

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения России

Кафедра поликлинической терапии и семейной медицины с курсом ПО

Зав. кафедрой: ДМН, проф. Петрова М.М.

## Реферат

### На тему: "Хронический панкреатит"

Выполнила: ординатор 2 года, 212 группы,  
специальности «Общая врачебная практика» Никитина Т.А

г. Красноярск, 2023 год

---

## Содержание

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ.....	3
КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	3
ПУТИ ОТТОКА СЕКРЕТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	4
ГИДРОКИНЕТИЧЕСКАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	4
ФЕРМЕНТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	4
ХАРАКТЕРИСТИКА СЕКРЕТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	5
РЕГУЛЯЦИЯ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	5
ЭТИОЛОГИЯ.....	6
ХАРАКТЕРИСТИКА И ДИАГНОСТИКА МЕЛКИХ КАМНЕЙ, МИГРАЦИЯ КОТОРЫХ ВЫЗЫВАЕТ ПРИСТУПЫ БИЛИАРНОГО ПАНКРЕАТИТА.....	7
ПАТОГЕНЕЗ.....	8
КЛАССИФИКАЦИЯ.....	9
КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ВАРИАНТЫ ТЕЧЕНИЯ, ОСЛОЖНЕНИЯ, ИСХОДЫ.....	10
ДИАГНОСТИКА.....	14
ЛЕЧЕНИЕ.....	14
Неотложная терапия больному с тяжелым обострением отёчно-интерстициального ХП.....	15
Терапия при обострениях хронического панкреатита, не достигших степени острого.....	15
Список литературы.....	17

## Хронический панкреатит

Хронический панкреатит - воспалительный процесс в поджелудочной железе, продолжительностью более 6 месяцев, обычно проявляющийся болями и диспепсическими явлениями, а также нарушением функции экзокринной и эндокринной.

**Хронический панкреатит – хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы, вызывающее при прогрессировании патологического процесса нарушение проходимости её протоков, склероз паренхимы и значительное нарушение экзо- и эндокринной функции.**

Хронический панкреатит (ХП) — достаточно частое заболевание: в разных странах заболеваемость панкреатитом составляет 5–7 новых случаев на 100 000 человек населения. При этом за последние 40 лет произошел примерно двукратный прирост заболеваемости. Это связано не только с улучшением способов диагностики заболевания, но и с увеличением употребления алкоголя в некоторых странах, усилением воздействия неблагоприятных факторов внешней среды, которые, влияя на геном клетки, ослабляют различные защитные механизмы (способность трипсина к аутолизу, панкреатический ингибитор трипсина).

Хирурги под термином «хронический панкреатит» понимают заболевания поджелудочной железы воспалительного происхождения, характеризующиеся длительным течением, окончательным исходом которого является фиброз или обызвествление железы со значительной или полной утратой внешне и/или внутрисекреторной функции. Хронический панкреатит согласно их точки зрения - как правило последняя фаза острого панкреатита.

У 60% больных острая фаза панкреатита остаётся нераспознанной или распознанной как пищевая токсикоинфекция, желчнокаменная болезнь и т.д. В 10% случаев острый панкреатит непосредственно переходит в хронический; в 20% случаев хронический панкреатит проходит латентный период от 1 года до 20 лет. В 80% случаев хронический панкреатит развивается после нескольких приступов острого.

Классификация (хирургическая)

Различают следующие клинико-морфологические формы:

1. Хронический холецистопанкреатит;
2. Хронический рецидивирующий панкреатит;
3. Хронический индуративный панкреатит;
4. Псевдоопухолевый панкреатит;
5. Хронический калькулёзный панкреатит;
6. Хронический псевдокистозный панкреатит;

Различают первичный и вторичный панкреатит. Вторичный хронический панкреатит развивается на фоне каких-либо других заболеваний, чаще всего органов пищеварения (язвенная болезнь, воспалительные заболевания желчевыводящих путей и др.).

## Клиническая физиология поджелудочной железы

Поджелудочная железа состоит из долек, разделённых соединительнотканными тяжами.

Структурно-функциональной единицей экзокринной части (97% массы железы, остальное – эндокринная часть, представленная панкреатическими островками Лангерганса) является панкреатический ацинус. Напоминает мешочек 100-150 мкм. Он включает секреторный отдел и вставочный проток, от которого начинается вся протоковая система железы. Дольки отделяются друг от друга рыхлой соединительно-тканной прослойкой, в которой залегают кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна и выводные протоки. Каждая долька представлена 5-8 эпителиальными клетками, располагающимися полукольцом на базальной мембране, соприкасающиеся с кровеносными и лимфатическими сосудами. Ацинус состоит из:

1. Ациноцитов или экзокринных панкреоцитов. Выполняют секреторную функцию, синтезируют пищеварительные ферменты. Лежат на базальной мембране ацинуса. Цитолемма образует на базальной поверхности внутренние складки, а на апикальной – микроворсинки. В апикальной части клеток имеются зимогенные зоны – оксифильные. Зона занята крупными секреторными гранулами. Зимогенные гранулы содержат синтезированные в клетке ферменты в неактивной форме, т.е. в виде зимогена. В базальной части клетки имеется гомогенная зона – базофильная. Преобладает гранулярная эндоплазматическая сеть. Здесь осуществляется синтез ферментов. Ациноциты содержат 1-2 ядра, расположенных в базальной части. Секреторный цикл ациноцитов – 1,5-2 часа, по мерокриновому типу.
2. Центроацинарные эпителиоциты – клетки, которые расположены на апикальной поверхности ациноцитов. Образуют стенку вставочного протока.

Протоковая система начинается центрoацинарным отделом, переходящим во вставочный. Последний переходит в междольковые протоки, собирающиеся в

протоки первого и второго порядка, которые открываются в главный и добавочный протоки железы. Протоки первого и второго порядка, так же как главный и добавочный, окружены снаружи плотной соединительно-тканной прослойкой, что придаёт стенкам плотность и упругость.

### Пути оттока секрета поджелудочной железы

Вставочные протоки ⇔ межациназные протоки (стенка выстлана однослойным кубическим эпителием) ⇔ внутридольковые протоки (однослойный кубический эпителий) ⇔ междольковые протоки ⇔ общий проток поджелудочной железы (высокий призматический эпителий).

В эпителии протоков имеются бокаловидные экзокриноциты, а также экзокриноциты, которые вырабатывают панкреозимин-холецистокинин.

Основной секреторный процесс электролитов и воды осуществляется преимущественно в дистальных отделах протоковой системы.

Выделившийся из ациноцитов секрет попадает во вставочный проток (ductus intercalatus), стенка которого состоит из мелких клеток. В одних случаях они примыкают к ациноцитам, имея с ними общую базальную мембрану, в других располагаются на апикальной поверхности ациноцитов. При такой локализации они называются центрoацинарными эпителиоцитами.

За сутки центрoацинарные клетки производят около 1000-1500-2000 мл сока щелочной реакции (pH 8,0-8,3). Он богат бикарбонатами и ферментами, в первую очередь липазой, пепсином, амилазой, а также хомотрипсином, эластазой, фосфолипазой и др.

Поджелудочная железа под влиянием раздражителей синтезирует и секретирует в ДПК более 20 гидрокиназ, вызывающих расщепление различных составных частей пищи.

Способность к синтезу и секреции ферментов получила название **экболической** деятельности железы, в отличие от **гидрокинетической**, заключающейся в секреции воды, бикарбонатов и других электролитов.

### Гидрокинетическая деятельность поджелудочной железы

В норме секреция бикарбонатов осуществляется лишь эпителием протоковой системы. При поражении эпителия протоков секреция бикарбонатов осуществляется и ацинарными клетками.

Основная часть бикарбонатов диффундирует через эпителий благодаря разнице потенциалов, существующей между протоком и кровью (бикарбонатный насос). При этом вместо поступающих в протоки бикарбонатов в обратном направлении диффундируют хлориды. Кроме того, имеется и натриевый насос, основанный на поступлении ионов водорода в кровь, а натрия – в панкреатические протоки. Оба насоса энергетически обеспечиваются АТФ.

Секреция воды осуществляется пассивно за счёт разницы в осмотическом давлении в клетках и панкреатическом соке (в соке больше электролитов и белковых молекул).

**Экболическая деятельность поджелудочной железы**

Поджелудочная железа обладает способностью к синтезу белка, в несколько раз превышающей аналогичную деятельность печени. Синтез белковых молекул осуществляется в ацинарных клетках.

Белковые молекулы синтезируются на рибосомах шероховатой ЭПС, далее поступают в цистерны ЭПС, где они сливаются в виде гранул (intracisternal granules), поступают в аппарат Гольджи, где «дозревают», теряя воду и электролиты. Под влиянием стимуляции экболической деятельности поджелудочной железы мембраны апикальной части клетки и гранул ферментов лизируются и ферменты поступают в центрoацинарный отдел протоковой системы путём экструзии (выталкивания) фермента, после чего апикальная мембрана вновь восстанавливается, а мембрана гранул используется для создания новых гранул.

### Ферменты поджелудочной железы

ПРОТЕАЗЫ	ЛИПАЗЫ	АМИЛАЗЫ
<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Трипсин</li><li>➤ Химотрипсин</li><li>➤ Эластаза</li><li>➤ Нуклеаза</li><li>➤ Карбоксипептидаза</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Липаза</li><li>➤ Колипаза</li><li>➤ Фосфолипаза A<sub>2</sub></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>➤ Инвертаза (сахараза)</li><li>➤ Лактаза</li></ul>

Наиболее трудно заменима панкреатическая липаза и ее концентрация определяет эффективность препаратов поджелудочной железы (креон, панцинтрат, ликреаза и др).

Трипсин и химотрипсин вырабатываются железой в неактивной форме в виде зимогена, трипсиногена. В ДПК трипсиноген активируется под влиянием энтерокиназы, химотрипсин активируется под действием трипсина. По активности химотрипсин слабее трипсина, и имеет меньший спектр действия, но вызывает створаживание молока. Липаза выделяется в неактивной форме, в результате воздействия желчных кислот и гистидина активируется и расщепляет нейтральный жир. Амилаза выделяется также в неактивной форме.

При обтурации протоков поджелудочной железы содержание ферментов в сыворотке крови часто бывает повышено, иногда неравномерно. Главным образом изменяется количество липазы, в то время как уровень амилазы может сохраняться в норме.

Щелочной секрет нейтрализует кислое желудочное содержимое.

Основными стимуляцией секреции ПЖ являются секретин и панкреозимин (холецистокинин), которые продуцируются слизистой ДПК. Секретин вырабатывается главным образом в ответ на поступление в кишку из желудка соляной кислоты, а панкреозимин в ответ на поступление пищевых масс (жирных кислот и олигопептидов).

Секрецию поджелудочной железы также стимулируют гастрин, инсулин, серотонин, инсулин, бомбезин, субстанция P, соли желчных кислот. Тормозят – глюкагон, кальцитонин, ЖИП, соматостатин.

**Сок, выделяемый железой при стимуляции секретином, существенно отличается от сока, стимулированного панкреозиминном.**

### Характеристика секрета поджелудочной железы

ОСОБЕННОСТИ СЕКРЕТА	В ОТВЕТ НА СЕКРЕТИН	В ОТВЕТ НА ПАНКРЕОЗИМИН
1. Объём секрета	БОЛЬШОЙ	МАЛЫЙ
2. Содержание щелочного компонента (бикарбонатов натрия, калия)	БОЛЬШОЕ	МАЛОЕ
3. Содержание ферментов	МАЛОЕ	БОЛЬШОЕ

Выделяемые железой ферменты пребывают в протоках в неактивном состоянии. При поступлении в ДПК они переходят в активную форму. В из активизации принимают участие желчь, кишечные ферменты и изменение рН среды с 9,0 в протоках ПЖ до 6,0 в просвете ДПК. В этом процессе ведущая роль принадлежит бикарбонатам секрета ПЖ. Недостаточная продукция бикарбонатов снижает уровень рН ДПК и делает малоэффективной работу основных ферментов, функционирующих в просвете тонкой кишки. Недостаточная продукция бикарбонатов по тем же причинам приводит к раздражению ДПК, что является одной из основных причин «панкреатогенных» болей. Блокаторы  $H_2$ -рецепторов и антациды прекращают или уменьшают эти боли, поэтому они вошли в программу лечения болевых форм ХП.

Сумма ферментов поджелудочной железы в значительной мере определяет эффективность первой фазы тонкокишечного пищеварения - внутриполостного гидролиза. В эту фазу пищевые полимеры гидролизуются до олигомеров. Например, крахмал расщепляется до дисахаридов. На следующей фазе кишечного пищеварения - мембранном или пристеночном пищеварении - дисахариды расщепляются до моносахаридов. Особенность первой фазы кишечного пищеварения в том, что большие конгломераты молекул могут расщепляться сравнительно небольшим набором ферментов. Следующая фаза - мембранная, требует несравненно большего числа ферментов специфичных для каждого вида олигомеров.

Важную роль в патологических процессах холедохопанкреатической зоны играет также желчь. При тяжелых болевых формах хронического панкреатита, предположительно связанного с постоянным забросом желчи в главный панкреатический проток, предпринимается пересечение общего желчного протока и наложение холедохоэнтерального анастомоза. Нередко после подобной операции боли стихают.

### Регуляция функции поджелудочной железы

#### Нервная регуляция

В цефалическую фазу нервная система оказывает прямое и опосредованное влияние. Прямое осуществляется через парасимпатическую и симпатическую части ВНС, опосредованное – через освобождение под влиянием парасимпатической иннервации гастрина, а также ионов водорода. Ионы водорода вызывают освобождение из дуоденальной слизистой секретина, а частично и холецистокинин-панкреозимина.

Ацетилхолин вызывает экстензию ферментов в протоки железы. Симпатические нервы через катехоламины угнетают секреторную деятельность поджелудочной железы путём сужения кровеносных сосудов и прямого влияния на ацинарные клетки.

#### Гормональная регуляция

**Секретин** – полипептид, состоящий из 27 АК, основание, вырабатывается в S-клетках (small – маленький; их размер составляет лишь 1/3 от размера G-клеток), располагающихся в слизистой тонкого кишечника между основаниями ворсин и криптами. Их наибольшее число содержится в проксимальном отделе ДПК.

S- и I- клетки относят к кишечным эндокриноцитам, являющимся частью APUD-системы (серии). В APUD-серии входят секреторные нейроны, образующиеся из нейробластов нервного гребешка, обладающие способностью синтезировать нейрамины и белковые (пептидные) гормоны, т.е. имеющие признаки как нервных, так и эндокринных клеток. Эти клетки характеризуются способностью поглощать и декарбоксилировать предшественники аминов.

Секретин в основном поступает в кровь, однако часть его освобождается в крипты и ДПК, откуда он всасывается в кровь. Секретин освобождается из S-клеток под влиянием ионов водорода. Секретин в S-клетках находится в электростатическом состоянии. Кроме того, карбоксильными группами он связан с белком клетки. Ионы водорода взаимодействуют с секретинном как с основанием, в результате чего он приобретает электрокинетические свойства, что приводит к выходу гранул секретина из S-клеток. Повышение концентрации секретина крови начинается при наличии в ДПК рН 4,5.

Секретин обладает гидрокинетическим эффектом – объём панкреатического сока и дебит бикарбонатов пропорциональны логарифму дозы секретина.

Влияние секретина на поджелудочную железу осуществляется в результате взаимодействия его молекулы с рецепторами эпителиальных клеток протоков железы, вследствие чего активируется клеточная система аденилатциклазы – циклическая АМФ, являющаяся пусковым механизмом для усиления секреторной деятельности этих клеток.

Основные действия секретина:

1. Малые (физиологические) дозы
  - Стимуляция секреции воды и электролитов поджелудочной железой;
  - Стимуляция секреции воды и электролитов печенью;
  - Расслабление кардиального сфинктера пищевода;
  - Сокращение привратника желудка;
  - Замедление эвакуаторной деятельности желудка;
  - Угнетение секреции пепсина;
  - Торможение выделения гастрина;
  - Угнетение моторной активности ДПК и тощей кишок;
2. Высокие (фармакологические) дозы
  - Стимуляция освобождения инсулина;
  - Стимуляция секреторной деятельности бруннеровых желёз;
  - Стимуляция экскреции почками воды и электролитов.

**Холецистокинин-панкреозимин.** В 1928 году открыто вещество гормональной природы, вызывающее интенсивное сокращение желчного пузыря и названо холецистокинином. Через 14 лет открыто вещество гормональной природы, вызывающее значительное усиление секреции ферментов поджелудочной железы, названное панкреозимином. В последующем была установлена их идентичность.

Холецистокинин-панкреозимин – полипептид, состоящий из 33-39 аминокислот. ХЦК-ПЗ обладает активной частью, расположенной в С-терминальном конце молекулы, и состоит из 8 или 4 аминокислот. Активная часть ХЦК-ПЗ оказывает такое же физиологическое и фармакологическое действие, как и вся молекула гормона. По строению и свойствам С-терминальный пептид ХЦК-ПЗ идентичен церулеину, полипептид, выделенный из кожи австралийской лягушки.

В желудочно-кишечном тракте ХЦК-ПЗ образуется, по данным иммунологических и электронно-микроскопических исследований, в так называемых I-клетках (intermediate granula cells), располагающихся в слизистой оболочке ДПК и тощей кишке. По сравнению с S-клетками I-клетки локализируются в слизистой кишечника несколько глубже.

ХЦК-ПЗ освобождается из I-клеток под влиянием жиров и белков пищи. ХЦК-ПЗ обладает выраженным эуболическим и незначительным гидрокинетическим действием.

ХЦК-ПЗ участвует в регуляции синтеза, транспортировке и экстррузии ферментов в ацинарных клетках железы путём стимуляции образования цАМФ и цГМФ в митохондриях клеток.

## Этиология

Основные этиологические факторы - алкогольный и билиарный - чаще встречаются в развитых странах с высоким потреблением алкоголя, белка и жира.

Злоупотребление алкоголем (алкогольный панкреатит)

Ведущая причина – от 40 до 95% всех форм заболевания, в основном у мужчин.

Распознать его природу трудно. При сборе анамнеза больной часто заявляет, что пьёт «как все, не больше». Тем не менее пациент с алкогольным ХП потребляет алкоголя существенно больше, чем рекомендуется современными медицинскими постулатами. ПЖ более чувствительна к алкоголю, чем печень (токсические дозы для печени больше доз для ПЖ на 1/3). Тип алкогольных напитков и способ их употребления не имеет решающего влияния на развитие ХП.

Клинически выраженные проявления развиваются у женщин через 10-12 лет, а у мужчин через 17-18 лет от начала систематического злоупотребления алкоголем.

В течение алкогольного панкреатита выделяют 2 стадии:

- Воспалительную;
- Кальцифицирующую;

В I стадии выявляют повреждение эпителиальных клеток панкреатических протоков, воспалительную инфильтрацию паренхимы различных участков поджелудочной железы.

Во II стадии развивается фиброз и обтурация просвета протоков, а также появляются очаги обызвествления в паренхиме поджелудочной железы и формируются камни в её протоках (кальцифицирующий хронический панкреатит).

Основные факторы патогенеза хронического алкогольного панкреатита:

- Токсико-метаболическое и повреждающее действие алкоголя на поджелудочную железу. Даже после разового приёма большого количества алкоголя развиваются дегенеративные и гипоксические изменения в ацинарных клетках. При продолжительном употреблении алкоголя образуются очаги дегенерации в цитоплазме ацинарных клеток эпителия протоков, некроз, атрофия, фиброз, кальциноз железы.
- Нарушение функции сфинктера Одди (уменьшение амплитуды его сокращений и увеличение количества ретроградных перистальтических волн – дуодено-панкреатический рефлюкс).
- Нарушение секреторной функции поджелудочной железы и преципитация белков в её протоках. В начальном периоде алкоголь стимулирует функцию поджелудочной железы через усиление выделения секретина, гастрина, панкреозимина. При длительном воздействии экзокринная функция поджелудочной железы угнетается. При этом имеется диссоциированное её нарушение – снижение преимущественно секреции воды и бикарбонатов, а секреция пищеварительных ферментов уменьшается в меньшей мере. В итоге происходит уменьшение объёма жидкой части, увеличение его вязкости, наступает преципитация белка. Белковые

преципитаты увеличиваются в своём количестве и объёме, постепенно вызывает сужение протоков с последующей полной их обструкцией. При продолжении секреторной деятельности поджелудочной железы это приводит к прогрессирующему увеличению давления в протоках поджелудочной железы и её отёку.

Заболевания желчевыводящих путей и печени (билиарный панкреатит)

Заболевания билиарной системы вызывают хронический панкреатит в 25-40% случаев, в основном у женщин.

Билиарный панкреатит патогенетически связан с ЖКБ. Частые рецидивы билиарного панкреатита обычно возникают при миграции мелких и очень мелких камней. Особенно тяжелые и длительные обострения ХП наблюдаются после проведения каменогенной терапии.

Болевые приступы развиваются не у всех больных, даже с сверхмелкими камнями, а у «гурманов», которые вкусными кушаньями провоцируют спазм желчного пузыря, сфинктера Одди и отёк ПЖ. В качестве провокаторов чаще других выступают пироги с мясом, рыбой, грибами, свежие булочки, торты, шоколад, окрошка, солянка, шампанское, холодные шипучие напитки.

### Характеристика и диагностика мелких камней, миграция которых вызывает приступы билиарного панкреатита

ОСОБЕННОСТИ ЖЕЛЧНЫХ КАМНЕЙ	РАЗМЕРЫ КОНКРЕМЕНТОВ (ММ)	ВОЗМОЖНОСТИ ИХ ОБНАРУЖЕНИЯ (%)	
		УЗИ	ДУОДЕНАЛЬНОЕ ЗОНДИРОВАНИЕ
Билиарный ил или желчная замазка	До 1 мм	60-70	70-90
Гравий	1-2 мм	60-80	70-80
Собственно камни	Более 2 мм	90-92	65-75

В случае развития выраженного обострения ХП на фоне существования камней желчного пузыря возникают показания к холецистэктомии.

Основные механизмы:

- Переход инфекции из желчных протоков в поджелудочную железу по общим лимфатическим путям.
- Затруднение оттока панкреатического секрета и развитие гипертензии в протоках поджелудочной железы (камни в общем желчном протоке).
- Билиарный рефлюкс в протоки поджелудочной железы.

Нарушение функции печени при гепатите, циррозе приводит к продукции патологически измененной желчи, содержащей большое количество перекисей, свободных радикалов, которые при попадании с желчью в панкреатические протоки, инициируют в них преципитацию белков, образование камней и развитие воспаления.

Заболевания двенадцатиперстной кишки (ДПК) и большого дуоденального сосочка (БДС)

При патологии ДПК развитие панкреатита часто связано с рефлюксом содержимого ДПК в протоки поджелудочной железы. Рефлюкс возникает при:

- Наличии недостаточности БДС (гипотонии) – папиллиты, дивертикулиты, прохождение камня, нарушение моторики;
- Развитие дуоденального стаза (хронической дуоденальной непроходимости);
- Комбинации этих двух состояний.

Развитие хронического панкреатита может быть осложнением язвенной болезни – пенетрация язвы в поджелудочную железу (вторичный панкреатит).

Алиментарный фактор

Употребление жирной, жареной, острой пищи, низкое содержание белка в рационе (например, фиброз и атрофия поджелудочной железы и её выраженная секреторная недостаточность наблюдается при циррозе печени, синдроме мальабсорбции).

Генетически обусловленные панкреатиты

Выделяют так называемый наследственный панкреатит – аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью. Так же по сути наследственным является панкреатит при муковисцидозе.

Лекарственные панкреатиты

Встречаются редко. К числу панкреатоповреждающих факторов относят:

- Азатиоприн;
- Эстрогены;
- Глюкокортикостероиды;
- Сульфаниламиды;
- Нестероидные противовоспалительные (бруфен);
- Фуросемид;
- Тиазидные диуретики;
- Тетрациклин;
- Непрямые антикоагулянты;
- Циметидин;
- Метронидазол;
- Ингибиторы холинэстеразы.

## Вирусная инфекция

В генезе хронического панкреатита допускается роль вируса гепатита В и С, вируса Коксаки, вирус эпидемического паротита.

## Нарушение кровоснабжения

К развитию ишемического панкреатита может приводить атеросклероз, тромбоз, эмболия, воспалительные изменения при системных васкулитах.

## Дисметаболический панкреатит

Наблюдается при сахарном диабете (не панкреатогенный вариант), гиперпаратирозе, гемохроматозе, гиперлипидемиях.

При наследственной *гиперлипопропротеидемии* панкреатит проявляется уже с детства. Наиболее часто хронический панкреатит развивается у пациентов с гиперхиломикронемией (I и V типы по Фридериксену). В патогенезе имеет значение обструкция сосудов железы жировыми частицами, жировая инфильтрация ацинарных клеток, появление свободных жирных кислот, образующихся в результате активации гидролиза ТАГ.

При *гиперпаратирозе* в 10-19% случаях встречается вторичный панкреатит. Увеличивается содержание кальция в ацинарных клетках  $\Rightarrow$  стимуляция секреции ферментов  $\Rightarrow$  активация трипсиногена и панкреатической липазы  $\Rightarrow$  аутолиз.

## Идиопатический панкреатит

Этиология остаётся нерасшифрованной у 20-40% больных. Различают ранний идиопатический панкреатит, с началом в возрасте до 35 лет, и поздний.

## Патогенез

### Теория М. Богера (1984 г)

Под влиянием этиологических факторов развиваются дистрофические, а затем атрофические изменения слизистой оболочки ДПК, снижение её регенераторных способностей  $\Rightarrow$  нарушение продукции секретина и холецистокинина-панкреозимина.

Секретин регулирует объём панкреатического сока, количество в нём бикарбонатов, уменьшает дуоденальную моторику, моторику желудка, кишечника, снижает давление в ДПК и панкреатических протоках, снимает спазм сфинктера Одди.

Под влиянием дефицита секретина:

- Повышается давление в ДПК;
- Спазм сфинктера Одди;
- Увеличивается давление в панкреатических протоках;
- Снижается объём панкреатического сока за счёт жидкой части;
- Снижение секреции бикарбонатов;
- Сгущение панкреатического сока и повышение концентрации в нём белка;
- Увеличение вязкости панкреатического сока, снижение скорости его оттока, что усугубляется спазмом сфинктера Одди.

Замедление оттока панкреатического сока в сочетании с повышением его вязкости и содержанием белка приводит к его преципитации, образуются белковые пробки, которые закупоривают различные отделы панкреатических протоков.

При значительном периодическом повышении секреторной деятельности поджелудочной железы (алкоголь, острая пища) первоначально возникает расширение протоков железы; в дальнейшем при сохранении секреторной деятельности панкреатический секрет выходит в окружающую межуточную ткань, вызывая отёк поджелудочной железы.

в условиях отёка в результате механического сдавления и нарушение трофики происходит атрофия ацинарных желёз с заменой их соединительной тканью (нетриптический вариант хронического панкреатита).

В некоторых случаях при наличии существенного препятствия оттоку панкреатического сока и усиленной секреторной деятельности ацинарных желёз происходит разрыв базальной мембраны ацинарных клеток с выходом в окружающую ткань ферментов  $\Rightarrow$  активация протеаз и ограниченное самопериваривание железы (триптическая рецидивировующая форма).

В патогенез хронического панкреатита имеет значение активация ККС, свёртывающей и фибринолитической систем (развитие тромбозов, кровоизлияний, некрозов, нарушение микроциркуляции).

### Патогенез хронического кальцифицирующего панкреатита

Хронический кальцифицирующий панкреатит составляет 50-95% всех форм, и ассоциируется у употреблением алкоголя. Патогенез связан с нарушением формирования растворимых белково-кальциевых ассоциатов. На самых ранних этапах формирования ХКП в протоках поджелудочной железы выявляются белковые преципитаты. Они представляют собой нерастворимый фибриллярный белок в сочетании с отложением кальция карбонатов. Этот белок выделен и назван липостатином. Он присутствует в панкреатическом соке здоровых людей. Его роль заключается в поддержании кальция в растворимом состоянии, ингибировании нуклеации, агрегации и образования нерастворимых кристаллов солей кальция.

При ХКП уменьшается возможность синтеза общего пула липостатина в условиях повышения потребности в нём.

Такие состояния возникают при усилении гидролиза белка в панкреатическом соке, индукции полимеризации белковых компонентов, увеличении секреции солей кальция.



## Классификация

### Классификация по А.Л. Гребеневу, 1982 г.

- I. По этиологическому признаку
  - 1) Первичный хронический панкреатит (при первичном развитии воспалительного процесса в поджелудочной железе);
  - 2) Вторичный хронический панкреатит (на фоне других заболеваний пищеварительной системы);
- II. По морфологическому признаку
  - 1) Отёчная форма
  - 2) Склеротически-атрофическая форма
  - 3) Фиброзная (диффузная, диффузно-узловая форма)
  - 4) Псевдотуморозная форма
  - 5) Кальцифицирующая форма
- III. По особенностям клиники
  - 1) Полисимптомная форма (в том числе хронический рецидивирующий панкреатит)
  - 2) Болевая форма
  - 3) Псевдоопухолевая форма
  - 4) Диспептическая форма
  - 5) Латентная форма

В каждом случае указывается фаза заболевания:

- 1) Панкреатит лёгкой степени тяжести (I ст. заболевания – начальная)
- 2) Панкреатит среднетяжелого течения (II ст.)
- 3) Панкреатит тяжёлой степени (III ст. – терминальная, кахетическая).

При I ст. признаки нарушения внутри- и внешнесекреторной функции не выражены.

При II и III ст. имеются признаки нарушения внешне и/или внутрисекреторной функции (вторичный сахарный диабет).

При III ст. наблюдаются упорные «панкреатогенные» поносы, полигиповитаминоз, истощение.

### Марсельско-римская классификация (1988 г)

- I. **Хронический кальцифицирующий панкреатит.** Наиболее частая форма заболевания. Наиболее частая причина - алкоголь. В результате воспаления и изменения структуры мельчайших протоков ПЖ происходит сгущение секрета с образованием пробок богатых белком и кальцием. В этом процессе важную роль играет понижение концентрации литостатина (белка, препятствующего камнеобразованию).
- II. **Хронический обструктивный панкреатит.** Наблюдается при выраженных сужениях главного панкреатического протока или его крупных ветвей, либо фатерова соска. Причины развития: алкоголь, ЖКБ, травма, опухоль, врожденные дефекты. Поражение развивается дистальные места обструкции протока. Эпителий в месте обструкции протока сохранён. Встречается нечасто.
- III. **Хронический фиброзно-индуративный (паренхиматозный, воспалительный) панкреатит.** Характеризуется фиброзом, мононуклеарной клеточной инфильтрацией и атрофией экзокринной ткани. Редкая форма.
- IV. **Хронические кисты и псевдокисты поджелудочной железы.**

### Классификация Ивашкина В.Г. и Хазанова А.И., 1990 г.

- I. По морфологии
  - 1) Интерстициально-отёчный
  - 2) Паренхиматозный
  - 3) Фиброзно-склеротический
  - 4) Гиперпластический (псевдотуморозный)
  - 5) Кистозный
- II. По этиологии
  - 1) Билиарнозависимый
  - 2) Алкогольный
  - 3) Дисметаболический (сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гиперлипидемия)
  - 4) Инфекция (вирус гепатита В, ЦМВ)
  - 5) Лекарственный
  - 6) Идиопатический
- III. По клиническим проявлениям
  - 1) Болевой
  - 2) Гипосекреторный
  - 3) Астено-невротический (ипохондрический)
  - 4) Латентный
  - 5) Сочетанный
- IV. По характеру клинического течения
  - 1) Редко рецидивирующий
  - 2) Часто рецидивирующий

### 3) С постоянной симптоматикой хронического панкреатита

## Клиническая картина, варианты течения, осложнения, исходы

Клиническая картина характеризуется 3 основными синдромами:

- Болевой синдром;
- Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы;
- Синдром инкреторной недостаточности.

### Болевой синдром

Ведущий признак хронического панкреатита.

Болевой синдром при хроническом панкреатите имеет многофакторный генез. Наибольшее значение - внутрипротоковая гипертензия, некроз, воспаление, перинеуральные процессы, ишемия поджелудочной железы (результат окклюзии ветвей чревного ствола). При локализации воспалительного процесса в головке поджелудочной железы боли ощущаются в эпигастрии, преимущественно справа, в правом подреберье, иррадиация в область VI-XI грудного позвонка. При вовлечении тела поджелудочной железы боли локализуются в эпигастрии, при поражении хвоста - в левом подреберье, при этом боли иррадиируют влево и вверх от VI грудного до I поясничного позвонка.

При тотальном поражении поджелудочной железы боль локализуется по всей верхней половине живота и носит опоясывающий характер.

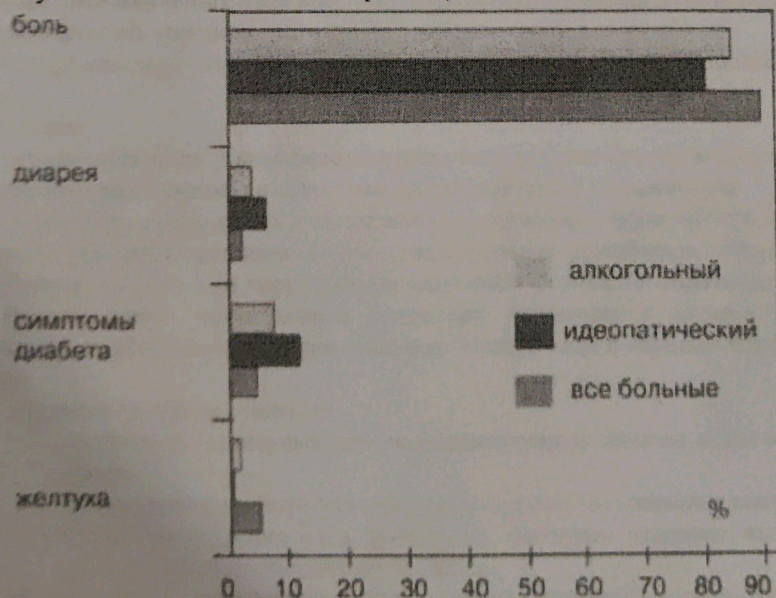
Чаще всего боли появляются после обильной еды, особенно жирной, жареной, часто боли появляются натощак или через 3-4 часа после еды, что требует дифференциальной диагностики с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. При голодании боли успокаиваются, поэтому многие больные мало едят и худеют.

Существует определённый суточный ритм болей: до обеда боли беспокоят мало, после обеда усиливаются (или появляются) и нарастают к вечеру.

Боли могут быть давящими, жгучими, сверлящими, значительно выражены боли в положении лёжа и уменьшаются в положении сидя с наклоном туловища вперёд.

Боль при ХП имеет разнообразное происхождение: она может быть связана с нарушением оттока панкреатического сока, увеличением объема секреции поджелудочной железы, ишемией органа, воспалением перипанкреатической клетчатки, изменением нервных окончаний, сдавлением окружающих органов (желчных протоков, желудка, двенадцатиперстной кишки). В связи с этим первым шагом при ведении такого пациента является проведение тщательного обследования (ЭГДС, рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, компьютерная томография, эндоскопическое ультразвуковое исследование), которое может выявить некоторые осложнения панкреатита, например псевдокисты, стриктуры желчных протоков или заболевания, часто сочетающиеся с хроническим панкреатитом. После предварительного обследования следует назначить высокую дозу панкреатических ферментов. Согласно классическим представлениям для купирования боли при ХП следует использовать таблетированные ферменты в сочетании с антисекреторным препаратом для защиты ферментов от разрушения соляной кислотой желудочного сока. Тем не менее современные исследования показывают, что панкреатические ферменты в капсулированной форме, назначенные в той же дозе у многих больных оказывают более выраженный эффект при болях, чем таблетки. Таким образом, рекомендуется начинать терапию с простых препаратов панкреатина (мезим-форте, панкреатин), постепенно увеличивая дозу до достижения клинического эффекта. Если суточная доза 10-12 таблеток (в составе комплексной терапии и при строгом соблюдении больным диеты) не позволяет облегчить боль, необходимо переходить на капсулированные ферменты с энтеросолюбильной оболочкой.

Рисунок. Начальные симптомы при ХП (A.Lohr, 1990).



Большое значение для получения эффекта от ферментной терапии имеет правильный выбор больных. Чаще всего боль удается купировать при легкой степени тяжести ХП, при отсутствии стеатореи, при преимущественном поражении паренхимы органа ("болезнь мелких протоков"), а также у женщин.

Значительной проблемой в лечении ХП являются спастические расстройства. Наибольшие сложности, как диагностические, так и лечебные, бывают связаны с дисфункцией сфинктера Одди (СО), прежде всего его гипертонией (ГСО). ГСО может иметь серьезные последствия для функционирования всей панкреатобилиарной системы. Например, у 77% больных с острым рецидивирующим панкреатитом повышено базальное давление в сегменте панкреатического протока СО. ГСО как панкреатической, так и билиарной систем условно разделяется на 3 группы по клинической картине (в соответствии с наличием "типичной" абдоминальной боли) и объективными признаками.

Расстройства панкреатического сегмента СО. Гипертонические расстройства СО в панкреатическом сегменте также разделяются на три типа: 1-й тип панкреатической дисфункции СО (определенный). К этой группе относятся больные с идиопатическим рецидивирующим панкреатитом и/или типичными панкреатическими болями при повышении уровня амилазы/липазы в 2 раза выше нормы (выявляется при повторных обследованиях 2 раза или более), расширенным протоком поджелудочной железы (>5 мм) и увеличенным временем поступления секрета по панкреатическому протоку (> 10 мин). 2-й тип панкреатической дисфункции СО (предположительный). Больные из этой группы имеют типичные панкреатические боли и 1 или 2 критерия из типа 1. 3-й тип панкреатической дисфункции СО (возможный). Больные этой группы жалуются на панкреатические боли, но не имеют каких-либо расстройств, подтвержденных объективно (вирсунгодискинезия).

Пациенты с 1-м типом расстройств СО имеют структурные нарушения самого сфинктера или зоны фатерова соска (например, склероз); у больных со 2-м и 3-м типом выражены также и так называемые функциональные нарушения СО.

Основная проблема дисфункции СО заключается в повышенной чувствительности стенки панкреатического и желчного протоков к изменениям объема и давления, предположительно из-за пониженной растяжимости стенки желчного протока или нарушений регуляции. Поскольку боль провоцируется приемом жирной пищи, больным целесообразно назначать соответствующую диету, что без медикаментозного лечения облегчает клиническую симптоматику у половины больных.

#### При пальпации живота определяются болезненные точки и зоны:

- **Зона Шоффара** – между вертикальной линией, проведённой через пупок и биссектрисой угла, образованного вертикальной и горизонтальной линией, проходящей через пупок. Болезненность в этой зоне наиболее характерна для локализации воспаления в области головки поджелудочной железы.
- **Зона Губергрица-Скульского** – аналогична зоне Шоффара, но расположена слева (тело поджелудочной железы).
- **Точка Дежардена** – расположена на 6 см выше пупка по линии, соединяющей пупок с правой подмышечной впадиной (головка поджелудочной железы).
- **Точка Губергрица** – аналогична точке Дежардена, но располагается слева.
- **Точка Мейо-Робсона** – располагается на границе наружной и средней трети линии, соединяющей пупок и середину левой рёберной дуги. Сзади данная точка проецируется в левый рёберно-позвоночный угол. Болезненность в этой точке характерна для воспаления хвоста поджелудочной железы.
- **Точка Кача**. В проекции левой прямой мышцы живота, на 5 см выше пупка.
- **Точка Мале-Ги**. Тотчас ниже рёберной дуги, вдоль наружного края левой прямой мышцы живота.

**Признак Грота** – атрофия подкожной жировой клетчатки в области проекции поджелудочной железы.

**Симптом «красных капелек»** - наличие красных пятнышек на коже живота, груди, спины.

#### Диспепсический синдром

Гиперсаливация, отрыжка воздухом или съеденной пищей, тошнота, рвота, отвращение к жирной пище, вздутие живота.

#### Похудание

Ограничение в еде + внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы.

#### Панкреатогенные поносы и синдромы мальабсорбции и мальдигестии

Характерны для тяжёлых и длительно существующих форм хронического панкреатита с выраженным нарушением внешнесекреторной функции (когда функциональная способность поджелудочной железы  $\leq 10\%$  от исходной).

Поносы обусловлены нарушениями выделения ферментов поджелудочной железы и кишечного пищеварения.

Ненормальный состав химуса раздражает кишечник и вызывает появление поноса. Характерно выделение большого количества зловонного кашцеобразного кала с жирным блеском (стеаторея) и кусочками непереваренной пищи.

#### Основные причины стеатореи:

- Деструкция ацинарных клеток поджелудочной железы и уменьшение синтеза и секреции панкреатической липазы.
- Обструкция протоковой системы и нарушение поступления панкреатического секрета в ДПК.
- Снижение секреции бикарбонатов протоковыми клетками железы и уменьшение рН содержимого ДПК и денатурация при этих условиях липазы.
- Преципитация желчных кислот в связи с уменьшением рН в ДПК.

При тяжёлых формах ХП развиваются симптомы мальабсорбции и мальдигестии, что приводит к снижению массы тела, сухости кожи, полигиповитаминозу, обезвоживанию, электролитным нарушениям, анемии, в кале обнаруживаются крахмал, непереваренные мышечные волокна.

#### Инкреторная недостаточность

Пальпация поджелудочной железы

Поджелудочная железа прощупывается у 50% больных в виде горизонтального, уплотненного тяжа, резко болезненного на 4-5 см выше пупка или 2-3 см выше большой кривизны желудка.

Клиническая картина в зависимости от формы

Выделено 5 основных клинических вариантов хронического панкреатита:

#### **Отёчно-интерстициальный вариант (подострый)**

По выраженности клинических симптомов болезнь приближается к острому панкреатиту, но в целом заболевание продолжается более 6 месяцев, причем после первой атаки определяются остаточные явления. Кроме интенсивных болей, обычно отмечается тошнота и нередко рвота. У большинства пациентов определяется болезненность в проекции ПЖ. У 80-90% больных повышается активность амилазы в моче сыворотке крови.

При УЗИ и КТ определяются умеренное увеличение размеров ПЖ и неоднородность ее структуры за счет наличия участков пониженной и повышенной плотности. Вследствие отёка собственно железы и паренхиматозной клетчатки (изменения окружающей клетчатки – результат воспалительной инфильтрации), контуры поджелудочной железы визуализируются нечётко, структура её представляется неоднородной, встречаются участки как повышенной, так и пониженной плотности; отмечается неоднородная эхогенность. По мере стихания обострения размеры железы становятся нормальными, контуры чёткими. В отличие от острого панкреатита, часть морфологических изменений остаётся стабильной (в большей или меньшей степени сохраняются участки уплотнения железы). У 10% больных изменений при УЗИ и КТ не обнаруживается. Изменения системы протоков при этой форме не выражены.

#### **Паренхиматозный (рецидивирующий)**

Характеризуется значительной продолжительностью заболевания, чередованием периодов обострения и ремиссии. Обострения возникают часто – иногда несколько раз в год. Частота их обычно связана не с грубыми изменениями протоков ПЖ, а с повторением алкогольных и пищевых эксцессов. Клинические проявления менее выражены, чем при интерстициальном ХП, и не столь значительно. Болевой синдром в период обострения выражен не резко, амилазный тест оказывается положительным реже и уровень повышения амилазы меньше.

У ¼ больных имеются признаки внешнесекреторной недостаточности (стеаторея, полифекалия), которые легко купируются ферментными препаратами.

По данным УЗИ и КТ, контуры и размеры железы мало изменены, структура ее относительно однородна, равномерно и умеренно уплотнена. Изменений протоков нет. Этот наиболее часто встречающийся (более чем у 50% больных) клинический вариант сравнительно редко (у 10-12%) приводит к развитию осложнений. Если действие этиотропных факторов прекращается, то прогноз благоприятный.

В период ремиссии у некоторых больных могут возникать боли в животе.

#### **Фиброзно-склеротический (индуративный)**

Анамнез продолжительный (более 15 лет). У большей части (практически у всех) больных диспепсический и особенно болевой синдромы значительно выражены и достаточно стабильны, относительно небольшое и постоянное повышение активности амилазы в сыворотке крови и моче не соответствует выраженности этих синдромов. Обязательно наличие внешнесекреторной недостаточности. Болевой синдром плохо поддается лекарственной терапии. Почти у всех больных имеются нервно-психические нарушения. Исчезает грань между обострением и ремиссией.

Амилазный тест у ½ отрицательный.

По данным УЗИ и КТ, ПЖ не увеличена, а у части больных уменьшена. Она теряет характерную конфигурацию, наблюдается ее диффузное или локальное значительное уплотнение с наличием кальцинатов различных размеров. Контуры чёткие, неровные. Нередко визуализируется расширенный проток ПЖ, может наблюдаться выраженный перипанкреатит.

Фиброзно-склеротический вариант встречается примерно у 15% стационарных больных ХП. У 50% развиваются осложнения. Течение заболевания упорное.

Часты осложнения: головка – нарушение пассажа желчи; в хвосте – нарушение проходимости селезёночной вены и подпечёночная форма портальной гипертензии.

#### **Кистозный**

Встречается в 2 раза чаще, чем гиперпластический. Обострения частые и не всегда имеют видимую причину. Из клинических особенностей можно отметить выраженный в период обострения болевой синдром, явления общей интоксикации и самую выраженную из всех вариантов ХП гиперамилаземию. В значительной части случаев удается пальпировать болезненную или чувствительную ПЖ.

Образование мелких (диаметром до 15 мм) стабильно определяемых при УЗИ кист на фоне ХП придает определенное своеобразие клинической картине, что позволяет его выделить как особый вариант. При УЗИ и КТ чаще определяется увеличение ПЖ, выраженная неровность ее контуров с наличием небольших полостных структур, как правило заполненных жидкостью. У значительной части пациентов крупные протоки ПЖ расширены. Этот вариант встречается у 6-10% стационарных больных. У 60% развиваются осложнения.

#### **Гиперпластический (псевдотуморозный)**

Заболевание протекает длительно (более 10 лет). Значительная выраженность болевого синдрома, нередко наблюдающееся уменьшение массы тела, неравномерное локальное увеличение ПЖ, выявляемое при пальпации, служит основанием для того, чтобы заподозрить карциному железы. Именно с таким диагнозом больные чаще всего поступают в стационар.

Амилазный тест положительный у 50%.

При УЗИ и КТ обнаруживают выраженное увеличение какого-либо отдела, чаще головки. Контуры ее в этой зоне неровные и нечеткие. Структура пораженного отдела достаточно пестрая, очаги пониженной плотности с мелкими

псевдокистами вкраплены в зоне значительного уплотнения ткани железы. Нередко визуализируется расширенный крупный проток железы. Расширение и концентрическое сужение крупного протока подтверждает при ЭРХГ.

Этот вариант наблюдается у 4-6% больных. В части случаев заболевание протекает с незначительно или умеренно выраженными клиническими проявлениями, у 70% развиваются осложнения.

### Степени тяжести

1. Лёгкое течение
  - Обострения редкие (1-2 раза в год), непродолжительные, быстро купирующиеся;
  - Болевой синдром умеренный;
  - Вне обострения самочувствие больного улучшается;
  - Уменьшения массы тела нет;
  - Функция поджелудочной железы не нарушена;
  - Копрологические анализы в пределах нормы;
2. Течение средней степени тяжести
  - Обострения 3-4 раза в год, протекают с типичным длительным болевым синдромом;
  - Выявляется панкреатическая гиперферментемия;
  - Определяется умеренное снижение внешней секреторной функции поджелудочной железы и похудание;
  - Отмечается стеаторея, креаторея, амилорея;
3. Тяжёлое течение
  - Частые и длительные обострения с упорным болевым синдромом;
  - Панкреатогенные поносы;
  - Падение массы тела, вплоть до прогрессирующего истощения;
  - Резкое нарушение внешнесекреторной функции;
  - Осложнения (сахарный диабет, псевдокисты, стеноз двенадцатиперстной кишки увеличенной головкой поджелудочной железы).

### Этапы заболевания

В течение хронического панкреатита можно выделить этапы заболевания:

1. Начальный этап болезни протяженностью в среднем 1-5 лет (до 10 лет). Наиболее частое проявление - боль различной интенсивности и локализации: в верхней части правой половины живота при поражении головки поджелудочной железы, в эпигастриальной области при поражении тела, в левом подреберье при поражении хвоста поджелудочной железы; боли опоясывающего характера связаны с парезом поперечно-ободочной кишки и встречаются нечасто. Диспепсический синдром если и наблюдается, то имеет явно сопутствующий характер и купируются при лечении первым.
2. Развернутая картина болезни выявляется чаще позднее и продолжается в основном 5-10 лет. Основные проявления: боль; признаки внешнесекреторной недостаточности; элементы инкреторной недостаточности (гипергликемия, гипогликемия). Признаки внешнесекреторной недостаточности выходят на первое место.
3. Осложненный вариант течения ХП (в любом периоде). Стихание активного патологического процесса или развитие осложнений чаще возникает через 7-15 лет от начала болезни. У 2/3 больных наблюдается стихание патологического процесса за счет адаптации больного к ХП (алкогольная абстиненция, санация билиарной системы, соблюдение диеты), у 1/3 развиваются осложнения. Изменяется интенсивность болей, или их иррадиация, динамика под влиянием лечения.

### Осложнения хронического панкреатита

- Холестаз (желтушный и безжелтушный);
- Инфекционные осложнения (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, перитониты, септические состояния);
- Кровотечения (эрозивный эзофагит, синдром Мэллори-Вейса, гастродуоденальные язвы);
- Подпечёночная портальная гипертензия;
- Тромбоз портальной и селезеночной вен;
- Выпотной плеврит;
- Обструкция ДПК;
- Гипогликемические кризы;
- Рак поджелудочной железы;
- Панкреатический асцит;
- Абдоминальный ишемический синдром.

Кисты и псевдокисты к осложнениям не относят (имеется «кистозный» вариант ХП, за исключением больших кист).

### ДИАГНОСТИКА

Процесс развития диагностических технологий в панкреатологии прошёл 3 этапа – до начала 70-х гг, 70-80 гг., и 90-е годы.

#### I. Этап

- 1) Клиническое обследование;

- 2) Изучение результатов копрограмм – типичный копрологический синдром недостаточности панкреатического пищеварения развивается при утрате 80-90% функционирующей паренхимы;
  - 3) Рентгенологическое исследование органов брюшной полости – позволяет выявить кальцинаты на поздних стадиях у 30% больных.
- II. Этап
- 1) «Золотой стандарт» - ЭРПХГ;
  - 2) УЗИ;
  - 3) КТ – можно выявить очаги некрозов, кальцинаты, кисты, которые не обнаруживаются при УЗИ. Кроме того, меньшее число неудач при тучности и пневматозе.  
Общим недостатком методов визуализации является недостаточная информативность при раннем распознавании хронического панкреатита, когда морфологические изменения отсутствуют. В этом случае необходимо оценить функцию поджелудочной железы.
  - 4) Тесты, позволяющие оценить функцию поджелудочной железы:
    - Прямые (требуют дуоденального зондирования):
      - ✓ Секретин-холецистокининовый (секретин-церулиновый) тест;
      - ✓ Тест Лунда;
    - Непрямые (неннвазивные, косвенные):
      - ✓ Химические методы оценки креатореи и стеатореи – РАВА-тест (бентираминовый) и панкреалауриновый;
      - ✓ Радионуклидные методы – тест с меченым триолеином и масляной кислотой.
      - ✓ Прямая количественная оценка содержания панкреатических ферментов в кале – эластазный тест.
- III. Этап
- Эндоскопическая ультрасонография – возможно раннее выявление изменений паренхимы и протоков при сравнении с обычной паренхимой (чувствительность – 86%, специфичность – 98%).

## ЛЕЧЕНИЕ

При первом обращении пациента к врачу на первый план могут выступать различные синдромы: боль в животе, проявления экзокринной или эндокринной панкреатической недостаточности, осложнения панкреатита, например, желтуха. Соответственно с этим и лечение больных проводится по нескольким направлениям: большое значение имеет отказ от употребления алкоголя, даже у пациентов с неалкогольной этиологией заболевания; соблюдение диеты с низким содержанием жира (до 50–75 г/сут) и частым приемом небольших количеств пищи; купирование боли; проведение ферментной заместительной терапии, борьба с витаминной недостаточностью; лечение эндокринных нарушений.

Состоит из 3 этапов:

1. Оказание неотложной помощи с тяжелым обострением отечно-интерстициального панкреатита, приближающегося по симптомам к острому.
2. Оказание помощи при обострении, не достигшем степени острого.
3. Поддерживающая терапия после стихания явлений обострения.

### **НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНОМУ С ТЯЖЕЛЫМ ОБОСТРЕНИЕМ ОТЁЧНО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ХП**

Характерными особенностями болезни обычно оказываются упорные боли в верхней половине живота, нередко сопровождающиеся рвотой и симптомами общей интоксикации. Принципы неотложной терапии:

1. Уменьшить до минимума функциональную активность ПЖ: голод (в первые 3 дня, разрешается пить минеральную воду, чай с мёдом, белковые омлеты на пару, объём жидкости должен обеспечивать потребности организма /1,5-2 литра), удаление содержимого желудка с помощью постоянного отсоса через назогастральный зонд, прием антацидов и H<sub>2</sub>-гистаминовых блокаторов 2-5 поколения, ИПП, сандостатина.

- Октреотид (сандостатин) – синтетический аналог соматостатина, оказывает подавляющее влияние на активность ацинарных клеток: уменьшает захват АК из плазмы крови, что приводит к снижению синтеза ферментов. Определённое значение имеет стимуляция высвобождения кальцитонина, который тормозит выход кальция из костей. Наиболее оправданно применение этого препарата при остром деструктивном панкреатите, однако он эффективен и при профилактике осложнений – кист, ферментативных серозитов, панкреатических свищей. Назначают по 100 мкг 3 раза в подкожную клетчатку первые 5 дней (выпускается в ампулах по 1 мл (50, 100, 500 мкг);
- ε-АКК по 150-200 мл 5% раствора внутривенно, 10-15 вливаний;
- Ранитидин по 150 мг внутривенно каждые 8 часов;
- Фамотидин по 40 мг внутривенно каждые 12 часов;
- При выраженном и резистентном болевом синдроме – ненаркотические анальгетики – трамал, дипидолор, реже промедол. Морфин противопоказан.

Схожим образом тормозит панкреатическую секрецию синтетический опиоидный пептид даларгин, β-адреноблокаторы, антисеротониновые препараты (перитол), М-холинолитики (гастроцепин). Особого внимания заслуживает антагонист холецистокинина L-364-718.

2. Борьба с отёком ПЖ и парапанкреатической клетчатки (маннитол, фуросемид и др.).
3. Предотвращение ферментной интоксикации (контрикал, гордокс).

4. Уменьшение интенсивности болей (растворы парацетамола, анальгина, промедола в сочетании со спазмолитиками).

50% -2 мл раствора анальгина + 2%-2 мл раствора папаверина;

5 мл баралгина;

Спазмолитический эффект может оказать зуфиллин, нитроглицерин;

При упорном болевом синдроме у больных с обструктивными формами хронического панкреатита – эндоскопическая сфинктеротомия, дренирование и удаление конкрементов из главного панкреатического протока.

5. Коррекция водно-электролитного баланса.

6. Предупреждение инфекционных осложнений (амоксциллин, цефобид).

7. По показаниям – парентеральное питание.

После купирования болевого синдрома или с 4-го дня от начала лечения: дробное питание с ограничением животного жира, полиферментные препараты (креон, панцитрат по 1-2 капсулы 3 раза в сутки), постепенная отмена анальгетиков, инфузионной терапии, с продолжением приёма блокаторов секреции на протяжении 2-3 месяцев; прокинетики (мотилиум, координакс по 10 мг 3-4 раза в день)

## **ТЕРАПИЯ ПРИ ОБОСТРЕНИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА,**

### **НЕ ДОСТИГШИХ СТЕПЕНИ ОСТРОГО**

Больные, у которых часто возникают рецидивы панкреатита, очень чувствительны к характеру питания. При тяжелых обострениях с ночными болями и рвотой, целесообразно прибегнуть к голоданию в течение 1-3-5 суток, корректируя водно-электролитный баланс парентеральным введением раствора Рингера, глюкозы и др. Начинают с диеты 1б или 1б, а далее переходят на диету 5 или 5п.

В период «голодания» разрешают щелочную минеральную воду, чай с мёдом, отвар из шиповника, белковые омлеты на пару. Объём жидкости должен обеспечивать потребности организма (1,5-2 литра с сутки).

В последующем в диету включаются протёртые вегетарианские супы, кисели, картофельное и морковное пюре, жидкие каши на воде с ограничением животных жиров. По мере исчезновения диспептических явлений и уменьшения болей пищевой рацион расширяется – рекомендуются белые сухари, мясные блюда из варенного мяса, отварная нежирная рыба, обезжиренный творог с сахаром, крупяные пудинги.

Снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы:

1. Сандостатин (октреотид) – оказывает подавляющее влияние на активность ацинарных клеток, уменьшает захват аминокислот из плазмы, приводит к снижению выработки ферментов. Определённое значение имеет стимуляция сандостатином высвобождения кальцитонина, который тормозит выведение кальция из костей (ионы кальция являются стимуляторами внешнесекреторной функции поджелудочной железы). Наиболее оправдано применение этого препарата при остром деструктивном панкреатите, однако он эффективен и при хроническом панкреатите, а также при профилактике осложнений: псевдокист, ферментных серозитов, панкреатических свищей.
2. 5-фторурацил по 200 мг внутривенно в 300 мл физиологического раствора;
3. ε-АКК по 150-200 мл 5% раствора внутривенно, 10-15 вливаний;
4. H<sub>2</sub>-гистаминовые блокаторы;
5. ИПП

Применение ингибиторов ферментов (контрикал, гордокс, трасилол). Они инактивируют трипсин, замедляют воспалительно-деструктивные процессы в поджелудочной железе, уменьшают интоксикацию.

Эти препараты не подавляют активность эластазы, фосфолипазы A<sub>2</sub>, кининокиназазы. Установлен быстрый распад препарата ещё до попадания в орган-мишень. Из химических ингибиторов трипсина применяют метилурацил (в дозе 0,5 г 4 раза в день) или пентоксил (по 0,2 г 4 раза в день) в течение 3-4 недель.

В период обострения потребление жира уменьшают до 70-80 г/сутки. В первые дни обострения желательно употреблять слизистые супы, домашний творог, жидкие каши, мясные тефтели и фрикадельки, подсушенный хлеб или белые сухари.

Медикаментозное лечение основано на сочетании холино- и спазмолитических препаратов с антацидами и H<sub>2</sub>-блокаторами, анальгетиками, ферментными и антиферментными препаратами.

При тяжелых болевых приступах как эффективные препараты показали себя глицерил-тринитрат и амилнитрит, возможно, за счет увеличения концентрации цАМФ и цГМФ в гладкомышечных клетках СО.

Бутилскополамин-бромид тормозит фазные сокращения при внутривенном введении, не влияя на уровень базального давления, и показан как при острых болевых приступах панкреатита (в виде внутримышечных инъекций), так и как поддерживающая терапия в течение нескольких месяцев при стойком болевом синдроме (в виде таблеток или свечей).

Дротаверин хлорид, аналог папаверина, приводит к расслаблению гладкомышечных клеток, ингибируя цитоплазматический фермент фосфодиэстеразу и тем самым увеличивая концентрацию цАМФ. Дротаверин обладает профилактическим действием у части больных, примерно в половине случаев пероральный прием дротаверина облегчает боль и снижает выраженность гиперамилаземии.

Другим миотропным спазмолитиком, который в последние годы с большим успехом весьма эффективно используется при лечении хронического панкреатита является мебеверин. Этот препарат снижает тонус панкреатического и желчных сфинктеров, и уменьшает сократительную активность желчного пузыря. Важным

преимуществом этого препарата по сравнению с другими спазмолитическими средствами является отсутствие угнетающего влияния на нормальную перистальтику кишечника.

Тербуталин,  $\beta_2$ -агонист, который, как и аминофиллин, увеличивает уровень цАМФ в гладкомышечных клетках сфинктера, вызывает расслабление СО. Облегчает спазмы при дискинезии СО и пинаверин бромид, новый блокатор кальциевых каналов. Релаксирующим действием на СО обладают некоторые психотропные препараты. Так, некоторые исследователи рекомендуют использовать для лечения ГСО хлорпромазин, антагонист кальмодулина, который оказывает выраженное спазмолитическое действие на гладкие мышцы.

Одестон (гимекромон) оказывает селективное спазмолитическое действие на ЖВП. Применяют по 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день.

Принято считать, что заместительная ферментная терапия необходима, если ежедневное выведение жира превышает 15 г и у больного постоянно уменьшается масса тела.

В регуляции панкреатической секреции важная роль отводится липазе и трипсину. В просвете ДПК количество трипсина, способное по закону обратной связи ингибировать панкреатическую секрецию, должно составлять 150-300 мг в течение 1 часа, а для обеспечения гидролиза нейтрального жира - липазы не менее 20 000 ЕД.

При выборе ферментов следует принимать во внимание значительную потерю активности фермента при его продвижении по ЖКТ пищи, особенно липазы. Поэтому при выборе препарата в первую очередь необходимо учитывать содержание в нём липазы.

При pH 4,0 и ниже активность липазы быстро утрачивается. В желудке (при pH 7,9) активность ферментов быстро снижается, лишь их небольшое количество поступает в ДПК в активной форме. Поэтому предпочтительнее приём препарата в форме микросфер. Микросферы должны покидать желудок одновременно с пищей.

Ферменты, заключенные в микросферу диаметром более 2 мм задерживаются в желудке после того, как произошла эвакуация жиров в ДПК (даже микросферы диаметром 1,2 мм эвакуируются с меньшим, но все же некоторым запозданием по сравнению с жирами). Таким образом, желательнее, чтобы ферментные препараты были заключены в микросферы диаметром менее 1,2 мм.

Ферментные препараты в минимикросферах проходят следующий путь: в желудке растворяется внешняя капсула, высвобождая микросферы, которые равномерно перемешиваются с пищей, поступают в ДПК, где происходит растворение их оболочки и выделение содержимого.

Такими свойствами обладает только микросферические ферменты с высоким содержанием липазы, амилазы, протеаз со специальной кишечнорастворимой оболочкой (ликреаза, панцитрат, креон).

Препарат	Ликреаза	Панкреатин	Панцитрат	Фестал	Панзинорм форте	Мезим форте	Креон
Липаза	12 000	12 500	10 000	4 500	6 000	3 500	8000
Амилаза	14 000	12 500	9 000	3 600	7 500	4 200	9000
Протеазы	660	1000	500	300	1500	2500	450

#### Классификация ферментных препаратов

##### I. Препараты, содержащие амилазу, липазу, протеазы:

###### 1) Панкреатин

- Креон
- Мезим форте
- Панцитрат
- Трифермент
- Фестал Н

###### 2) Панкреолипаза

##### II. Препараты, содержащие панкреатин и желчегонный компонент:

- Панкурмен

##### III. Препараты, содержащие панкреатин, гемицеллюлозу и компоненты желчи:

- Дигестал
- Инетал
- Мезим
- Фестал
- Энзистал

##### IV. Препараты, содержащие панкреатин, желчные кислоты, аминокислоты, соляную кислоту:

- Панзинорм форте

Препараты, содержащие желчные кислоты при панкреатите противопоказаны; содержащие гемицеллюлозу – не желательны.

Адекватная ферментная терапия применяется сразу после перевода пациента на энтеральное питание. Назначают креон (или аналогичный препарат) по 2-3 капсулы во время или сразу после еды. Дозы препаратов устанавливают в зависимости от потребности в липазе. Для большинства достаточно 20000-40000 ЕД липазы на прием пищи. При особо тяжелых формах болезни с выраженной стеатореей суточную дозу увеличивают до 50000-60000 на прием пищи.

Критерием эффективности ферментной терапии является уменьшение диспепсии, прекращение поносов и стабилизация массы тела. В течение 6-12 месяцев желательнее ферментную терапию не прерывать.

#### Показания к хирургическому лечению

1. Осложнения хронического панкреатита (псевдокиста, абсцесс, панкреатический стеноз общего желчного протока, механическая желтуха);



2. Интенсивные боли, требующие повторного введения наркотиков;
  3. Наличие конкрементов в ЖВП и дуоденальной системе железы;
  4. Прогрессирование основного заболевания на фоне активной комплексной консервативной терапии.
-

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Банифатов П.В. Ультразвуковая диагностика хронических панкреатитов // Consilium medicum, 2002.
2. Богер М.М. Панкреатиты (физиологический и патофизиологический аспекты) Новосибирск, «Наука», 1984.
3. Гистология, цитология и эмбриология //под ред. проф. Афанасьева Ю.И. Москва, «Медицина», 2001 г.
4. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Справочное руководство по гастроэнтерологии Москва, «МИА», 1997.
5. Калинин А. В., Хазанов А. И., Спесивцев В. Н. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение. М.: 1999.
6. Кокуева О.В. Лечение хронического панкреатита //Клиническая медицина, 1999. № 8
7. Кокуева О.В., Усова О.А., Новоселя Н.В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы: прошлое, настоящее и будущее //Клиническая медицина, 2001
8. Кузин М.И., Данилов М.В., Благовидов Д.Ф. Хронический панкреатит Москва, «Медицина», 1985.
9. Миннушкин О.Н. Хронический панкреатит //Терапевтический архив, 2001. № 1
10. Надинская М.Ю. Методы исследования функции поджелудочной железы //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 1999.
11. Насонова С.В. Мемешко З.А., Цветкова Л.И. и др. Одестон в лечении и диагностике функциональных расстройств билиарного тракта //Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии, 2001. № 5.
12. О कोरोков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. М., Медицинская литература, 2001.
13. Охлобыстин А.В. Современная тактика лечения хронического панкреатита //Consilium medicum, 2002.
14. Скуя Н.А. Заболевания поджелудочной железы Москва, «Медицина», 1986.
15. Справочник по хирургии //под ред. С. Шварца, Дж. Шатерса, Ф. Спенсера СПб, «Питер», 1999
16. Физиология //под ред. Косицкого Г.И. Москва, «Медицина», 1985 г.
17. Частная хирургия //под ред. Шевченко Ю.Л. СПб, 2002 г.
18. Шалимов С.А., Радзиевский А.П., Ничитайло Н.Е. Острый панкреатит и его осложнения Киев, «Наукова думка», 1990.