

**С.М. Ткач**

Национальный медицинский университет
имени А.А. Богомольца, Киев

Практические подходы к диагностике хронического панкреатита

Ключевые слова

Хронический панкреатит, этиология и патогенез, классификация, алгоритм диагностики.

Клинический сценарий

Мужчина, 38 лет, жалуется на умеренные тупые боли в эпигастрии (3–4 балла по 10-балльной шкале), иррадиирующие в спину, по поводу которых он практически постоянно принимает ненаркотические анальгетики, оказывающие лишь частичный и непродолжительный эффект. Кроме того, периодически беспокоит тошнота, иногда — рвота, не приносящая облегчения, нарушение стула (неоформленный жирный стул 3–5 раз в сутки). Около 15 лет назад перенес первый приступ острого алкогольного панкреатита, после этого в течение 3–4 лет продолжал употреблять умеренное количество алкоголя (8–12 бутылок пива в неделю). На протяжении последних 10 лет алкоголь не употребляет, но курит по 1 пачке сигарет в день. В течение последних 10–12 лет у него несколько раз отмечались приступы острого рецидивирующего панкреатита, требующие госпитализации, каждое обострение сопровождалось 2–3-кратным повышением уровня сывороточной липазы и признаками интерстициального панкреатита, по данным компьютерной томографии (КТ). Настоящее обострение, которое больной связывает с погрешностями в диете, продолжается около 4–5 суток.

Имеется ли у больного хронический панкреатит?

Этиология, патогенез и естественное течение ХП

Хронический панкреатит (ХП) — одно из распространенных гастроэнтерологических заболеваний, на долю которого приходится около 8–10 % от всех заболеваний органов пищеваре-

ния. ХП характеризуется прогрессирующим и необратимым повреждением как экзокринных, так и эндокринных отделов поджелудочной железы (ПЖ), что в конечном счете приводит к выраженной экзокринной недостаточности (мальдигестии) и сахарному диабету. Ключевыми гистологическими особенностями ХП (независимо от этиологии) являются фиброз ПЖ, атрофия ацинусов, хроническое воспаление, деформация и обструкция протоков. Для некоторых форм ХП описаны дополнительные гистологические отличительные свойства, такие, например, как обширная панкреатическая кальцификация (при тропическом панкреатите), либо выраженная лимфо- и плазмоцитарная инфильтрация (при аутоиммунных панкреатитах).

Этиология и патогенез ХП. Основной причиной ХП в западном обществе является злоупотребление алкоголем и билиарная патология. К другим факторам относятся генетические мутации, обструкция протоков поджелудочной железы, вызванная стриктурами, гипертриглицеридемия, гиперкальциемия, аутоиммунные нарушения (B. Etemad, D. Whitcomb, 2001; S.A. Ahmed и соавт., 2006). В небольшом количестве случаев ХП причину не идентифицируют и тогда устанавливают диагноз идиопатического панкреатита.

Наиболее известными и распространенными этиологическими классификационными системами ХП являются американская классификация TIGAR-O (Toxic Idiopathic Genetic Autoimmune Recurrent Obstructive system), предложенная B. Etemad и D. Whitcomb еще в 2001 г., а также более поздняя европейская классифи-

кация M-ANNHEIM, предложенная A. Shneider и M. Lohr в 2007 г., которые выделяют риск-факторы ХП соответственно их механизмам повреждения поджелудочной железы (ПЖ) [14, 24].

Этиологическая классификация хронического панкреатита TIGAR-O [14]

Токсические и метаболические ХП:

- алкоголь;
- курение;
- гиперкальциемия;
- гиперлипидемия;
- хроническая почечная недостаточность.

Идиопатические ХП:

- тропический;
- неустановленной этиологии (вероятно, генетический).

Генетически-зависимые ХП:

- аутосомно-доминантный;
- катионный трипсиноген;
- аутосомно-рецессивный/модифицированный ген;
- мутации гена CFTR (регулятора трансмембранной проводимости при кистозном фиброзе);
- мутации гена SPINK1 (ингибитора сериновых протеаз типа Kazal-1);
- недостаточность α_1 -антитрипсина.

Аутоиммунный ХП:

- изолированный аутоиммунный ХП;
- аутоиммунный ХП, ассоциированный с:
 - первичным склерозирующим холангитом;
 - синдромом Шегрена;
 - первичными билиарными расстройствами;
 - сахарным диабетом 1 типа.

Рецидивирующий и тяжелый острый панкреатит:

- постнекротический ХП (после перенесенного панкреонекроза);
- сосудистые расстройства/ишемия;
- лучевые воздействия.

Обструктивный ХП:

- *pancreas divisum* (данные противоречивы);
- дисфункция сфинктера Одди (данные противоречивы);
- обструкция протоков (опухоли, посттравматические).

Многофакторная классификация ХП (M-ANNHEIM) [24]

M (multiple)

Множественные факторы

A (alcohol)

Употребление алкоголя:

- чрезмерное потребление (более 80 г/сут);
- высокие дозы (20–80 г/сут);
- умеренное потребление (менее 20 г/сут).

N (nicotin)

Воздействие никотина: среди курильщиков — вычисление параметра пачко-лет.

N (nutrition)

Пищевые факторы:

- особенности питания (например, высокое потребление жиров и дефицит белков);
- гиперлипидемия.

H (heredity)

Наследственные факторы:

- наследственный панкреатит;
- семейный панкреатит;
- идиопатический панкреатит с ранними проявлениями;
- идиопатический панкреатит с поздними проявлениями;
- тропический панкреатит.

E (effusion)

Факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ:

- *pancreas divisum*;
- кольцевидная железа и прочие аномалии ПЖ;
- блокада протоков ПЖ (например, опухолью);
- посттравматические рубцовые стенозы протоков ПЖ;
- дисфункция сфинктера Одди.

I (immunity)

Иммунологические факторы.

Аутоиммунный панкреатит:

- ассоциированный с синдромом Гужеро—Шегрена;
- ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника;
- ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (например, первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз печени).

M (metabolism)

Различные редкие и метаболические факторы:

- гиперкальциемия и гиперпаратиреоз;
- хроническая почечная недостаточность;
- лекарственный панкреатит;
- токсический панкреатит.

Большинство исследований, связанных с изучением патогенеза ХП, фокусируются на алкогольном ХП, при этом ведущей является гипотеза некроза-фиброза, подтверждаемая клиническими и экспериментальными данными [28]. Суть данной гипотезы заключается в том, что алкогольный панкреатит начинается как острый процесс, который при отсутствии абстиненции прогрессирует и приводит к необратимому хро-

ническому повреждению. В результате повторных приступов острого панкреатита, которые приводят к воспалительно-некротическим процессам, увеличивается резидуальное повреждение ПЖ, что в итоге приводит к атрофии ацинусов и фиброзу ПЖ.

Исследования по выяснению молекулярных механизмов ХП, в частности фиброза ПЖ, выявили принципиально новые данные в отношении панкреатических звездчатых клеток (ПЗК), которые морфологически очень схожи с подобными клетками, играющими ключевую роль в развитии фиброза печени [26]. В настоящее время установлено, что активирование ПЗК играет основную роль в фиброгенезе ХП из-за их способности регулировать как синтез, так и разрушение внеклеточного матрикса белков, которые входят в состав фиброзной ткани [25]. В случае продолжительного употребления алкоголя ПЗК повреждаются не только этанолом и его метаболитами, но также провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6, хемотактические белки моноцитов, TGF- β , тромботический фактор роста тромбоцитов), которые высвобождаются во время эпизодов некротического воспаления ПЖ, индуцированного алкоголем [31].

Клинические и экспериментальные доказательства (большая часть основанные на изучении ХП, индуцированных алкоголем) позволяют предложить следующую концепцию патогенеза ХП. Поджелудочная железа может быть слишком восприимчивой к аутолитическому повреждению либо вследствие аномальных механизмов активации/инактивации трипсина (как при наследственном, обменном и тропическом панкреатитах), либо вследствие действия таких токсинов, как этанол (особенно его метаболиты и метаболические побочные продукты), на пищеварительные и лизосомальные энзимы внутри ацинарных клеток и на стабильность органелл, содержащих эти энзимы. Соответствующий триггерный фактор (генетический или фактор окружающей среды) стимулирует явный панкреатический некроз. Повторные эпизоды острого воспалительно-некротического процесса (независимо от этиологии) и выброс провоспалительных цитокинов приводят к активации ПЗК. Последние в свою очередь также напрямую активируются этанолом (с помощью его метаболита ацетальдегида и последующего оксидативного стресса). Постоянная активация ПЗК обуславливает нарушение соотношения синтеза белка внеклеточного матрикса и его разрушения, что в даль-

нейшем приводит к фиброзу ПЖЖ — характерному признаку ХП [25, 26, 31].

Естественное течение хронического панкреатита. Естественное течение ХП трудно охарактеризовать из-за изменчивости в проявлении болезни и относительной недоступности ПЖ для гистологической оценки. Тем не менее ряд масштабных исследований позволили сделать некоторые важные выводы.

Алкоголь-индуцированный ХП обычно развивается после длительного периода (5—15 лет) тяжелой алкогольной зависимости, а после однократного приема даже больших доз алкоголя обычно не развивается. В одном из исследований средний возраст больных при алкогольном панкреатите составил 36 лет, в то время как пациенты с наследственным панкреатитом заболели на 10 лет раньше. Аутоиммунный панкреатит развивается в более позднем возрасте, при этом средний возраст составляет 59,4 года. Идиопатический ХП имеет две клинические формы: ювенильную форму с ранним началом (при этом средний возраст составляет около 23 лет), и сенильную форму с поздним проявлением (при этом средний возраст составляет 62 года) [3, 20, 21].

Время развития внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) от начала заболевания зависит от типа ХП. При алкогольном панкреатите и сенильной форме идиопатического панкреатита ВНПЖ развивается раньше, чем при юношеской форме идиопатического панкреатита. Так, при алкогольном ХП недостаточность ПЖ может развиться даже раньше, чем через 6 лет после начала болезни [3]. Точно также эндокринная недостаточность при алкогольном панкреатите развивается в среднем за 8 лет, тогда как при юношеской форме идиопатического панкреатита — через 27 лет.

Болевой симптом при ХП непредсказуем, тем не менее у большинства пациентов с ХП боль со временем уменьшается или исчезает [20]. При этом Mullhaupt и соавт. сообщают, что у 240 из 251 (95,6 %) пациент с алкогольным панкреатитом боль уменьшилась в среднем через 10 лет (диапазон 0—30 лет), у большинства пациентов облегчение боли совпадало с появлением экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ («панкреатическое выгорание»). Воздержание от алкоголя является еще одним важным фактором, влияющим на дисфункцию ПЖ и боль у пациентов с алкогольным ХП. У абстинентных пациентов ухудшение функций ПЖ замедляется, они лучше реагируют на терапию, чем лица, продолжающие злоупотреблять алкоголем.

Риск развития рака ПЖ у пациентов с ХП значительно выше, чем в общей популяции. У больных, страдающих алкогольным ХП и тропическим панкреатитом, риск рака возрастает соответственно в 15 и 5 раз, а у больных с наследственным панкреатитом кумулятивный пожизненный риск развития рака выше 40 %.

Смертность при ХП, особенно алкогольном, примерно на треть выше, чем в общей популяции. Однако только примерно в пятой части случаев смертность вызвана непосредственно панкреатитом. Большинство смертей при ХП происходит вследствие влияния алкоголя и/или курения на печень, легкие и пищеварительную систему. В качестве трех основных причин смерти пациентов с алкогольными и идиопатическими ХП рассматривают сердечно-сосудистые заболевания, тяжелые инфекции и злокачественные опухоли.

Диагностика ХП

Диагноз ХП следует предполагать во всех случаях эпигастральной боли с иррадиацией в спину, стеатореи, потери веса и повторных атак острого панкреатита. У таких пациентов обычно имеются установленные факторы риска ХП, такие как злоупотребление алкоголем. В связи с тем, что ХП является необратимым состоянием, имеющим важное социально-экономическое значение, постановка такого диагноза должна быть ответственным моментом и верифицироваться при помощи различных информативных исследований.

У разбираемого пациента в анамнезе имеются приступы рецидивирующего панкреатита, злоупотребление алкоголем и курение, а также хроническая абдоминальная боль, которые в совокупности резко повышают предтестовую вероятность наличия ХП. Посттестовая вероятность ХП определяется анамнезом и оценкой факторов риска, данными физикального обследования и результатами визуализирующих и эндоскопических исследований.

Радиологическое и эндоскопическое обследование пациента с подозрением на ХП должно выполняться по восходящей — от неинвазивных или малоинвазивных до инвазивных методов диагностики [16]. Пациентов с сомнительными/пограничными результатами визуализирующих тестов или рефрактерными симптомами следует направлять в специализированные центры для проведения дополнительных исследований, таких как секретин-усиленная МРТ/МРХПГ, эндосонография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) и панкреатические функциональные тесты [4, 16, 23].

Хотя в настоящее время общепринятый консенсус по практическому ведению больных с ХП отсутствует, тем не менее имеются соответствующие клинические руководства радиологических и эндоскопических ассоциаций, которые можно применять при ведении больных с предполагаемым ХП. На рис. 1 представлен один из обобщенных алгоритмов пошаговой безопасной диагностики ХП, так называемый STEP-алгоритм [10].

Информативность визуализирующих, эндоскопических и функциональных тестов в диагностике ХП. В диагностике ХП применяют как неинвазивные визуализирующие методы (КТ и магнитно-резонансная томография/холангиопанкреатография (МРТ/МРХПГ)), так и инвазивные (эндосонография, редко — ЭРХПГ) методики. В некоторых специализированных центрах используют прямые (зондовые, эндоскопические) методы определения панкреатической функции [16]. Ниже представлены наиболее частые общепринятые диагностические критерии для разных исследований [10].

Морфологические диагностические критерии ХП [10]

КТ-критерии

- 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 полости (менее 10 мм);
 - неровность протоков;
 - очаговый острый панкреатит;
 - повышение эхогенности стенки главного панкреатического протока;
 - неровность контуров головки/тела ПЖ.
- Выраженные изменения: описанные выше + 1 или более из нижеследующих:
 - большие полости (более 10 мм);
 - значительное увеличение ПЖ (более чем в 2 раза);
 - внутрипротоковые дефекты наполнения или камни ПЖ;
 - обструкция, выраженная неровность или стриктура протока ПЖ;
 - инвазия в смежные органы.

МРТ/МРХПГ-критерии

- Умеренные изменения панкреатограммы:
 - патология главного протока и
 - патология боковых протоков, > 3.
- Выраженные изменения панкреатограммы:
 - патология главного протока и

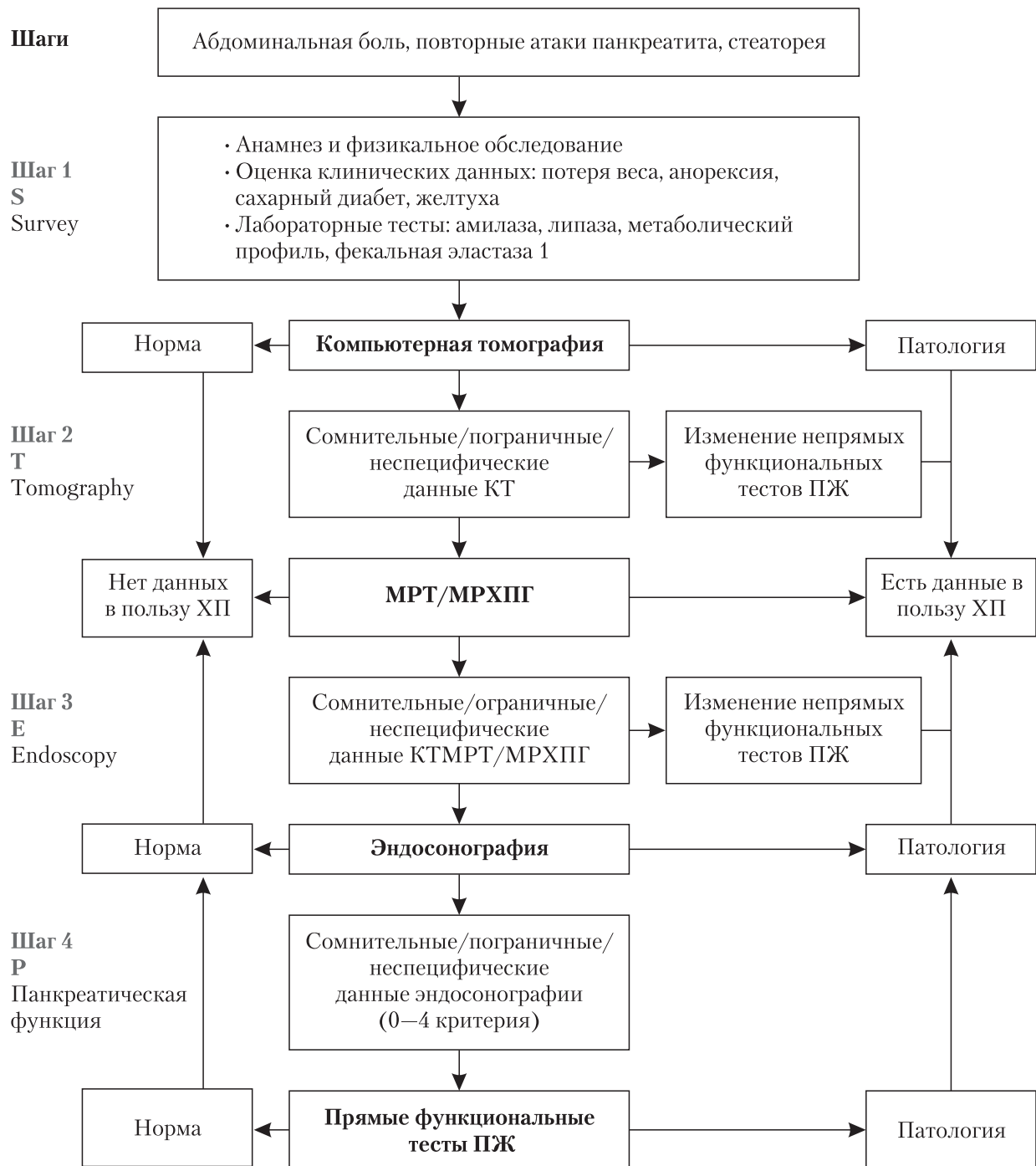


Рис. 1. Пошаговый (STEP) алгоритм диагностики ХП [10]

- патология боковых протоков, > 3
- а также один из нижеследующих критериев:
 - большая полость;
 - обструкция;
 - дефекты наполнения;
 - выраженная дилатация или неровность.

Эндосонографические критерии

- Патологические изменения паренхимы ПЖ:
 - гиперэхогенные очаги;

- гиперэхогенные цепочки;
- дольчатый контур;
- кисты.
- Патологические изменения протоков:
 - расширение главного протока (> 3 мм в головке; > 2 мм в теле; > 1 мм в хвосте);
 - неровность протоков;
 - гиперэхогенные границы протоков;
 - видимые боковые ветви;
 - камни.

ЭРХПГ-критерии

- Умеренные изменения панкреатограммы:
 - патология главного протока и
 - патология боковых протоков, > 3.
- Выраженные изменения панкреатограммы:
 - патология главного протока и
 - патология боковых протоков, > 3;
 - а также один из нижеследующих критериев:
 - большая полость,
 - обструкция,
 - дефекты наполнения,
 - выраженная дилатация или неровность.

Рентгенография органов брюшной полости утратила свое значение в современной диагностике заболевания. Тем не менее в некоторых случаях, когда при обзорной рентгенографии живота четко визуализируются кальцификаты, при их сочетании со стеатореей можно сразу окончательно установить диагноз и избавить врача от дальнейшего диагностического поиска.

Компьютерная томография и УЗИ. Согласно критериям Американского колледжа радиологии (2000), УЗИ или КТ обычно являются исследованиями первой линии у пациентов с болями в верхней части живота предположительно панкреатического происхождения [8]. Хотя рутинное трансабдоминальное УЗИ является простым неинвазивным и безопасным методом, наличие избыточного газа в кишечнике ограничивает возможности полной визуализации ПЖ при помощи ультразвука. Во всех случаях обнаруженные сонографические изменения следует сопоставлять с клинико-лабораторными данными. Поэтому в качестве более надежного визуализационного метода обследования ПЖ обычно рекомендуется обычная или контрастно-усиленная КТ. Хотя данные КТ на ранних стадиях ХП или при минимальных изменениях паренхимы ПЖ, как правило, нормальные, тем не менее ее следует проводить всем пациентам для исключения внутрибрюшных образований или гастроинтестинальных опухолей [10]. Таким образом, КТ является информативным методом диагностики ХП только при наличии умеренно-выраженных и значительных изменений в виде кальцификации, неровности протоков и контуров ПЖ, ее увеличении, наличии полостей, скопления жидкости.

МРТ и секретин-усиленная МРХПГ. Информативность МРТ в диагностике ХП выше, чем информативность КТ, и обычно превышает 90 %. Согласно клиническому руководству Американского колледжа радиологии (2000), МРТ рассматривают как визуализационный метод выбора при повышенном уровне сывороточных пан-

креатических ферментов и/или наличии абдоминальной боли предположительно панкреатического генеза [8]. Обычно ее применяют при диагностике ХП в специализированных центрах, особенно при сомнительных/пограничных или неспецифичных результатах КТ. Сочетанное проведение МРТ и МРХПГ позволяет визуализировать изменения как паренхимы ПЖ, так и ее протоков, которые ассоциируются с ХП [6, 22]. Секретин-усиленная МРХПГ позволяет оценивать даже незначительные изменения главного и боковых протоков, а также поступление панкреатического секрета в просвет двенадцатиперстной кишки [5, 30].

Эндосонография. Выполняется на эндоскопическом оборудовании (Olympus TUS, Pentax EUS, Hitachi EUB 900 и др.) с применением специальных ультразвуковых зондов. До исследования пациенту обычно вводят 0,2 мкг/кг массы тела секретина для лучшей визуализации протоков. Эту технику расценивают как самую чувствительную процедуру при установлении диагноза ХП. Описано 13 эндосонографических критериев ХП, таких как повышенная или сниженная эхогенность, увеличение дольковости, повреждение малых и больших протоков и др. [19]. Согласно предложенной классификации Rosemont, наличие 4 или менее эндосонографических критериев свидетельствует о низкой вероятности ХП, 5 и более критериев — делает диагноз ХП высоковероятным [9, 18, 29]. В таких случаях достоверно чаще имеется клиническая симптоматика ХП и выявляется ВНПЖ [11, 17, 27]. Эндосонография является также оптимальным методом для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии ПЖ (тела железы) [2, 7].

Эластография ПЖ. Эластография ПЖ представляет собой новый и перспективный метод диагностики заболеваний ПЖ, основанный на определении жесткости и ригидности ее ткани. Описано 5 вариантов эластографической картины — от нормальной ткани до фиброза/кальцификации ПЖ и аденокарциномы ПЖ. Информативность эластографии ПЖ в настоящее время уточняется.

ЭРХПГ. Еще совсем недавно эту процедуру рассматривали как золотой стандарт при установлении диагноза ХП. С помощью ЭРХПГ выявляли типичные для ХП повреждения протоков ПЖ (расширения, стенозы и патологические изменения боковых ветвей), а также определяли стадию болезни по Кембриджской классификации [4, 23]. Однако в настоящее время ЭРХПГ для диагностики неосложненных случаев ХП практически не используется, поскольку ее почти полностью заменили менее инвазивные

и безопасные МРТ/МРХПГ и эндосонография. Поэтому согласно клиническим рекомендациям Американского общества гастроинтестинальной эндоскопии ЭРХПГ сейчас применяют только в тех редких случаях, когда диагноз ХП не может быть достоверно поставлен при помощи неинвазивных или менее инвазивных методов исследования [1]. Большинство специализированных центров в настоящее время проводят ЭРХПГ только с целью терапевтических вмешательств (сфинктеротомия, удаление камней) либо для манометрии сфинктера Одди.

Функциональные панкреатические тесты. Хроническое воспаление и фиброз ПЖ приводят к угнетению как ацинарной, так и протоковой секреторной функции. Дисфункция ПЖ вследствие ХП может быть определена путем прямого или непрямого измерения специфической концентрации различных компонентов секрета ПЖ в панкреатическом соке (дуоденальном содержимом), сыворотке крови, стуле или выдыхаемом воздухе [15].

Функциональные панкреатические тесты

Прямые методы

- Секретинный тест:
 - классический зондовый (после введения секретина отсасывают дуоденальное содержимое через назогастральный зонд и определяют активность бикарбонатов и ферментов ПЖ);
 - эндоскопический (забор дуоденального содержимого проводят при ЭГДС);
 - МРХПГ с секретинном — после стимуляции секретинном через 15, 30, 45, 60 мин определяют объем выделенного в двенадцатиперстной кишке панкреатического сока.

Непрямые методы

- Вычисление коэффициента абсорбции жира (на основе 3-суточного сбора кала).
- Сывороточный трипсин.
- Фекальная эластаза-1 (чувствительность при легкой ВНПЖ низкая, при среднетяжелой и тяжелой ВНПЖ, — примерно 80–90 %).
- Фекальный химотрипсин.
- ¹³C-триглицеридный дыхательный тест.

Непрямые функциональные панкреатические тесты, такие как определение фекальной эластазы-1 (ФЭ-1), фекального химотрипсина или сывороточного трипсина, как правило, выявляют выраженную ВНПЖ, когда уже имеется стеаторея и фиброзом охвачено более 90 % всей ПЖ. Хотя они доступны и весьма удобны для первичной диагностики панкреатической патологии, при легкой и среднетяжелой ВНПЖ их инфор-

мативность обычно невысока. Тем не менее непрямые тесты, особенно определение концентрации ФЭ-1, всегда целесообразно использовать для дифференциальной диагностики панкреатической и внепанкреатической мальабсорбции/мальдигестии на ранних этапах обследования больного. Более высокой информативностью обладают панкреатические дыхательные тесты, из которых наиболее широко применяют ¹³C-триглицеридный дыхательный тест. По мнению E. Domingues-Munoz (2011), этот тест должен широко применяться в специализированных центрах с целью как первичной диагностики ВНПЖ, так и подтверждения эффективности заместительной ферментной терапии.

Прямые функциональные панкреатические тесты с применением секретинной или холецистокининовой стимуляции имеют безусловное преимущество, поскольку позволяют выявлять патологическое снижение панкреатической секреции еще до развития стеатореи и визуализационных изменений со стороны ПЖ. В связи с этим прямое определение дисфункции ПЖ по-прежнему рассматривается как ранний диагностический маркер ХП. Хотя история применения прямых тестов насчитывает уже более 70 лет, к сожалению, они и сегодня в клинической практике используются достаточно редко (в основном, в специализированных панкреатологических центрах), что связано со сложностями получения секрета ПЖ [15]. В настоящее время наиболее часто применяют эндоскопическую модификацию секретинного теста, при которой после внутривенного введения 0,2 мкг/кг/ч секретина с помощью эндоскопа через 15, 30, 45 и 60 мин аспирируют пять проб дуоденального содержимого (при этом пациент находится под наркозом), в котором определяют концентрацию бикарбоната (норма ≥ 80 ммоль/л) [12, 13, 32].

В настоящее время изучается информативность альтернативного неинвазивного теста — МРХПГ с секретинном, при котором после стимуляции секретинном через 15, 30, 45 и 60 мин определяют объем выделенного в двенадцатиперстную кишку панкреатического сока.

В таблице обобщены все преимущества и недостатки инструментальных и лабораторных методов диагностики ХП.

Затруднения, возникающие при постановке диагноза ХП. На начальных стадиях диагностика ХП весьма затруднительна, в связи с чем многие больные ХП достаточно длительное время рассматриваются как лица, страдающие другими заболеваниями — синдромом раздраженного кишечника, хроническим алкоголизмом, ЖКБ или хроническим холециститом, заболеваниями две-

Таблица. Преимущества и недостатки методов диагностики ХП

Метод	Чувствительность	Инвазивность, риск	Стоимость	Комментарии
Трансабдоминальное УЗИ	+	0	+	Возможный скрининг
КТ	++	0	++	Не выявляет ранние стадии ХП
МРТ/МРХПГ	+++	0	+++	Позволяет оценить протоки и паренхиму, секретин повышает чувствительность
Эндосонография	+++	++	+++	Позволяет оценить протоки и паренхиму, не всегда доступно
Эластография	?	?	?	Определяет жесткость ПЖ и наличие фиброза
ЭРХПГ	++++	++	+++	Выявляет ранние изменения протоков
Гормон-стимулируемая функция ПЖ	++++	++	++	Применяется редко, сейчас развивается эндоскопическое определение
Непрямые методы определения функции	+	0	+	Низкая информативность на ранних стадиях

Примечание. ? — показатели точно не определены.

надцатиперстной кишки и другой патологией. Средние сроки установления диагноза алкогольного ХП без применения современных лабораторных и дыхательных тестов нередко достигают 30 мес, ХП другой этиологии — до 60 мес. При использовании рутинных тестов диагноз «хронический панкреатит» устанавливают только у 3 % пациентов с диспепсией. Применение специальных методов диагностики позволяет увеличить долю больных ХП до 20 % и более.

К сожалению, несмотря на достижения визуализационной и эндоскопической диагностики ХП, существуют определенные затруднения при рассмотрении золотого стандарта, в качестве которого по-прежнему рассматриваются данные биопсии и гистологического исследования ткани ПЖ. Это связано как с трудностями получения биопсийного материала, так и с интерпретацией обнаруживаемых морфологических изменений, а также при их сопоставлении с данными эндосонографии, МРТ и МРХПГ, особенно при диагностике ранних стадий ХП.

Несмотря на тщательное обследование, у 5–10 % пациентов диагноз ХП точно поставить не представляется возможным из-за расхождения между данными визуализирующих, эндоскопических и функциональных методов исследования. К сожалению, корреляция между морфологическими и функциональными нарушениями в ПЖ зачастую очень низкая. Так, у пациентов с тяжелой ВНПЖ при преимущественном поражении мелких протоков ПЖ возможна нормаль-

ная ее структура, при этом результаты современных визуализирующих методов исследования также обычно нормальные. Поэтому диагностика ХП на ранних стадиях и при поражении мелких протоков представляет большую трудность. Наоборот, при поражении крупных протоков и на поздних стадиях ХП диагностика довольно проста при использовании таких методов визуализации как УЗИ, КТ и МРТ/МРХПГ.

Практические подходы к диагностике ХП в Украине. К сожалению, клиническая практика показывает, что в Украине проведение современных визуализирующих исследований и функциональных панкреатических тестов (не только прямых, но и непрямых) в большинстве случаев бывает крайне затруднительным или вообще недоступным. В связи с этим возникает вопрос, как достоверно поставить диагноз ХП и ВНПЖ, если функциональные тесты недоступны?

В некоторых клинических ситуациях подтверждение ВНПЖ с помощью функциональных тестов не является необходимым. В частности, сюда относятся те случаи, когда имеются характерные клинико-анамнестические данные и достоверные визуальные признаки ХП (по данным КТ, МРТ/МРХПГ или эндосонографии). Если нет возможности провести современную инструментальную и лабораторную диагностику, то при соответствующей клинической картине в качестве одного из индикаторов ВНПЖ можно рассматривать нарушения нутритивного статуса пациента (для этого оцени-

вают массу тела и потерю веса за 1 и 6 предшествующих месяцев, симптомы специфического дефицита нутриентов, количество лимфоцитов, уровень белков плазмы и холестерина).

Кроме того, в качестве первичной альтернативной диагностики ВНПЖ на практике мы рекомендуем проведение эмпирической заместительной ферментной терапии (ЗФТ). Для этого проводят тест с высокими дозами панкреатина в минимикросферах («Креон» 40 тыс. ЕД 3 раза в сутки в течение 2 нед) с мониторингом частоты стула и веса больного. Если при такой дозе признаки мальдигестии уменьшаются, то это говорит в пользу ХП, если нет — это вызывает сомнения в правильности диагноза. На рис. 2 представлен модифицированный нами алгоритм практической диагностики ХП, на наш взгляд, более подходящий для применения в Украине.

Рекомендации для пациента

У разбираемого пациента в анамнезе имеются приступы рецидивирующего панкреатита, злоупотребление алкоголем и курение, а также хроническая абдоминальная боль с иррадиацией в спину, которая недостаточно контролируется приемом ненаркотических анальгетиков. Как уже отмечалось выше, совокупность этих признаков резко повышает предтестовую вероятность наличия ХП, верификация которого требует проведения дополнительной инструментальной диагностики.

Пациент был обследован согласно приведенным алгоритмам. При КТ у больного были выявлены признаки умеренного очагового отека в области тела ПЖ (интерстициальный панкреатит), в связи с чем были назначены инфузионная терапия и анальгетики, принесшие в течение 2–3 суток существенное облегчение. Больному также были проведены МРТ/МРХПГ (выявлены фиброзные изменения паренхимы без изменений протоковой системы) и эндосонография, при которой выявлено только 3 критерия ХП (гиперэхогенные очаги и цепочки в паренхиме ПЖ, гиперэхогенность стенок главного протока). При дообследовании через 1 нед концентрация ФЭ-1 составила 184 мкг/г кала (при норме > 200 мкг/г кала). Учитывая сомнительные данные эндосонографии и концентрации ФЭ-1, больному была назначена эмпирическая ЗФТ («Креон» 40 тыс. ЕД 3 раза в сутки в начале еды). В течение 2 нед отмечено улучшение состояния в виде уменьшения болевого синдрома, нормализации стула и увеличения массы тела на 2 кг. Кроме того, больному был проведен ¹³С-триглицеридный дыхательный тест, показавший интрадуоденальный дефицит

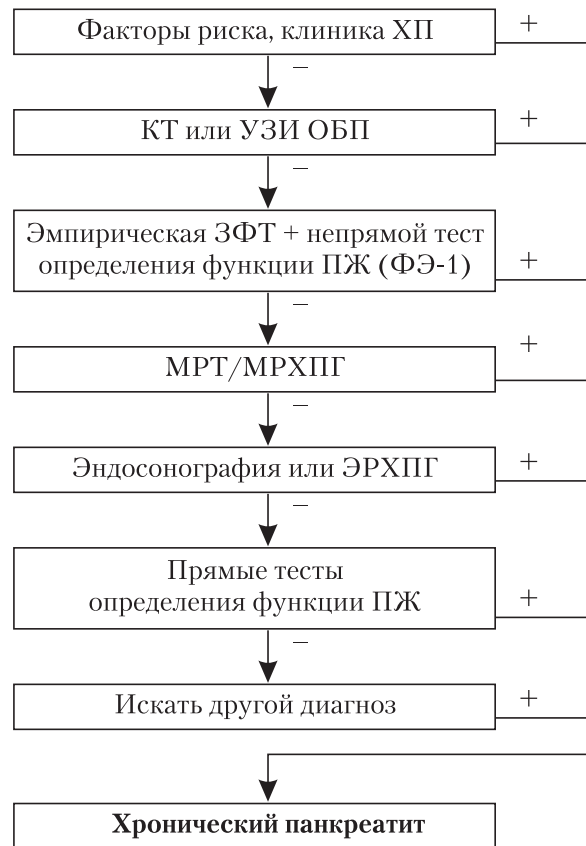


Рис. 2. Модифицированный алгоритм диагностики ХП

панкреатической липазы (выделение ¹³С к 360-й минуте составило 12 % при норме > 23 %), что подтвердило наличие ВНПЖ и ХП. Учитывая улучшение состояния больного, от проведения прямого эндоскопического секретинового теста решено было воздержаться.

Таким образом, клинико-анамнестические данные и результаты визуализирующих исследований позволили предположить наличие у больного ХП с минимальными изменениями (так называемый панкреатит «мелких протоков»), который по классификации M-ANNHEIM соответствует диагнозу «вероятный ХП». Несмотря на сомнительные результаты определения ФЭ-1 и данные эндосонографии, эмпирическое назначение больших доз панкреатина в минимикросферах («Креон» 40 тыс. ЕД 3 раза в сутки в начале еды в течение 2 нед) привело к уменьшению симптомов мальдигестии, что косвенно свидетельствовало о наличии у больного ВНПЖ. Последующее проведение ¹³С-триглицеридного дыхательного теста подтвердило этот диагноз, что в сочетании с другими методами позволило поставить окончательный диагноз ХП без проведения прямого секретинового теста.

Выводы

Таким образом, диагноз хронического панкреатита, особенно на ранних стадиях, может быть достаточно проблемным. Кроме диагноза ХП, во всех случаях желательным является установление его этиологии, поскольку это влияет на выбор лечения, его исход и прогноз. Согласно пошаговому СТЕР-алгоритму диагностики лабораторное и инструментальное дообследование больных с подозрением на ХП необходимо выполнять по восходящей — от неинвазивных или малоинвазивных до инвазивных методов диагностики. Эндосонографию следует считать наиболее чувствительным на сегодняшний день методом диагностики ХП, приемлемой альтернативой

является МРТ-МРХПГ. Тем не менее во всех случаях для подтверждения ХП необходимо прямое или косвенное определение функции ПЖ и выявление ее нарушений. Эндоскопические панкреатические функциональные тесты могут помочь в ранней диагностике заболеваний ПЖ, когда эндосонография не дает определенных результатов. Как альтернатива для первичной рутинной диагностики ХП и ВППЖ на практике можно применять тест с высокими дозами панкреатина в минимикросферах («Креон» 40 тыс. ЕД 3 раза в сутки в течение 2 нед). Большие перспективы в диагностике ХП имеют эндосонография с эластографией ПЖ, панкреатическая биопсия и генетические исследования.

Список литературы

- Adler D.G., Baron T.H., Davila R.E. et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas // *Gastrointest. Endosc.*— 2005.— 62.— P. 1—8.
- Albashir S., Bronner M.P., Parsi M.A. et al. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2010.— 105.— P. 2498—2503.
- Ammann R.W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.*— 1999.— 116.— P. 1132—1140.
- Axon A.T., Classen M., Cotton P.B. et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions // *Gut.*— 1984.— 25.— P. 1107—1112.
- Balci N.C., Alkaade S., Magas L. et al. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: findings on MRI in correlation with secretin MRCP // *J. Magn. Reson. Imaging.*— 2008.— 27.— P. 125—131.
- Balci N.C., Bieneman B.K., Bilgin M. et al. Magnetic resonance imaging in pancreatitis // *Top Magn. Reson. Imaging.*— 2009.— 20.— P. 25—30.
- Bhutani M.S., Arantes V.N., Verma D. et al. Histopathologic correlation of endoscopic ultrasound findings of chronic pancreatitis in human autopsies // *Pancreas.*— 2009.— 38.— P. 820—824.
- Bree R.L., Ralls P.W., Balfe D.M. et al. Evaluation of patients with acute right upper quadrant pain. American College of Radiology. ACR appropriateness criteria // *Radiology.*— 2000.— 215 (suppl.).— P. 153—157.
- Catalano M.F., Sahai A., Levy M. et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification // *Gastrointest. Endosc.*— 2009.— 69.— P. 1251—1261.
- Conwell D.L., Bechien U. Chronic Pancreatitis: Making the Diagnosis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2012.— 10.— P. 1088—1095.
- Conwell D.L., Zuccaro G., Purich E. et al. Comparison of endoscopic ultrasound chronic pancreatitis criteria to the endoscopic secretin-stimulated pancreatic function test // *Dig. Dis. Sci.*— 2007.— 52.— P. 1206—1210.
- Conwell D.L., Zuccaro G., Vargo J.J. et al. An endoscopic pancreatic function test with cholecystokinin-octapeptide for the diagnosis of chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*— 2003.— 1.— P. 189—194.
- Conwell D.L., Zuccaro G., Vargo J.J. et al. An endoscopic pancreatic function test with synthetic porcine secretin for the evaluation of chronic abdominal pain and suspected chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 2003.— 57.— P. 37—40.
- Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // *Gastroenterology.*— 2001.— 120.— P. 682—707.
- Forsmark C., Adams P.C. Pancreatic function testing—valuable but underused // *Can. J. Gastroenterol.*— 2009.— 23.— P. 529—530.
- Forsmark C.E. The diagnosis of chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 2000.— 52.— P. 293—298.
- Gardner T.B., Janec E.M., Gordon S.R. Relationship between patient symptoms and endosonographic findings in chronic pancreatitis // *Pancreatol.*— 2009.— 9.— P. 398—403.
- Gardner T.B., Levy M.J. EUS diagnosis of chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 2010.— 71.— P. 1280—1289.
- Jacobson B.C., Chak A., Hoffman B. et al. Quality indicators for endoscopic ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— 101.— P. 898—901.
- Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.*— 1994.— 107.— P. 1481—1487.
- Rebours V., Boutron-Ruault M.C., Schnee M. et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series // *Gut.*— 2009.— 58.— P. 97—103.
- Sandrasegaran K., Lin C., Akisik F.M. et al. State-of-the-art pancreatic MRI // *Am. J. Roentgenol.*— 2010.— 195.— P. 42—53.
- Sarner M., Cotton P.B. Classification of pancreatitis // *Gut.*— 1984.— 25.— P. 756—759.
- Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. 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.— P. 101—119.
- Shimizu K. Mechanisms of pancreatic fibrosis and applications to the treatment of chronic pancreatitis // *J. Gastroenterol.*— 2008.— 43.— P. 823—832.
- Shimizu K. Pancreatic stellate cells: molecular mechanism of pancreatic fibrosis // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— 23 (suppl. 1).— P. S119—S121.
- Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G. et al. Comparison of endoscopic ultrasound and endoscopic retrograde pancreatography for the prediction of pancreatic exocrine insufficiency // *Dig. Dis. Sci.*— 2008.— 53.— P. 1146—1151.
- Stevens T., Conwell D.L., Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments // *Am. J. Gastroenterol.*— 2004.— 99.— P. 2256—2270.
- Stevens T., Parsi M.A. Endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis // *World J. Gastroenterol.*— 2010.— 16.— P. 2841—2850.
- Tirkes T., Akisik F., Tann M. et al. Imaging of the pancreas with secretin enhancement // *Top Magn. Reson. Imaging.*— 2009.— 20.— P. 19—24.
- Vonlaufen A., Wilson J.S., Apte M.V. Molecular mechanisms of pancreatitis: current opinion // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2008.— 23.— P. 1339—1348.
- Wu B., Conwell D.L. The endoscopic pancreatic function test // *Am. J. Gastroenterol.*— 2009.— 104.— P. 2381—2383.

С.М. Ткач

Практичні підходи до діагностики хронічного панкреатиту

Розглянуто сучасні підходи до діагностики хронічного панкреатиту (ХП). Зроблено висновок, що рання діагностика ХП залишається проблематичною. Найінформативнішими методами діагностики ХП у клінічній практиці є ендосонографія і магнітно-резонансна томографія/холангіопанкреатографія. При сумнівних результатах для уточнення діагнозу рекомендується проводити ендоскопічний секретинний тест.

S.M. Tkach

Practical approaches to the diagnostic of chronic pancreatitis

The article considers the practical up-to-date approaches to the diagnostic of chronic pancreatitis (CP). It has been concluded that early diagnosis of CP remains a problem. The most informative methods of diagnostic of CP in the clinical practice are endoscopic ultrasonography and MRI/ cholangiopancreatography. In the cases of questionable results, the endoscopic secretin test should be performed for diagnosis clarification. □

Контактна інформація

Ткач Сергій Михайлович, д. мед. н., проф.
01030, м. Київ, бульв. Т. Шевченка, 17

Стаття надійшла до редакції 22 січня 2013 р.