.1.3.5 Терапия осложнений ХП. Помимо базисной терапии, проводится коррекция симптомов (осложнений), таких как СД, остеопороз.

Терапия СД у пациентов с ХП проводится согласно соответствующему клиническому протоколу. Особенности терапии СДЗс следующие:

- предпочтителен метформин как препарат, снижающий риск развития рака ПЖ, однако, его назначения следует избегать у пациентов с продолжающимся злоупотреблением алкоголем из-за риска развития лактат-ацидоза;

- препараты сульфонилмочевины могут вызвать развитие гипогликемии у пациентов с сопутствующей патологией печени;
- следует избегать назначения тиазолидиндионов из-за выраженных нежелательных явлений: переломов костей и других;
- ингибиторы альфа-гликозидазы могут усугубить существующую экзокринную недостаточность и не рекомендованы у пациентов с ХП;
- сообщается, что терапия на основе инкретина сопряжена с высокой частотой развития нежелательных явлений с проявлением желудочной диспепсии, также отмечена ассоциация с риском развитием ХП.

Терапия остеопороза у пациентов с ХП представлена в таблице 16.

Таблица 16. Терапия остеопороза у пациентов с ХП

Группа препарата	Комментарии
• Препараты кальция	• Суточная потребность 1000-1200 мг/сутки • Чаще используются препараты содержащие комбинацию кальция и витамина D
• Бифосфонаты – Алендроновая кислота – Ибандроновая кислота – Золедроновая кислота	• Алендроновая кислота: 70 мг внутрь 1 раз в неделю (или по 10 мг ежедневно) • Ибандроновая кислота: 150 мг внутрь 1 раз в месяц (желательно в один и тот же день каждого месяца) или 3 мг в/в болюсно 1 раз в 3 месяца • Золендроновая кислота: 5 мг в/в ежегодно • Таблетированные формы противопоказаны у пациентов с кислотным рефлюксом и ВРВ
• Терипаратид	• 20 мкг подкожно ежедневно. Препарат выбора при выраженном остеопорозе (в случаях переломов в анамнезе) и неэффективности бифосфонатов

Терапия других, в том числе, хирургических осложнений, проводится согласно соответствующим клиническим протоколам.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- выраженное обострение ХП с лабораторными признаками активности процесса;
- прогрессирование нутрициологического дефицита
- неэффективность терапии на амбулаторном уровне;
- выполнение инвазивных диагностических и лечебных манипуляций.

4.2 Показания для экстренной госпитализации:

- выраженный болевой синдром;
- наличие тяжелых, в том числе, хирургических осложнений ХП.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ

5.1 карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента (схемы, алгоритмы) пациента с ХП представлена в схеме 3.

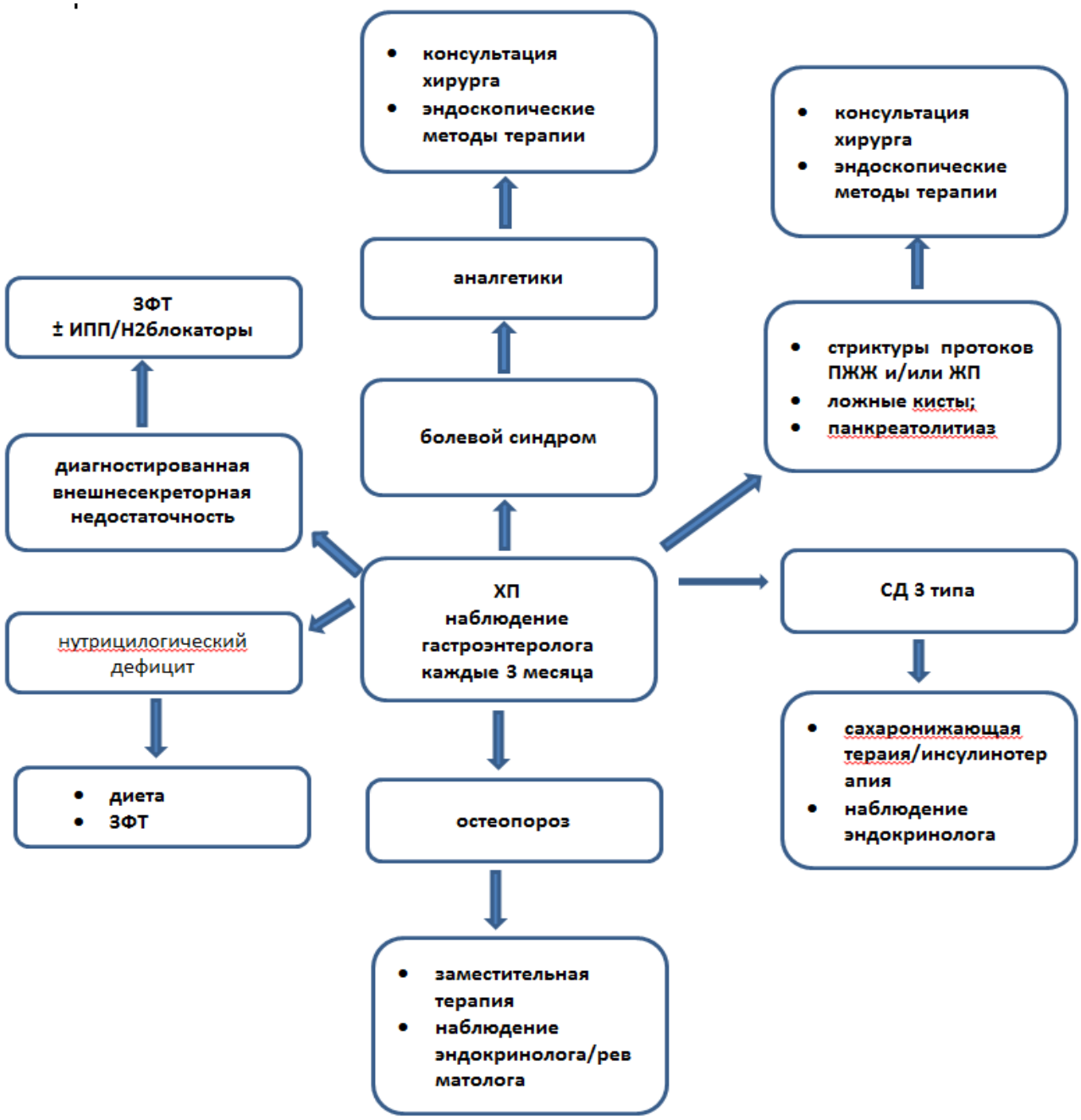


Схема 3. Маршрутизация пациента с ХП

5.2 Немедикаментозное лечение ХП: смотреть подпункт 3.1.1, пункта 3.

5.3. Этиотропная терапия направлена на устранение причин ХП, указанных, в частности, в классификации TIGAR-O (Таблица 3). Например, основой лечения токсико-метаболического панкреатита является абстиненция и отказ от курения, обструктивного – эндоскопические и хирургические вмешательства, направленные на внутрипротоковую декомпрессию (ЭПСТ, литоэкстракция, стентирование, дренирование и т.д.). При аутоиммунном панкреатите с патогенетической целью показано назначение кортикостероидов (преднизолон).

5.4 Медикаментозное лечение

5.4.1 Заместительная ферментная терапия и особенности назначения ЗФТ представлены в Таблице 12. (УД А) [11-13,17].

5.4.2 Антисекреторная терапия представлена в таблице 13 (УД А) [1,11-17]. В условиях стационара возможно парентеральное введение антисекреторных препаратов.

5.4.3 Терапия болевого синдрома ХП является пошаговой (Таблица 17) [14,15].

Таблица 17. Терапия болевого синдрома при ХП

Патогенез	**Группы препаратов / вмешательства**	**Режим терапии / комментарии**
Воспаление ПЖ	НПВС	• Кетопрофен: – парентерально; – 100 мг 1-2 раза в сутки; – (1-2 ампулы) растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в течение 0,5-1 часа; возможно повторное введение через 8 часов; – максимальная суточная доза – 200 мг; • кеторолак трометамол: – парентерально; – разовая доза при массе тела свыше 50 кг - не более 60 мг, менее 50 кг или при ХБП – не более 30 мг; – максимальные суточные дозы при массе тела свыше 50 кг – 90 мг, менее 50 кг или при ХБП или возрасте старше 65 лет - 60 мг; – длительность лечения не должна превышать 5 суток; • Парацетамол – разовая доза 500 мг, максимальная суточная доза 2000 мг; – дозы свыше 1000 мг не назначают при патологии печени; • Ибупрофен: – разовая доза 200-400 мг; – максимальная суточная доза 1200 мг.
Перинервальное воспаление	**Первая линия терапии**	
	НПВС	• Кетопрофен: – парентерально; – 100 мг до 1-2 раза в сутки; – 1-2 ампулы растворяют в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида и вводят в течение 0,5-1 часа; возможно повторное

		введение через 8 часов; – максимальная суточная доза – 200 мг; • кеторолак трометамол: – парентерально; – разовая доза при массе тела свыше 50 кг - не более 60 мг, менее 50 кг или при ХБП – не более 30 мг; – максимальные суточные дозы при массе тела свыше 50 кг – 90 мг, менее 50 кг или при ХБП или возрасте старше 65 лет - 60 мг; – длительность лечения не должна превышать 5 суток; • Парацетамол: – разовая доза 500 мг, максимальная суточная доза 2000 мг; – дозы свыше 1000 мг не назначают при патологии печени; • Ибупрофен: – разовая доза 200-400 мг; – максимальная суточная доза 1200 мг.
	Вторая линия терапии	
	Опиоидные анальгетики	• Трамадол: – может применяться внутривенно, внутримышечно, подкожно, внутрь, ректально; – парентеральное введение (в/в медленно, п/к или в/м): 0,05-0,1 г; – ректально: 0,1 г, кратность до 4 раз в сутки; – максимальная суточная доза – 0,4 г; • Морфин: – вводят подкожно, дозы подбирают индивидуально в зависимости от возраста и состояния пациента; – 10 мг каждые 8 или 12 часов, по показаниям; – максимальная суточная доза 0,05 г;
	Адъювантная терапия	
	Нейролептики	• Сульпирид 100-300 мг/сутки в первой половине дня
	Противосудорожные препараты	• Прегабалин – 75-150 мг в сутки, с дальнейшим титрованием дозы по показаниям;
	Анксиолитики	• Диазепам 2-10 мг 2-4 раза в сутки
	Спазмолитики	• Мебеверин

		– 200 мг 2 раза в сутки; • Дротаверин: – парентерально – раствор для инъекций 20 мг/мл; средняя суточная доза 40-240 мг;
Обструкция	Эндоскопическая/ хирургическая декомпрессия	• Этиотропное лечение
	Аналоги соматостатина	• Октреотид: – Вводят подкожно – В основном, в целях профилактики панкреонекроза при оперативных вмешательствах; – 100 мкг каждые 8 часов на протяжении 7 дней, начиная со дня проведения эндоскопического (хирургического) вмешательства.

5.4.4 Коррекция нутрициологического статуса при ХП проводится в зависимости от показателей объективного осмотра (ИМТ) и лабораторных показателей (смотреть таблицу 15).

Прогрессирование нутрициологического дефицита может приводить к снижению физической и умственной активности и усугублению заболевания. При тяжелой форме нутрициологического дефицита возможно назначение специализированного лечебного питания на основе гидролизованного белка молочной сыворотки, полноценной сбалансированной сухой смеси (мальтодектрин, ферментативно гидролизованный белок молочной сыворотки, сахароза, среднецепочечные триглицериды, картофельный крахмал, соевое масло, соевый лецитин, карбонат кальция, фосфат натрия, хлорид магния, битартрат холина, ароматизатор (ванилин), фосфат калия, аскорбат натрия, цитрат магния, L-карнитин, таурин, фосфат кальция, никотинамид, токоферола ацетат, сульфат цинка, сульфат железа, пантотенат кальция, сульфат марганца, пиридоксина гидрохлорид, сульфат меди, ретинола ацетат, тиамин, рибофлавин, фолиевая кислота, биотин, молибдат натрия, йодид калия, хлорид хрома, селенат натрия, филохинон, холекальцеферол, цианкобаламин) или аналогичных смесей до стабилизации нутрициологического статуса.

5.4.4 Терапия осложнений ХП: смотреть раздел 3.1.2.5.

5.4.5 Перечень основных лекарственных средств представлен в Таблице 18.

Таблица 18. Перечень основных лекарственных средств

МНН	Фармакотерапевтическая группа	Дозировка	УД

Панкреатин	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: A09AA02	Капсулы, содержащие минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 000	A
	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: A09AA02	Капсулы, содержащие минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 40 000	A
	Пищеварительное ферментное средство Код АТХ: A09AA02	Капсулы, содержащие минитаблетки, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 25 000	C

5.4.6 Перечень дополнительных лекарственных средств представлен в Таблице 19.

Таблица 19. Перечень дополнительных лекарственных средств

МНН	**Фармакотерапевтическая группа**	**Дозировка**	**УД**
Пантопразол	ИПП Код АТХ: A02BC02	Таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой 40 мг, раствор для инъекций	A
Эзомепразол	ИПП Код АТХ: A02BC05	Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, 40 мг, раствор для инъекций	A
Рабепрозол	ИПП Код АТХ: A02BC04	Таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой 20 мг	A
Лансопразол	ИПП Код АТХ: A02BC03	Капсула с гранулами, покрытыми кишечнорастворимой оболочкой	A
Омепразол	ИПП Код АТХ: A02BC01	Таблетка, покрытая кишечнорастворимой оболочкой 20 мг, порошок для приготовления раствора для инфузий, 40 мг	A
Фамотидин	Н2-блокаторы Код АТХ: A02BA03	Таблетка, покрытая оболочкой, 20, 40 мг, лиофилизированный порошок для приготовления раствора для инъекций	A

Ранитидин	Н2-блокаторы Код АТХ: A02BA02	Таблетка, покрытая оболочкой, 150, 300 мг, раствор для инъекций	A
Кетопрофен	НПВС Код АТХ: M01AE03	Таблетка 50, 100 мг, раствор для инъекций	A
Кетопрофен	НПВС Код АТХ: M01AE03	Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 50 мг/мл	A
Кеторолак	НПВС: Код АТХ: M01AB15	Раствор для инъекций 3% 1мл	A
Парацетамол	НПВС Код АТХ: N02BE51	Таблетка 50 мг	A
Октреотид	Гипоталамо-гипофизарные гормоны и их аналоги Код АТХ: H01CB02	Раствор для инъекций 50,100 мкг	B
Ибупрофен	НПВС Код АТХ: M01AE01	Таблетка, покрытая оболочкой, 200 мг	A
Сульпирид	Нейролептик Код АТХ: N05AL01	Таблетка 50, 200 мг	B
Прегабалин	Противосудорожные препараты Код АТХ: N03AX12	Капсула 300 мг	B
Дротаверин	Спазмолитики Код АТХ: A03AD02	Таблетка 40 мг, раствор для инъекций 2 мл	C
Мебеверин	Спазмолитики Код АТХ: A03A A04	Капсула 200 мг	B
Трамадол	Опиоидные препараты Код АТХ: N02AX02	Таблетка 100 мг, раствор для инъекций 1 мл	A
Морфин	Опиоидные препараты Код АТХ: N02AA01	Раствор для инъекций 10 мг/1 мл	A
Преднизолон	Кортикостероиды Код АТХ: H02AB06	Таблетка 5 мг	A
Холекальциферол	Витамин D Код АТХ: A11CC05	Раствор пероральный водный 1 мл Раствор масляный для приема внутрь, 1 мл	A
Токоферол	Витамин Е Код АТХ: A11HA03	Капсула 100 мг	A
Менадион*	Витамин К Код АТХ: B02BA02	Таблетки 15 мг	A

Ретинол	Витамин А Код АТХ: А11СА01	Капсула 5000 МЕ и 33000 МЕ	А
Кальций	Препараты кальция Код АТХ: А12АА20	Таблетка кальция карбонат 1250 мг	А
Алендроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: М05ВА04	Таблетка 10 мг, 70 мг	А
Золендроновая кислота	Бисфосфонаты Код АТХ: М05ВА08	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 5 мл (1 флакон)	А
Терипаратид	Терипаратид Код АТХ: Н05АА02	Раствор для подкожного введения, 250 мкг/мл	А

**NB! ***применять после регистрации на территории РК

5.5. Хирургические вмешательства включают оперативное лечение осложненных форм ХП, выполняемое согласно соответствующим протокола, а также эндоскопические вмешательства, которые следует проводить в организациях экспертного уровня.

Показания к эндоскопическим вмешательствам:

- повторяющиеся приступы боли;
- стриктуры, обструкция протоков ПЖ (например, внутрипротоковыми конкрементами диаметром от 2 до 5 мм);
- кисты, псевдокисты;
- у пациентов с неосложненным течением ХП и расширением общего протока ПЖ решение об эндоскопическом вмешательстве принимается консилиумом в составе мультидисциплинарной группы (гастроэнтеролог, эндоскопист, хирург).

Рекомендуемые методы эндоскопического лечения:

- эндоскопическое дренирование основного протока ПЖ под контролем ЭндоУЗИ;
- полное удаление камней из общего протока ПЖ под контролем ЭндоУЗИ;
- экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия (ESWL) - первая линия лечения крупных (≥ 5 мм) рентген-контрастных камней, препятствующих оттоку их основного протока ПЖ . После процедуры проводится эндоскопическое удаление осколков камней. Перед ESWL целесообразна компьютерная томография для уточнения расположения, размера, количества и плотности камней;
- эндоскопическое стентирование основного протока ПЖ при его стриктуре с использованием полиэтиленовых (8,5–10 Fr) стентов для поджелудочной железы; основные нежелательные явления: окклюзия и миграция стента;
- баллонная дилатация стриктуры основного протока ПЖ ;
- стентирование желчных протоков (временное, с использованием пластиковых стентов, обычно на период один год, с регулярной заменой) у пациентов с ХП и рецидивирующим холангитом вследствие стриктур желчных протоков с механической желтухой более 1 месяца и повышением активности ЩФ более 2-3 норм;

- дренирование псевдокист ПЖ под контролем эндоУЗИ.

5.6. Дальнейшее ведение: смотреть схему 3.

6. Индикаторы эффективности лечения и безопасности методов диагностики и лечения, описанных в протоколе:

- достижение стабилизации состояния;
- отсутствие клинических проявлений;
- снижении частоты развития осложнений ХП.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указание квалификационных данных:

1) Нерсесов Александр Витальевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Председатель Казахской ассоциации по изучению печен, член EASL, AASLD, APASL, Алматы.
2) Джумабаева Алмагуль Еркиновна – магистр общественного здравоохранения, руководитель Республиканского координационного центра гастроэнтерологии и гепатологии, ассистент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, главный внештатный гепатолог УЗ г. Алматы, секретарь Казахской ассоциации по изучению печени, член EASL, Алматы.
3) Кайбуллаева Джамиля Ахтановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гастроэнтерологии и гепатологии с курсом эндоскопии НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, председатель Казахского научного общество по изучению заболеваний кишечника, Алматы.
4) Раисова Айгуль Муратовна – кандидат медицинских наук, заведующая 1 терапевтическим отделением НИИ кардиологии и внутренних болезней МЗ РК, Алматы.
5) Макалкина Лариса Геннадиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии интернатуры АО «Медицинский Университет Астана», Астана.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты:

1) Бакулин Игорь Геннадиевич – доктор медицинских наук, профессор, Заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии Северо-Западного государственного медицинского университет им. И.И. Мечникова, Президент МОО «Общество гастроэнтерологов и гепатологов «Северо-Запад», член EASL, AASLD
2) Изатуллаев Елдос Абдыкаликович – доктор медицинских наук, профессор, консультант ТОО «Институт гастроэнтерологии», Председатель Ассоциации нутрициологов, гастроэнтерологов и эндоскопистов РК, Алматы

3) Абдрашев Ерлан Байтуреевич – магистр здравоохранения, заведующий отделением эндоскопии и функциональной диагностики ННЦХ им. А.Н. Сызганова, Алматы.

7.4 Указание условий пересмотра протокола: Пересмотр протокола через 5 лет после его опубликования и с даты его вступления в действие или при наличии новых методов с уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы

1) United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), United European Gastroenterology Journal, 2017, Vol. 5(2) 153–199.
2) Evaluation of the Manchester Classification System for Chronic Pancreatitis//Anil Bagul, Ajith K Siriwardena//JOP. J Pancreas (Online) 2006; 7(4):390-396.
3) О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина, Хронический панкреатит: классификация и возможности ферментной терапии. Гастроэнтерология, г. Санкт-Петербург, № 4, стр. 23-26, 2010 г.
4) Schneider A, Lohr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterol. 2007;42:101–19.
5) Endosonographic Diagnosis of Chronic Pancreatitis//Akane Yamabe, Athushi Irisawa, Goro Shibukawa, Yoko Abe, Akiko Nikaido, Ko Inbe and Koki Hoshi//Journal of Gastrointestinal & Digestive System, 2013.
6) The EFSUMB guidelinesand recommendation on the Clinical practice of contrast enhanced ultrasound, 2011.
7) Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions Jana Makuc Diabetes Metab Syndr Obes. 2016; 9: 311–315.
8) В.И. Шаробаро. Хронический панкреатит. //Учебное пособие, 2011 г.
9) Diagnosis and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis Nils Ewald and Philip D Hardt. World J Gastroenterol. 2013 Nov 14; 19(42): 7276–7281.
10) Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015//Japanese Society of Gastroenterology 2015// J Gastroenterol (2016) 51:85–92.
11) Romanian Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Exocrine Pancreatic Insufficiency// J Gastrointestin Liver Dis, March 2015 Vol. 24 No 1: 117-123.
12) Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths//Maarten R. Struyvenberg, Camilia R. Martin and Steven D. Freedman// Struyvenberg et al. BMC Medicine (2017) 15:29.
13) American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis//Evidence-Based Report on Diagnostic Guidelines// Pancreas • Volume 43, Number 8, November 2014.
14) Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis// Daniel de la Iglesia-García, Wei Huang, Peter Szatmary, Iria Baston-Rey, Jaime Gonzalez-Lopez, Guillermo Prada-Ramallal, Rajarshi Mukherjee, Quentin M Nunes, J Enrique Domínguez-Muñoz, Robert Sutton// Downloaded from http://gut.bmj.com/ on June 4, 2017 - Published by group.bmj.com.

15) Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis//Pancreatology 17 (2017) 720e731.
16) Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency//Mohr Drewes// World J Gastroenterol 2013 November 14; 19(42): 7258-7266.
17) Dominguez-Munoz JE, Iglesias – Garcia J. Iglesias Rey M. Figueiras A, Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplement in patients with exocrine pancreatic insufficientcy: a randomized. Three way crossover study. Aliment Pharmacol Ther. 2005 Apr 15: 21(8): 993-1000.