

Н. Б. Губергриц



**ПРАКТИЧЕСКАЯ
ПАНКРЕАТОЛОГИЯ**

Н. Б. Губергриц

**ПРАКТИЧЕСКАЯ
ПАНКРЕАТОЛОГИЯ**

УДК 616.37
ББК 54.13
ISBN 978-5-903-274-20-8

Губергриц Н. Б. Практическая панкреатология.

В монографии освещены вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения наиболее частых заболеваний поджелудочной железы. Особое внимание автор уделила практическим вопросам, в связи с чем в монографии представлены практические рекомендации, алгоритмы диагностики и лечения острого и хронического панкреатитов, кист и псевдокист, опухолей поджелудочной железы, в том числе эндокринных. Отдельный раздел посвящен врожденным заболеваниям поджелудочной железы, причем более подробно описаны вопросы муковисцидоза. В специальных разделах описаны лабораторные и инструментальные методы диагностики в панкреатологии, трактовка результатов исследований, определено место основных диагностических тестов при заболеваниях поджелудочной железы. Автор опиралась как на собственный клинический опыт, так и на данные современной литературы.

Монография предназначена для терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, эндоскопистов, онкологов, эндокринологов, студентов медицинских вузов, врачей-интернов.

Рецензенты:

Бабак О. Я. — директор Института терапии АМН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор (г. Харьков).

Синяченко О. В. — зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней № 1 Донецкого государственного медицинского университета, член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор (г. Донецк).

На первой странице обложки — картина И. Н. Крамского «Неизвестная»

Рекомендовано в печать решением Ученого совета Донецкого государственного медицинского университета им. М. Горького (протокол № 7 от 19.10.2006 г.).

© Н. Б. Губергриц, 2006

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений	4
Предисловие	5
1. Классификация заболеваний поджелудочной железы	9
2. Клиническое значение некоторых анатомо-функциональных особенностей поджелудочной железы	11
3. Лабораторная диагностика заболеваний поджелудочной железы	23
4. Инструментальная диагностика заболеваний поджелудочной железы	50
5. Острый панкреатит	66
6. Хронический панкреатит	93
7. Опухоли поджелудочной железы	190
8. Кисты и псевдокисты поджелудочной железы	231
9. Врожденные заболевания поджелудочной железы .	250
10. Синдром недостаточности питания (мальнутриции) при заболеваниях поджелудочной железы	269
Послесловие	311
Рекомендованная литература	313

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БЭН	— белково-энергетическая недостаточность
ДПК	— двенадцатиперстная кишка
ЖКБ	— желчно-каменная болезнь
ККС	— калликреин-кининовая система
КРИ	— креатининово-ростовой индекс
КТ	— компьютерная томография
МКБ	— международная классификация болезней
МПКТ	— минеральная плотность костной ткани
МРТ	— магнитнорезонансная томография
МРХПГ	— магнитнорезонансная холангиопанкреатография
МЭН	— множественные эндокринные неоплазмы
НП	— наследственный панкреатит
ОП	— острый панкреатит
Пабк	— бензоилтирозилпарааминобензойная кислота
ПБП	— показатель адекватности белкового питания
ПЖ	— поджелудочная железа
СОЭ	— скорость оседания эритроцитов
СПЗТ	— секретин-панкреозиминный тест
СРБ	— С-реактивный белок
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ФИД	— ферментно-ингибиторный дисбаланс
ФП	— ферментный(е) препарат(ы)
ХК-ПЗ	— холецистокинин-панкреозимин
ХП	— хронический панкреатит
ЭРХПГ	— эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭУС	— эндоскопическая ультрасонография
ЯМР	— ядерномагнитный резонанс
CFTR	— ген трансмембранного регулятора кистозного фиброза
EGF	— эпидермальный фактор роста
Р-изоамилаза	— панкреатическая изоамилаза
РАФ	— фактор активации тромбоцитов
PSP	— белок конкрементов поджелудочной железы
TGF	— трансформирующий фактор роста
TNF	— тумор-некротизирующий фактор

«...ГДЕ МНОГО ТАИН, ТАМ МНОГО ПРЕСТУПЛЕНИЙ» (ВМЕСТО ПРЕДИСЛОВИЯ)

Высказывание, которое поставлено в заголовке, принадлежит Вильгельму Швобелю — немецкому публицисту. Оно как нельзя лучше иллюстрирует современное состояние панкреатологии. Действительно, в течение многих лет поджелудочная железа (ПЖ) остаётся загадочным, непонятым органом для врачей различных специальностей: терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, генетиков, врачей инструментальной диагностики, врачей-лаборантов. В свою очередь, для пациентов диагноз какой-либо патологии ПЖ ассоциируется с длительными диагностическими, часто малоинформативными процедурами, с малоэффективным, дорогостоящим лечением.

Несмотря на многочисленные исследования, заболевания ПЖ, как правило, трудно диагностировать и трудно лечить. До настоящего времени смертность от острого панкреатита (ОП) остаётся высокой, диагностика хронического панкреатита (ХП) на ранних стадиях является испытанием для врача, его лечение даёт разочаровывающие результаты, терапия муковисцидоза сводится к симптоматической с неудовлетворительным итогом, а рак ПЖ — фатальное заболевание. Малоуспешными являются и диагностика, и лечение «маленьких гигантов» ПЖ — нейроэндокринных опухолей, как правило, небольшого размера, но с тяжёлыми разнообразными проявлениями. Такое состояние панкреатологии констатируется более 100 лет, и даже современные панкреатологи до сих пор считают ПЖ «таинственной незнакомкой» (M.W. Büchler, 2002; P.G. Lankisch, 2003; J.E. Dominguez-

Миñoz, 2005). Не случайно на обложке настоящей монографии помещена репродукция «классической незнакомки» И. Н. Крамского. Но незнакомка — ПЖ — коварна. И поэтому её сравнивают также с чёрной пантерой. Вот как писал о ней выдающийся патолог А. И. Абрикосов: «Поджелудочная железа красива и спокойна как спящая чёрная пантера. Она вальяжно разлеглась, положив голову на солнечное сплетение, брюшную аорту, нижнюю полую и воротную вены. Голову заботливо обвила подкова двенадцатиперстной кишки. Милостиво пропускает поджелудочная железа общий жёлчный проток, а по задней поверхности в специальных бороздках — селезёночные сосуды. Хвост пантера уложила в ворота селезёнки, а укрылась желудком и большим сальником. Но разбудите её — и она не станет вести себя спокойно». А «разбудить» чёрную пантеру легко: приёмом алкоголя, жирной пищи, некоторых лекарственных средств и т. д.

И хотя в последние годы разработаны новые лабораторные и инструментальные методы диагностики, современные способы лечения патологии ПЖ, практический выход оставляет желать лучшего.

Диагностика заболеваний ПЖ сложна. Вероятно, поэтому её заболевания диагностируются обычно поздно. Отсюда и высокие частота инвалидизации, развития осложнений, летальность. Например, частота диагностических ошибок при ХП достигает 45% (Е. И. Ткаченко с соавт., 2002). Разберем причины этой ситуации:

неспецифичность и разнообразие клинических проявлений;

забрюшинное расположение ПЖ, что препятствует ее визуализации и морфологическому исследованию;

тесные топографические и функциональные взаимоотношения ПЖ с другими органами (причем, по отношению к ПЖ соседними органами следует считать не только желудок, двенадцатиперстную кишку (ДПК),

поперечно-ободочную кишку и её селезеночный угол, но и левую почку, селезёнку);

большие компенсаторные возможности ПЖ способствуют тому, что ее функциональные тесты длительно сохраняют нормальные показатели;

полиэтиологичность панкреатитов и целый ряд патогенетических механизмов, ведущих к их развитию, часто не позволяют даже множеству диагностических тестов «попасть в цель». Тем более, что до 20% случаев ХП считают идиопатическими;

частое развитие панкреатитов как вторичных заболеваний — результата, следствия другой патологии, чаще органов пищеварения. При этом нередко больного ведут по-прежнему, если врач не обратил внимания на изменение характера, времени возникновения боли и т.д., а, следовательно, не провел «панкреатических» тестов.

Все эти положения носят принципиальный характер, и изменить их сложно. В результате в настоящее время существует более ста только лабораторных тестов для диагностики заболеваний ПЖ, а их количество продолжает расти. Т. е., и в этом вопросе удерживается неудовлетворенность.

Лечение панкреатитов представляет сложную задачу для терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов. Это связано с многогранностью патогенеза воспаления ПЖ, с недостаточными знаниями о его этиологии и механизмах развития, с нередким наличием не только местных, но и системных проявлений, осложнений заболевания. Неудовлетворительные результаты лечения связаны также с поздней диагностикой панкреатита. Кроме того, «таинственная незнакомка» пропускает в свою паренхиму очень немного лекарственных средств (особые сложности возникают из-за этого при выборе антибактериальных препаратов; лишь десятые доли процента от введённой дозы ингибиторов протеаз проникают в паренхиму ПЖ).

На практике не только этиотропное, патогенетическое, но даже и симптоматическое лечение панкреатитов оказывается малоэффективным. Ведь одно из самых тяжёлых проявлений — болевой синдром — может быть обусловлен целым рядом механизмов. Патогенез функциональной недостаточности ПЖ, её диагностика и выбор ферментного препарата (ФП) также сложны, поэтому далеко не у всех больных удаётся компенсировать снижение внешнесекреторной функции органа.

Частота заболеваний ПЖ, их распространённость резко нарастают в последние годы во всём мире. В Украине, например, распространённость этой патологии имела наибольший темп прироста за последние 7–8 лет среди всех заболеваний органов пищеварения — 118,6% (Ю. А. Филиппов с соавт., 2006)! Кроме того, заболевания ПЖ являются одной из основных причин инвалидизации гастроэнтерологических больных.

Сопоставляя все факты, мы однозначно должны стремиться к прогрессу в панкреатологии и добиваться создания не просто новых тестов и новых методов лечения, а добиваться настоящего результата. Нам необходимо освободиться от бремени таинственности ПЖ, приоткрыть «вуаль» этой незнакомки. А пока нам это не удалось в полной мере, изложим современные практические аспекты панкреатологии, попытаемся вооружить врачей рекомендациями, алгоритмами, которые они реально смогут использовать в своей повседневной работе по диагностике и лечению основных заболеваний ПЖ.

Н. Б. Губергриц,
многократный лауреат премий Европейского Клуба панкреатологов и Международной Ассоциации панкреатологов, лауреат премии Российской Ассоциации по изучению печени, зав. кафедрой внутренних болезней № 1 Донецкого государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор

1. КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Приводим международную классификацию заболеваний ПЖ. Все эти заболевания, конечно, разобрать в данном учебнике невозможно из-за лимита объема. Поэтому остановимся только на основных заболеваниях ПЖ: панкреатитах, опухолях, кистах, аномалиях ПЖ и муковисцидозе.

Заболевания ПЖ

(Международная классификация болезней — МКБ-10)

К 85 Острые панкреатиты:

Абсцесс ПЖ

Некроз ПЖ:

острый

инфекционный

Панкреатит:

острый рецидивирующий

геморрагический

подострый

гнойный

К 86 Другие болезни ПЖ

Исключается: кистозно-фиброзная болезнь (Е 84)

низидиобластома (D 13.7)

панкреатическая стеаторея (К 90.1)

К 86.0 Алкогольный ХП

К 86.1 Другие формы ХП:

инфекционный

непрерывно рецидивирующий

возвратный (рецидивирующий)

К 86.2 Киста ПЖ

К 86.3 Псевдокиста ПЖ

К 86.8 Другие уточненные заболевания ПЖ:

атрофия

калькулез

фиброз

цирроз

панкреатический инфантилизм

некроз: асептический, жировой

К 90.1 Панкреатическая стеаторея

2. КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ НЕКОТОРЫХ АНАТОМО- ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПЖ — pancreas (от греч. pan — весь, kreas — мясо) — находится позади желудка на задней стенке брюшной полости забрюшинно, на уровне нижних грудных и верхних поясничных позвонков, окружена тонкой капсулой. ПЖ пересекает своей длинной осью позвоночник почти поперечно, причем 1/3 органа (головка) находится правее и 2/3 (тело и хвост) — левее срединной плоскости тела. Таким образом, ПЖ проецируется на брюшную стенку на 5–10 см выше пупка, причем проекция головки соответствует зоне Шоффара, тела — зоне М.Губергрица-Скульского, хвоста — точке А. Губергрица.

Головка ПЖ «охватывается» петлей ДПК, которая вместе с пилороантральным отделом желудка слегка покрывает эту часть органа. Поэтому при увеличении головки (опухоль, выраженный отек) могут возникнуть явления частичной механической кишечной непроходимости, и рентгенологически выявляются признаки вдавления по внутреннему контуру ДПК (симптомы «кулис», Фростберга), приподнятость привратника.

Проксимальная часть общего желчного протока проходит в толще головки ПЖ или позади нее, поэтому при опухолях этой зоны, реже при псевдотуморозном панкреатите, рано возникает механическая желтуха. Непосредственно к головке ПЖ прилежит поперечно-ободочная кишка, а корень ее брыжейки идет по передней поверхности органа,

поэтому при панкреатитах нередко возникает парез кишечника. За головкой ПЖ находятся правая почка, почечные сосуды, правая ножка диафрагмы. Возможно, с раздражением последней связана икота, возникающая у больных заболеваниями ПЖ.

Связь парапанкреатической клетчатки с паранефральной и с клетчаткой параколон обуславливает возможность развития при панкреатитах паранефрита и пареза кишечника, а также атипичной локализации боли.

За головкой ПЖ находится солнечное сплетение, с чем и связано вынужденное положение больного панкреатитом — сидя и наклонившись вперед, обеспечивающее уменьшение давления на сплетение. Тесная связь с чревным сплетением обуславливает интенсивность болевого синдрома, развитие вегетативных и гемодинамических расстройств при заболеваниях ПЖ, является еще одной из причин пареза кишечника.

Позади ПЖ из селезеночной и брыжеечных вен образуется воротная вена, при сдавлении которой увеличенной головкой или телом органа может развиться портальная гипертензия, в том числе панкреатический асцит. Давление увеличенной ПЖ на нижнюю полую вену, расположенную между органом и позвоночником, может стать причиной отеков нижних конечностей.

Вдоль хвоста и тела ПЖ проходит селезеночная вена, а хвост ПЖ подходит к воротам селезенки, поэтому при сдавлении *v. lienalis* или при патологии хвоста ПЖ может развиться тромбоз селезеночной вены и спленомегалия.

Экзокринная часть ПЖ представлена ацинусами, панкреатиты которых вырабатывают ферменты. Из ацинусов берут начало мельчайшие протоки, сливающиеся в главный (вирсунгов) и добавочный (санториниев) протоки. Эпителий протоков продуцирует бикарбонаты, секреторирует жидкость. В 80–85% общий желчный проток и вирсунгов про-

ток открываются общим отверстием в области фатерова соска ДПК, отток секрета регулируется сфинктером Одди. Давление в протоковой системе ПЖ превышает давление в желчных путях и в просвете ДПК, что предотвращает заброс желчи и дуоденального содержимого в проток ПЖ. Такая тесная связь общего желчного и панкреатического протоков играет важнейшую роль в патогенезе панкреатитов.

Эндокринная часть ПЖ представлена островками Лангерганса, которые расположены по всей железе (относительно больше их в хвосте). В островках находятся 6 типов клеток: α (вырабатывают глюкагон), β (инсулин), D (соматостатин), G (гастрин), E (функция не выяснена), F (вырабатывают панкреатический полипептид — антагонист холецистокинина).

Экзо- и эндокринный отделы ПЖ имеют общую иннервацию (парасимпатическую, симпатическую, дофаминэргическую), обе функции регулируются гормонами щитовидной железы, гипофиза, надпочечников. Лимфоотток происходит непосредственно в систему грудного лимфатического протока, вследствие чего при панкреатитах продукты распада ткани, ферменты быстро попадают в кровь с развитием интоксикации.

Экзокринная функция ПЖ делится на экболическую (продукция ферментов) и гидрокинетическую (секреция воды, бикарбонатов, электролитов).

Основной путь регуляции внешнесекреторной функции ПЖ — гуморальный, осуществляется главным образом интестинальными гормонами — секретинном и холецистокинин-панкреозимином (ХК-ПЗ) (табл. 1). Они синтезируются слизистой ДПК под влиянием поступающего в ее просвет химуса. Причем, продукция секретина связана, в основном, с контактом слизистой ДПК с поступающей из желудка соляной кислотой. Секретин, в свою

очередь, стимулирует выработку протоковыми клетками кидкости и бикарбонатов, то есть регулирует гидрокинегическую функцию ПЖ.

Таблица 1

Стимуляторы и ингибиторы секреции ПЖ

(по Коротько Г. Ф., 2005)

Клетки	Стимуляторы	Ингибиторы
А — ацинарные	ХК-ПЗ Ацетилхолин Бомбезин (GRP) Секретин Инсулин NO Серотонин Вазоактивный интестинальный пептид (VIP) Пептид гистидин изолейцин (PHI) Норадреналин (β-рецепторы)	Глюкагон Соматостатин Субстанция Р Энкефалин Кальцитонин, кальцитонин-генрилизингпептид (CGRP) Желудочный ингибирующий пептид (GIP) Панкреатический полипептид (PP) Кортикотропин Пептид УУ Норадреналин (α-рецепторы)
Б — дуктальные	Секретин VIP Ацетилхолин ХК-ПЗ Нейротензин Бомбезин PHI Карбахол L-DOPA	Субстанция Р Адреналин (?) Соматостатин Простагландины (E) Кортикотропин Пептид УУ PP Кальцитонин Глюкагон Вазопрессин

Образование ХК-ПЗ происходит под влиянием продуктов гидролиза белков, жиров, углеводов, солей желчных

кислот. ХК-ПЗ стимулирует выработку пищеварительных ферментов ацинарными клетками. Ферменты ПЖ делятся на 4 группы:

Протеазы — трипсин, химо tripsин, карбоксипептидаза, аминопептидаза, коллагеназа, эластаза, калликреин.

Липазы — липаза, фосфолипазы (A₁, A₂, B), холестеролэстераза.

Карбоангидразы — амилаза, мальтаза, лактаза.

Нуклеазы — РНК-аза, ДНК-аза.

Протеазы синтезируются в неактивной форме, активируются энтерокиназой в просвете ДПК. Фосфолипазы поступают в кишечник также в неактивном состоянии, их активность проявляется под влиянием желчных кислот и ионов кальция. Под воздействием фосфолипазы A₂ из лецитина желчи образуется лизолецитин, обладающий выраженным цитотоксическим действием. Остальные ферменты продуцируются в активной форме, так как они не повреждают ткань ПЖ.

Протеазы, кроме гидролиза белков, участвуют в поддержании гомеостаза. Трипсин, калликреин играют существенную роль в состоянии калликреин-кининовой системы (ККС), в процессах гемокоагуляции и фибринолиза.

Учитывая, что ПЖ синтезирует множество пищеварительных ферментов, существует целый ряд дублирующих друг друга механизмов, препятствующих аутолизу ткани органа:

продукция ферментов ПЖ в неактивной форме (в форме проферментов);

разделение в пространстве процессов продукции (в ПЖ) и активации ферментов (в ДПК под действием энтерокиназы);

локализация ферментов в зимогенных гранулах ацинарных клеток, предотвращающих выход ферментов в цитоплазму;

низкая концентрация в цитоплазме ацинарных клеток ионов кальция, в результате чего снижается вероятность активации трипсиногена;
секреция тканевых ингибиторов протеаз;
способность ферментов ПЖ к аутолизу;
продукция α_1 -антитрипсина и β_2 -микроглобулина в печени, обеспечивающих связывание активированных панкреатических ферментов в крови и перитонеальной жидкости.

Выделяют натошачковую и пищевую (постпрандиальную) секрецию ПЖ. Натошачковая секреция (0,2–0,3 мл/мин.) связана с межпищеварительной моторикой желудка и ДПК. Этот секрет ПЖ вязкий, с высокой концентрацией ферментов. Приём пищи существенно увеличивает и объём секреции (до 4–5 мл/мин.), и продукцию ферментов и бикарбонатов. Различают 3 фазы постпрандиальной панкреатической секреции (табл. 2).

Мозговая фаза — безусловно-условный рефлекс, связанный с видом, запахом, вкусом, приёмом пищи. В эту фазу секретируется 15% постпрандиального сока ПЖ с высоким содержанием (до 25% постпрандиальной продукции) ферментов. Эта секреция регулируется в основном влиянием блуждающего нерва на M_1 -холинорецепторы.

Желудочная фаза секреции также, главным образом, регулируется холинергическими механизмами, её объём составляет 10% постпрандиального сока ПЖ. Причём, этот секрет имеет низкую концентрацию гидрокарбонатов и высокую — ферментов.

Кишечная фаза секреции ПЖ делится на дуоденальную и илеоколональную подфазы. Кишечная фаза секреции ПЖ составляет более 50% всей постпрандиальной. В дуоденальную подфазу поступающая в ДПК хлористоводородная кислота стимулирует через секретинный механизм увеличение объёма сока ПЖ и продукцию гидрокарбонатов,

**Механизмы стимуляции панкреатической секреции
приёмом пищи**
(по Коротько Г. Ф., 2005)

Фаза	Инициатор	Путь	Медиаторы	
			Дук- тальные клетки	Аци- нарные клетки
Чозго- ая	Еда	Непосредственно вагус. Вагоантральный: гастрин → кровь	—	
Селу- очная	Растяжение	Ваго-вагальный га- стропанкреатический рефлекс с фундуса (ок- синтопанкреатический) и антрума (антропан- креатический)	—	—
	Пептиды, аминокислоты	Ваго-вагальный реф- лекс, высвобождение гастрина	—	—
Уоде- аль- ая	НСI	Высвобождение секретина	Секре- тин	
		Ваго-вагальный эн- теропанкреатический рефлекс	Ацетил- холин	
	Пептиды, аминокислоты, жирные кисло- ты, нагрузка небольшая	Высвобождение ХК-ПЗ? Ваго-вагальный эн- теропанкреатический рефлекс	Ацетил- холин?	
	Высокая нагрузка			
	Кальций	Высвобождение ХК-ПЗ	—	—
	Жёлчь, жёлч- ные кислоты	Неизвестно	—	—
	Растяжение?	Ваго-вагальный реф-	—	—

а нутриенты — через панкреозиминный механизм — секрецию ферментов. Илеоколональная подфаза состоит в торможении секреции ПЖ и вызывается нутриентами, достигшими терминального отрезка подвздошной и начальных отделов толстой кишки.

Существует три контура саморегуляции ПЖ. Особенно важен дуоденопанкреатический контур, функционирующий по принципу отрицательной обратной связи. Т. е. введение в ДПК гидрокарбонатов и (или) панкреатических ферментов приводит к подавлению их продукции. Этот процесс носит селективный характер: подавляется продукция того фермента, который введён в ДПК. Трипсин, кроме того, инактивирует холецистокинин-рилизинг фактор, в результате чего снижается продукция всех ферментов ПЖ. Поэтому для создания функционального покоя ПЖ, уменьшения боли имеет смысл назначать ФП (это так называемые ранние показания для их назначения в отличие от поздних — для заместительной терапии), особенно содержащие трипсин (протеазы). Второй контур саморегуляции ПЖ — гематоацинарный. Он состоит в снижении продукции ферментов при повышении их содержания в крови. Третий контур — дуктально-гландулярный: при повышении давления в протоковой системе ПЖ выше 10–15 см вод. ст. секреция органа тормозится. Это один из механизмов внешнесекреторной недостаточности ПЖ при обструктивном ХП.

Отток секрета ПЖ происходит через отверстие на вершине большого дуоденального сосочка и регулируется сфинктером Одди. Этот комбинированный сфинктер состоит из пяти мышц: сложной мышцы дуоденального сосочка, в составе которой выделяют мышцу-сжиматель основания сосочка, мышцу-дилататор сосочка, мышцу-сжиматель сосочка (сфинктер Вестфаля); собственного сфинктера общего жёлчного протока; собственного сфинктера протока

ПЖ. Основные функции сфинктера Одди — регуляция оттока жёлчи и панкреатического секрета, предупреждение рефлюкса дуоденального содержимого. Иннервация сфинктера Одди сложна и осуществляется окончаниями блуждающего нерва, волокнами из чревного сплетения, верхнего брыжеечного узла, задних корешков спинно-мозговых нервов VII–XII грудных сегментов. Рефлексогенной зоной для сфинктера Одди является ДПК, в которой обнаружен датчик ритма, синхронизирующий деятельность ПЖ, экскрецию жёлчи и дуоденальную моторику. В большинстве случаев холедох и панкреатический проток сливаются, открываясь общим отверстием в области фатерова соска. Лишь в 10–23% наблюдений эти протоки не сообщаются и открываются в ДПК двумя различными отверстиями. Наличие у подавляющей части людей «общего» протока является важным звеном патогенеза панкреатита.

Кроме внешне- и внутрисекреторной, ПЖ выполняет экскреторную функцию — выделение мочевины при хронической почечной недостаточности, мочевой кислоты, некоторых лекарственных средств.

Между эндо- и экзокринной функциями ПЖ существует тесная связь. Так, трипсин влияет на синтез инсулина и глюкагона. На внешнюю секрецию влияют уровень глюкозы крови, инсулин, соматостатин, панкреатический полипептид. Инсулин обеспечивает поступление аминокислот и глюкозы в ацинусы.

ПЖ имеет целый ряд особенностей кровоснабжения. Главной особенностью является отсутствие собственных крупных артерий. ПЖ кровоснабжается из ветвей общей печёночной, верхней брыжеечной и селезёночной артерий. Несмотря на высокую вариабельность, принято выделять 12 артерий ПЖ (6 панкреатодуоденальных, тыльную артерию, большую панкреатическую артерию, пограничную артерию, хвостовую панкреатическую артерию, передние

верхнюю и нижнюю панкреатические артерии), а также 5 артериальных дуг, обеспечивающих кровоток органа. Эти артерии и дуги ПЖ образуют замкнутый перипанкреатический артериальный круг, от которого на всём протяжении отходят анастомозирующие между собой ветви по передней и задней поверхности органа. В результате артериальная система ПЖ является трёхмерной внутриорганной сетью широко анастомозирующих между собой сосудов.

Перипанкреатический артериальный круг и внутриорганные анастомозы обеспечивают внутрисистемные (бассейн чревного ствола) и межсистемные (бассейны чревного ствола и верхней брыжеечной артерии) артериальные связи. Этим обеспечивается пластичность артериального русла ПЖ за счёт быстрого перераспределения крови. Но, в то же время, вовлечение артерий ПЖ в патологический процесс при абдоминальной ишемии обуславливает столь же быстрое развитие необратимых изменений паренхимы. Особенности кровоснабжения ПЖ объясняют частоту ишемических панкреатопатий при абдоминальном ишемическом синдроме. Так, ишемические поражения ПЖ занимают второе место после эрозивно-язвенных поражений желудка у больных с этим синдромом и встречаются при хронической абдоминальной ишемии в 33,5% случаев.

В клинике следует учитывать ещё одну особенность кровоснабжения ПЖ. Приносящая артериола, входя в островок Лангерганса, формирует своеобразный клубочек капилляра. Кровь, выходящая из островка, попадает в ацинарную ткань. Таким образом формируется инсулоацинарная ось кровоснабжения паренхимы ПЖ. Эта ось обеспечивает тесное взаимодействие не только между анатомическими структурами ПЖ, но, главное, между ее двумя функциями — эндокринной и экзокринной.

Венозная система ПЖ не менее сложна, чем артериальная. Отток крови из долек ПЖ осуществляется через

2–3 дольковые вены. Они, сливаясь, формируют междольковые вены. Эти вены соединяются в более крупные и впадают в сагитальные и фронтальные аркады. Вены головки ПЖ представлены одноимёнными с артериями панкреатодуоденальными венами, которые образуют 2 венозные дуги, и собственными венами головки. Последние впадают в верхнюю брыжеечную вену и правую ветвь воротной вены. Интересно, что количество вен почти в 2 раза больше, чем число артерий. Таким образом создаётся мощная система венозных сплетений, которые регулируют кровенаполнение паренхимы. Вены тела и хвоста ПЖ образуют 2 венозные дуги, но венозная система уступает по насыщенности артериальной. Отличием венозной системы ПЖ является меньшее количество межвенозных анастомозов, чем межартериальных, а также отсутствие перипанкреатического венозного круга, который бы затруднял отток крови от ПЖ.

Отток лимфы из ПЖ происходит непосредственно в систему грудного лимфатического протока. Этим объясняется тот факт, что при панкреатитах достаточно часто и быстро развиваются общие системные проявления, интоксикация, полиорганная недостаточность (продукты патологического катаболизма, панкреатические ферменты и т. д. быстро попадают в кровь). С особенностью лимфооттока связана также быстрое и разнообразное метастазирование рака ПЖ.

Иннервация ПЖ осуществляется парасимпатическими, симпатическими и дофаминергическими волокнами вегетативной нервной системы, причем последние выполняют роль медиаторов, оказывающих влияние на специфические дофаминергические рецепторы в ПЖ и в сосудах брыжейки. Центром вагусной иннервации служит заднее ядро гипоталамуса. В составе блуждающего нерва содержатся афферентные и эфферентные нейроны; нервные волокна

проходят через солнечное сплетение, а затем в сопровождении артерий достигают ПЖ. Эфферентные симпатические нервы, иннервирующие ПЖ, начинаются на уровне V–X грудных сегментов спинного мозга, а затем направляются к нижним грудным и верхним поясничным ганглиям симпатического ствола, откуда уже постганглионарные волокна через солнечное, верхнее брыжеечное и селезеночное нервные сплетения вновь в сопровождении артерий проникают в ПЖ. Аfferентные симпатические волокна направляются от ПЖ через превертебральные нервные сплетения и узлы симпатического ствола к задним корешкам спинного мозга. Интрапанкреатические нервы при ХП в силу целого ряда патогенетических механизмов гипертрофируются, что является причиной усугубления болевого синдрома и сложности его купирования.

3. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Все лабораторные тесты, применяющиеся для диагностики заболеваний ПЖ, разделяют следующим образом:

Выявление повреждения, цитолиза ацинарных клеток (диагноз панкреатита как такового):

- определение содержания (активности) панкреатических ферментов в крови/моче.

Оценка степени тяжести, прогноза панкреатита (развития панкреонекроза, его инфицирования, вероятности осложнений и летального исхода):

- маркеры активности воспаления.

Тесты для определения этиологии панкреатита.

Функциональные тесты:

Внешнесекреторная функция ПЖ:

- определение содержания (активности) панкреатических ферментов или продуктов гидролиза субстратов в соке ПЖ, в дуоденальном содержимом, в кале, моче, выдыхаемом воздухе.

Эндокринная функция ПЖ:

- определение уровня глюкозы, гормонов, панкреатического ПП в крови.

Исследование специфических белков — «онкомаркеров».

Гистологическое, цитологическое, генетическое исследования.

Итак, начнём анализ диагностической ценности различных лабораторных тестов с разбора первой группы те-

стов — тестов для выявления повреждения ацинарных клеток. Так как цитолиз этих клеток наиболее ярко выражен при ОП, то обратимся к алгоритму его диагностики (рис. 1).

Из алгоритма видно, что прежде всего при постановке диагноза ОП наличие повреждения ацинарных клеток следует подтвердить с помощью выявления феномена «уклонения» ферментов в кровь. С этой целью исследуют активность различных ферментов. Наиболее распространённым диагностическим тестом является изучение уровня амилазы крови (мочи). Этот тест технически прост, доступен для рядовых лабораторий, но чувствительность его при ХП неудовлетворительна — не более 30%. Это связано, прежде всего, с кратковременностью гиперамилаземии и амилазурии при атаке ХП. При тяжёлом, прогрессирующем течении ОП или атаке ХП активность амилазы может «истощаться» до нормальных или субнормальных величин. Кроме того, при ХП исходно имеется более или менее выраженный фиброз ПЖ, а значит, уровень панкреатических ферментов, в том числе амилазы, повышается при атаке от исходно сниженного уровня и, в результате, не превышает общепринятой нормы. Следует помнить и о неспецифичности показателя амилазы хотя бы потому, что общая амилаза крови складывается из двух изоферментов — панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) и слюнной изоамилазы (S-изоамилазы) (рис. 2). Определение Р-изоамилазы в крови является несравнимо более информативным тестом при панкреатитах. «Панкреатонеспецифичность» общей амилазы проявляется в повышении при различных заболеваниях: от перфорации язвы до внематочной беременности. Для повышения информативности показателей амилазы крови (мочи) используют различные приёмы: определяют соотношение клиренсов амилазы и креатинина, дебиты уроамилазы, коэффициенты индукции панкреозимина (метод Бенда-Желтвая).

Рис. 1. Алгоритм диагностики и наблюдения за больными ОП
(серым цветом выделены лабораторные тесты)

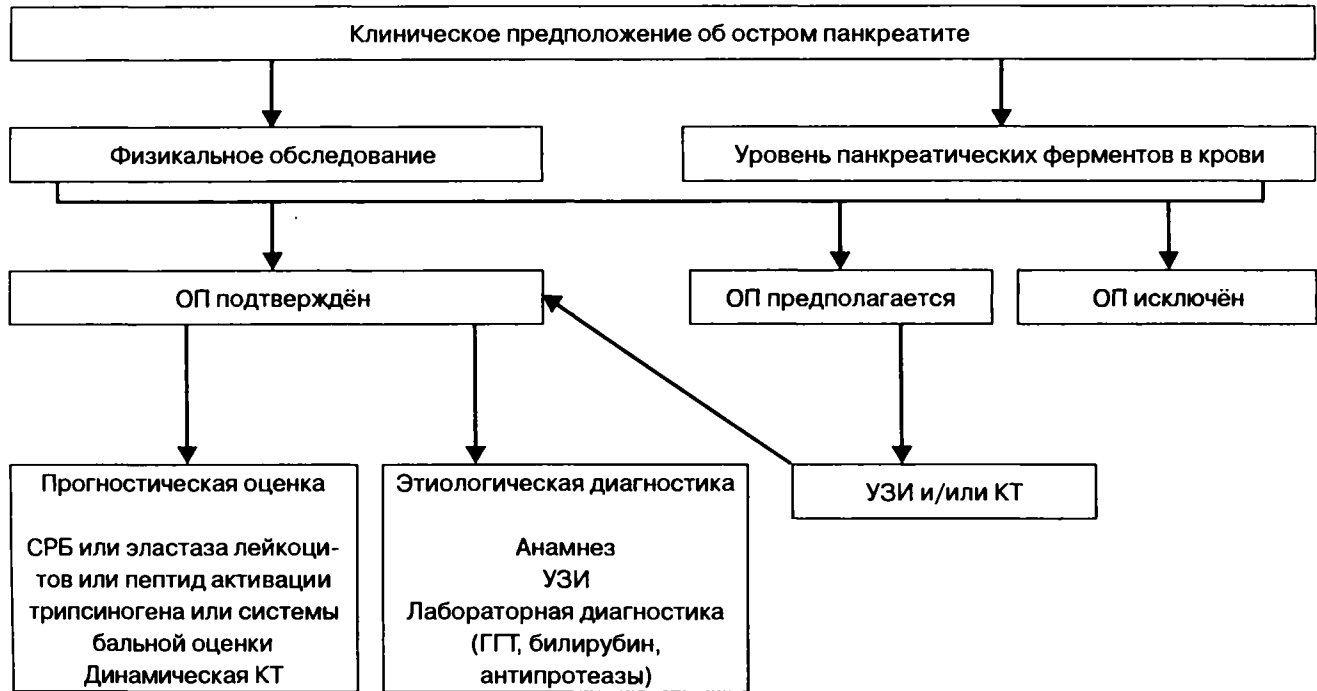
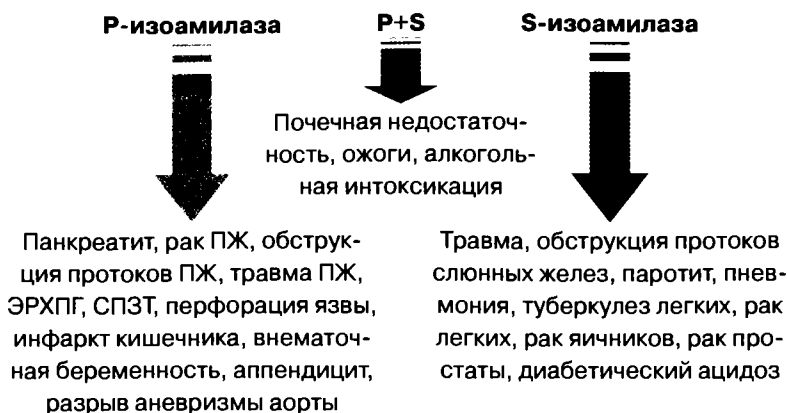


Рис. 2. Диагностическое значение изоферментов α -амилазы при различных заболеваниях



Большое значение в диагностике заболеваний ПЖ придают определению активности трипсина крови, т. к. этот фермент является панкреатоспецифичным, но биохимические методы определения трипсина, основанные на расщеплении различных субстратов, недостоверны. Они отражают не активность трипсина, а суммарную активность протеолитических ферментов серинового типа. Значительно более информативен радиоиммунный метод определения трипсина крови, который, в отличие от многих других тестов, чувствителен и при гипо-, и при гиперферментных панкреатитах. Однако, стоимость соответствующих наборов, сложность и длительность проведения исследования, необходимость специального оборудования являются препятствиями для использования теста на практике. Возможно определение содержания продуктов расщепления фибрина, растворимых фибрин-мономерных комплексов в крови, повышение показателей которых указывает на предшествующий выход панкреатических протеаз в кровь. Более чувствительным в диагностике панкреатитов счита-

ют определение содержания пептида активации трипсиногена в крови и моче.

Противоречивы данные о диагностической ценности определения активности сывороточной липазы при панкреатитах. Ряд авторов считают липазу высокоинформативным показателем, чувствительность которого в отношении гиперферментемических панкреатитов достигает 99–100%. По нашим данным, напротив, технические трудности определения липазы не оправданы, что связано с её неспецифичностью, инертностью при панкреатитах. Например, показатель сывороточной липазы увеличивается не только при панкреатите, но и при раке ПЖ, холецистите, остром гепатите, циррозе печени, перитоните, перфорации, завороте, инфаркте кишечника, шоке, травме головы и живота, применении опиатов, гепарина, почечной недостаточности.

Большое значение в диагностике панкреатитов имеет определение концентрации в крови и моче фосфолипазы А2. Это связано с тем, что фосфолипаза А2 играет большую роль в патогенезе гиперферментемических панкреатитов. Фермент тропен к липидам клеточных мембран, вызывает их повреждение. Поэтому повышение содержания в крови фосфолипазы А2 считают идеальным маркером деструктивных процессов ПЖ.

В диагностике панкреатитов используют изучение активности в крови и других ферментов ПЖ — холестеролэстеразы, эластазы-1, карбоксипептидаз А и В.

При ОП чувствительность определения различных панкреатических ферментов крови зависит от времени, прошедшего от начала заболевания. Так, в первые 48 часов наиболее чувствительным является определение сывороточной эластазы-1 (100%), несколько ниже — липазы (94%), трипсина (89%), Р-изоамилазы (69%). В последующие двое суток показатели составляют соответственно

93%, 78%, 59%, 29%; в период от 96 до 144 часов от начала ОП — 87%, 65%, 55%, 17%; в период от 144 до 240 часов — 75%, 48%, 35%, 14%.

Основными прогностическими тестами (маркерами панкреонекроза) при ОП являются С-реактивный белок (СРБ), эластаза лейкоцитов, ЛДГ, α_2 -макроглобулин, α_2 -антитрипсин (чувствительность при панкреонекрозе соответственно: 86%, 84%, 82%, 72%, 69%).

В последние годы доказано большое значение в любом воспалительном процессе, в том числе в воспалении ПЖ, цитокинов, которые выделяются лейкоцитами и устремляются в очаг воспаления. Провоспалительными цитокинами являются интерлейкины (ИЛ) 1, 6, 8, TNF (тумор-некротизирующий фактор). Их антагонисты, т. е., противовоспалительные медиаторы: ИЛ 10, антагонист рецепторов ИЛ 1 и др. При дисбалансе про- и противовоспалительных медиаторов в сторону первых воспаление, в т.ч. при панкреатите, усиливается. В связи с этим уровень провоспалительных ИЛ в крови широко используют в качестве маркеров воспаления при панкреатитах. Доказано, что через сутки от начала ОП или атаки ХП в крови повышается содержание ИЛ 6, а через 48 часов — ИЛ 8. Параллельно снижается концентрация ИЛ 10 в крови. Предложена гипотеза «второй атаки». Эта «вторая атака» представляет собой повышение уровня провоспалительных цитокинов в крови через 1–2 суток после «первой атаки» — повреждения ПЖ и гиперферментемию. «Вторая атака» имеет своим результатом септические осложнения панкреатита и его системные проявления (изменения со стороны почек, печени, легких и т.д.). Неспецифическим маркером воспаления является также СРБ, содержание которого в крови увеличивается через 72 часа от развития ОП или начала тяжелой атаки ХП. Через 1–3 суток от начала панкреатической атаки повышается уровень фактора активации тром-

боцитов (РАФ), поэтому одним из современных средств лечения панкреатитов является антагонист этого фактора лексипафант. Универсальным маркером инфицирования, в т. ч. инфицирования панкреонекроза при ОП, тяжелой атаке ХП является повышение уровня прокальцитонина в крови при повторных исследованиях более, чем 1,8 нг/мл. Исследования сывороточных маркеров активности воспаления имеют большее значение для оценки тяжести панкреатита, его прогноза, чем для постановки диагноза, т. к. результаты этих тестов неспецифичны.

Для оценки тяжести и прогноза ОП используют также различные балльные системы, например, критерии Ranson, Glasgow, APACHE II и др. Ниже приводим эти критерии.

Критерии Ranson

	<i>Острый панкреатит алкогольный билиарный</i>	
При поступлении в отделение		
возраст	>55	>70
количество лейкоцитов в периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$	>16	>18
Содержание глюкозы в сыворотке крови, мг/дл	>200	>220
Активность ЛДГ в сыворотке крови, U/l	>700	>400
Активность АсАТ в сыворотке крови, U/l	>250	>250
Спустя 48 ч		
Снижение гематокрита	>10%	>10%
Содержание остаточного азота в сыворотке крови, мг/дл	>5	>2
Содержание кальция в сыворотке крови, мг/дл	<8	<8
Артериальное рО ₂ , мм рт. ст.	<60	—
Ацидоз, mEq/l	>4	>5
Секвестрация жидкости, л	>6	>4

Каждый симптом оценивается в один балл.

При итоге 0–2 балла ОП — лёгкий, 3–5 баллов — средней тяжести, 6–11 баллов — тяжёлый. При выявлении у больного трёх и более критериев Glasgow (Imrie) ОП является тяжёлым.

Критерии Glasgow (Imrie)

Возраст > 55 лет

Количество лейкоцитов в периферической крови > $15 \times 10^9/\text{л}$

Артериальное рО₂ < 60 мм рт. ст.

Содержание глюкозы в сыворотке крови > 10 ммоль/л
(в отсутствии диабета)

Содержание мочевины в крови > 16 ммоль/л

Содержание кальция в сыворотке крови < 2 ммоль/л

Содержание белка в сыворотке крови < 32 г/л

Активность ЛДГ в сыворотке крови > 600 мкг/л

Активность трансаминаз (АсАТ, АлАТ)
в сыворотке крови > 100 мкг/л

Более динамична, но требует большого количества сложных исследований система АРАСНЕ II (acute physiology and chronic health evaluation). Эта система включает бальную оценку физиологических показателей (артериального давления, ректальной температуры, сердечного выброса и др.), возраста больного, наличия фоновых хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, почек. Учёт показателей сложен, обычно проводится с помощью компьютерных программ.

С помощью лабораторных тестов можно уточнить этиологию ОП или ХП, если они связаны с: заболеваниями жёлчных путей (билирубин, щелочная фосфатаза), инфекциями (бактерии, простейшие, грибки, паразиты), гиперкальциемией, аутоиммунными заболеваниями. В последние годы возрастает диагностическое значение генетических исследований при подозрении на ХП, в частности изучение мутации гена катионного трипсинагена. Это свя-

зано с тем, что некоторые варианты ХП, которые раньше считали идиопатическими, являются генетически обусловленными.

На рис. 3 представлен алгоритм диагностики ХП. Как видно из этого алгоритма, лабораторные тесты используются при ХП, прежде всего, для оценки функционального состояния ПЖ и выявления её внешнесекреторной недостаточности.

Панкреатические функциональные тесты классифицируют следующим образом:

Зондовые — определение содержания бикарбонатов, ферментов в дуоденальном содержимом:

Прямые — стимуляция непосредственно ацинарных и протоковых клеток ПЖ (секретин-панкреозиминный, секретин-церулеиновый, зуфиллино-кальциевый тесты).

Непрямые — стимуляция выработки секретина и панкреозимина (тест Лунда, солянокисло-масляный тест).

Беззондовые тесты:

Прямые — определение содержания панкреатических ферментов в кале (эластаза-1, химотрипсин и др.).

Непрямые — определение содержания продуктов гидролиза субстратов:

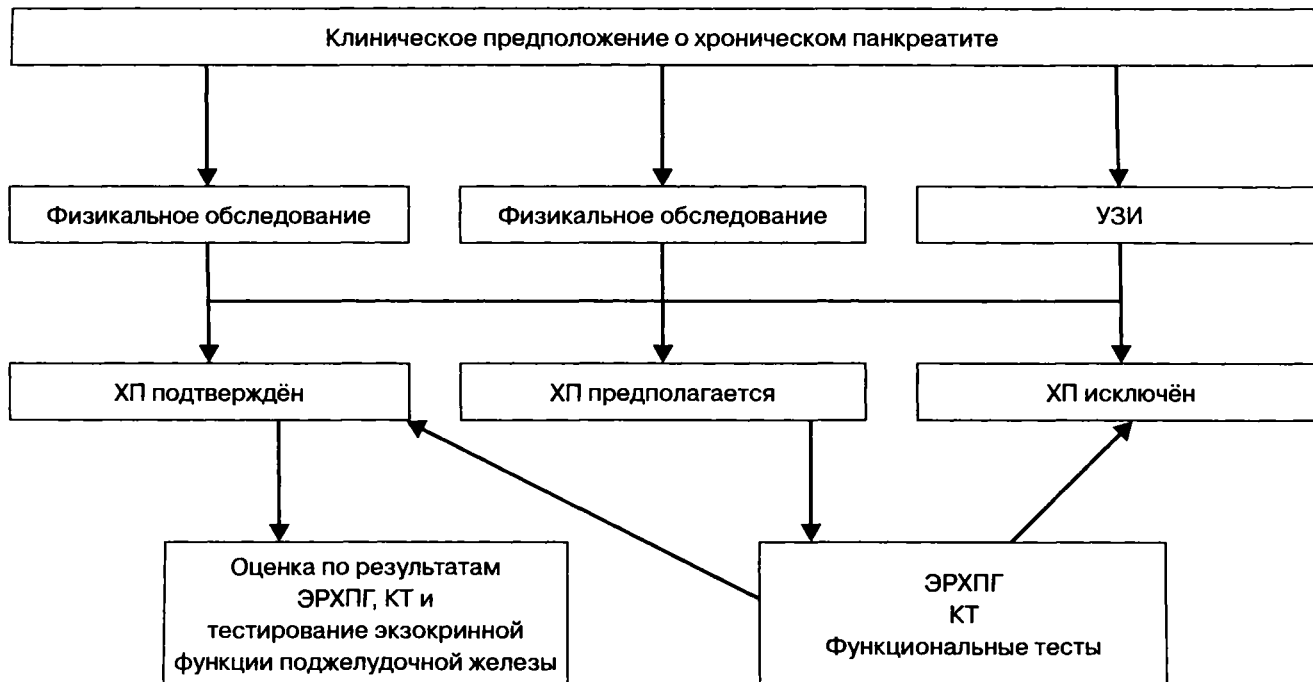
в кале (копроскопия, суточное выделение жира);

в моче (ПАБК-тест, панкреолауриловый тест, тест Шиллинга);

в выдыхаемом воздухе (триглицеридный, протеиновый, амилазный и др.).

При использовании зондовых методов и прямых беззондовых тестов определяют активность самих панкреатических ферментов (при применении зондовых методов определяют активность этих ферментов в дуоденальном содержимом, а при применении беззондовых методов оценивают активность ферментов в кале). Различие между прямыми и непрямыми зондовыми методами состоит

Рис. 3. Алгоритм диагностики и наблюдения за больными хроническим панкреатитом
(серым цветом выделены лабораторные тесты)



в том, что при проведении прямых тестов используют стимуляторы, действующие непосредственно на ацинарные и протоковые клетки ПЖ; при проведении непрямых зондовых тестов также определяют активность панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, но используют «косвенную» стимуляцию. Например, при проведении солянокисло-масляного теста соляная кислота и оливковое масло не действуют непосредственно на протоковые и ацинарные клетки ПЖ, а на дуоденальную слизистую. Соляная кислота стимулирует S-клетки этой слизистой, они вырабатывают секретин, который поступает в кровь и тогда уже стимулирует протоковые клетки к выработке бикарбонатов и жидкой части панкреатического секрета. Оливковое масло стимулирует I-клетки дуоденальной слизистой, они вырабатывают ХК-ПЗ, а он, в свою очередь, стимулирует ацинарные клетки ПЖ к выработке ферментов. Непрямые беззондовые тесты отличаются от всех других тем, что с их помощью оценивают активность не самих ферментов, а содержание продуктов гидролиза субстратов (результат активности ферментов) в кале, моче, выдыхаемом воздухе.

Зондовые методы исследования дуоденального содержимого. При проведении классического секретин-панкреозиминового теста (СПЗТ) больному вначале вводят секретин, стимулирующий увеличение объема секрета ПЖ и продукцию бикарбонатов. Затем вводят ХК-ПЗ, который стимулирует выработку ферментов и вызывает сокращение жёлчного пузыря. Для проведения СПЗТ необходим 2-канальный гастродуоденальный зонд. Из желудочного просвета зонда постоянно аспирируют содержимое, чтобы оно не проникало в ДПК и не вызывало дополнительной стимуляции панкреатической секреции на фоне введения секретина и панкреозимина. Получаемое из дуоденального просвета зонда содержимое исследуют (оценивают объём, уровень бикарбонатов, ферментов и т. д.).

СПЗТ считают «золотым стандартом» в диагностике патологии ПЖ. До сих пор это положение является аксиомой панкреатологии. И это абсолютно понятно: ведь что может быть лучше определения активности ферментов ПЖ непосредственно в ДПК — сразу же после их продукции ПЖ и экскреции! Но, безусловно, и прямые зондовые тесты нельзя идеализировать — они имеют определённые недостатки. В табл. 3 представлена клиническая оценка прямых зондовых функциональных тестов. Два из недостатков, указанных в табл. 3 (в ряде случаев необходимость рентген-контроля положения оливы и возможность инфицирования *Helicobacter pylori*) устранимы при наличии опытной сестры в зондовом кабинете и одноразовых зондов или при надёжной их стерилизации (эти проблемы в нашей клинике решены — опытная сестра у нас есть, а зонды мы используем преимущественно одноразовые или же используем стерилизацию строго по правилам). Что касается опасности провокации ухудшения при введении стимуляторов панкреатической секреции, то это действительно возможно, особенно при обструктивном ХП. Для уменьшения этой опасности мы проводим зондирование только после купирования обострения, чёткого уменьшения выраженности болевого синдрома, то есть перед выпиской пациента из клиники, а иногда и после неё.

В табл. 3 указано, что СПЗТ позволяет отличить первичную недостаточность функции ПЖ от вторичной. Действительно, это так. Если имеет место первичная панкреатическая недостаточность, то ПЖ просто «выдаёт» меньшую активность ферментов и бикарбонатов, меньший объём секрета в дуоденальный просвет, так как поражена её паренхима и железа «сдает позиции» (например, при ХП, муковисцидозе). При вторичной панкреатической недостаточности количество ферментов ПЖ в дуоденальном просвете при поведении СПЗТ окажется нормальным, так как при такой панкреатической недостаточности ферменты синтезируют-

ся в достаточном количестве, но недостаточно активируются (например, при холестазах из-за недостаточного количества жёлчных кислот, активирующих липазу в дуоденальном просвете). Для интерпретации результатов зондового исследования выделяют патологические типы секреции ПЖ:

I. Гипосекреторный тип — снижение продукции ферментов, бикарбонатов при нормальном объёме секрета. Этот тип характерен для диффузного фиброза ПЖ, т. е. для гипоферментных панкреатитов (см. ниже), муковисцидоза, реже определяется при раке ПЖ.

II. Гиперсекреторный тип — нормальные или повышенные объём секрета и дебит бикарбонатов, увеличение активности ферментов. Характерен для начальных, неглубоких воспалительных процессов в ПЖ без признаков атрофии ацинарных клеток и выраженного фиброза. Наблюдается в начальных стадиях ХП, при недлительной и незначительной задержке оттока секрета ПЖ (при язвенной болезни ДПК, кратковременном спазме сфинктера Одди и т. д.).

III. Обтурационный тип делят на 2 подтипа:

нижний блок — снижение объёма секрета при нормальной концентрации бикарбонатов и ферментов, что приводит к снижению их дебита. Характерен для обструктивных панкреатитов (папиллиты, закупорка камнем протока и др.);

верхний блок — снижение объёма секрета, повышение концентрации ферментов (но их дебит всё же снижен), нормальное содержание бикарбонатов. Такой вариант свидетельствует об отёке ПЖ и характерен для гиперферментных панкреатитов.

IV. Дуктулярный — снижение объёма секрета, нормальная продукция ферментов, резкое повышение концентрации бикарбонатов (воспаление протоков с нарушением реабсорбции бикарбонатов).

Ещё одно огромное преимущество прямых зондовых тестов состоит в том, что в получаемом дуоденальном содержимом можно определять все панкреатические ферменты — были бы соответствующие реактивы. Можно определять и содержание электролитов, и физико-химические свойства дуоденального содержимого. Но особенно важно определять показатели липазы, так как снижение продукции именно этого фермента ответственно, в первую очередь, за мальдигестию и вообще за проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ. По липазе оценивается и «мощность» ФП для заместительной терапии. Безусловным лидером в этом отношении является Креон., который содержит 10 000 FIP липазы в капсуле (Креон 10 000) или 25 000 FIP липазы в капсуле (Креон 25 000).

Таблица 3

**Клиническая оценка диагностического значения
прямых зондовых тестов
определения функционального состояния ПЖ**

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none">• высокие чувствительность и специфичность даже при лёгкой панкреатической недостаточности• результаты не зависят от функции почек, органов дыхания и т. д.• оценка одновременно объёма секрета, дебит-часа бикарбонатов и ферментов (возможно определение типа секреции, подбор ФП по принципу компенсации)• позволяют отличить первичную недостаточность ПЖ от вторичной• возможна комбинация с ультразвуковым исследованием (УЗИ) (секретинный протоковый тест)• высокая корреляция со структурными изменениями ПЖ	<ul style="list-style-type: none">• обременительны для больного• затрата времени (1–1,5 ч)• необходимость двухканального зонда• необходимость стандартизации результатов• при отсутствии опыта необходим рентген-контроль• при отсутствии одноразовых зондов — опасность инфицирования Нр и др.• опасность провокации ухудшения при введении стимуляторов секреции ПЖ

Непрямые зондовые тесты. Классическим непрямым зондовым тестом для исследования внешнесекреторной функции ПЖ является тест Лунда со стандартной пищевой нагрузкой. Больному натошак вводят обычный одноканальный дуоденальный зонд, после чего через него вводят стандартный завтрак (смесь из 18 г оливкового масла, 15 г сухого молока, 40 г глюкозы, 15 мл клубничного сиропа, 30 мл тёплой воды). Затем собирают четыре 30-минутные порции дуоденального содержимого, определяя в них дебит ферментов. Но тест Лунда информативен лишь при тяжёлой экзокринной недостаточности ПЖ. Кроме того, тест Лунда имеет низкие чувствительность и специфичность, его результаты зависят от состояния дуоденальной слизистой и продукции ею секретина, ХК-ПЗ, выполнение теста занимает длительное время (2 часа). Обременительным для медперсонала является подготовка специального «завтрака».

Беззондовые методы представлены фекальными, дыхательными тестами, а также определением продуктов расщепления субстратов в моче. Из фекальных тестов наиболее распространена традиционная копроскопия (непрямой беззондовый тест), при которой у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ определяются классические симптомы: стеато-, амило-, креато-, лиентерея. Однако, эти признаки появляются только при тяжёлой экзокринной недостаточности, когда функционируют не более 10% ацинарных клеток. Для повышения информативности копрологического исследования предлагают изучать липидограмму кала, в частности, определять в нем содержание триглицеридов.

Диагностическая чувствительность и специфичность теста определения эластазы-1 в кале (прямой беззондовый тест) выше, чем при определении активности других панкреатических ферментов, например, химотрипсина.

Эластаза-1 обладает высокой стабильностью во время интестинального пассажа. На определение эластазы-1 не влияет одновременный приём препаратов панкреатических ферментов. Кроме того, корреляция активности эластазы-1 в фекалиях с активностью дуоденальных энзимов более тесная, чем с активностью химотрипсина фекалий. Поэтому определение эластазы-1 в кале называют «золотым стандартом» в диагностике экзокринной недостаточности ПЖ. Важно, что показатели фекальной эластазы реально взаимосвязаны с тяжестью течения и скоростью прогрессирования ХП. В связи с тем, что в последние годы определение фекальной панкреатической эластазы-1 стало возможным в Украине, разберем подробнее диагностические возможности этого теста (табл. 4). Достоинства исследования фекальной эластазы значительно важнее негативных штрихов. Но последнее нужно знать практическому врачу, т. к. в противном случае диагностика ХП будет проводиться только по патологическим результатам исследования фекальной эластазы, т. е., при абсолютизации этого теста. В этой ситуации более половины больных легкими формами ХП останутся без правильного диагноза. А ведь именно эта категория больных перспективна в отношении эффективности лечения. Эластазный тест не выявляет патологии у 44,1% всех больных ХП. Тенденция к абсолютизации эластазного теста, например, проявилась в исследовании В. Гдаль с соавт. (2001), которые только у трех из 69 больных с сочетанием ХП и сахарного диабета нашли нормальные показатели фекальной эластазы-1 (т. е., чувствительность составила 95,2%). Такие результаты возможны только при тяжелой панкреатической недостаточности, а авторы работы утверждают, что обследовали больных с различной тяжестью ХП. Недостаточное понимание того, что при легком ХП показатели эластазы-1

кала нередко нормальны, привели к «выпадению» таких больных из исследования.

Интересно, что отсутствует взаимосвязь между уровнем эластазы кала и наличием, выраженностью стеатотипии и креатореи. Т. е., эластазный тест и копрограмма являются взаимно дополняющими, а не взаимно исключающими методами, т. к. отражают разные стороны процесса переваривания пищи.

Как и копроскопия, другие непрямые беззондовые методы основаны на том, что принимаемый больным субстрат расщепляется в просвете кишки панкреатическими ферментами, и один из остатков экскретируется с мочой или выделяется с выдыхаемым воздухом. По величине этой экскреции и судят о состоянии экзокринной функции ПЖ. Чаще в клинической практике в качестве субстратов используют бензоилтирозилпарааминобензойную кислоту (ПАБК-тест) и флюоресцеина дилаурат (панкреолауриловый тест) с определением содержания продуктов их гидролиза в моче. Ещё одним вариантом такого теста является двойной тест Шиллинга.

Перспективными являются дыхательные тесты, основанные на том, что принимаемый больным субстрат, меченый радиоактивной меткой, расщепляется под действием панкреатических ферментов. Метаболит определяется в выдыхаемом воздухе. Например, холестерил^[13C]октаноат расщепляется холестеролэстеразой, ¹³C-меченый кукурузный крахмал — амилазой, ¹⁴CO₂-триолеин — липазой и т. д. Подробнее о методике проведения и оценке результатов дыхательных тестов можно прочитать в статье В. Г. Передерия с соавт.

Клиническая оценка непрямых беззондовых функциональных тестов (дыхательных тестов, ПАБК-теста, панкреолаурилового теста представлена в табл. 5).

Диагностическое значение определения панкреатической фекальной эластазы-1 при ХП

Положительные качества теста	Против абсолютизации результатов
<ul style="list-style-type: none"> • высокая чувствительность при умеренной и тяжелой панкреатической недостаточности (88–100%) • корреляция с результатами СПЗТ, особенно при умеренной и тяжелой недостаточности ПЖ • неинвазивность, простота исследования • незначительная инактивация при транзите по пищеварительному тракту из-за отсутствия влияния на эластазу других пищеварительных ферментов • отсутствие необходимости отмены ФП перед исследованием, т. к. диагностические наборы содержат антитела только к человеческой, а не животной эластазе • связь с частотой обострений ХП, интенсивностью боли • несущественные колебания показателей у одного больного в течение длительного промежутка времени — высокая воспроизводимость результата • возможность хранения проб в течение недели при комнатной температуре 	<ul style="list-style-type: none"> • ложноположительные результаты при диарее из-за «разведения» кала (для устранения этого недостатка следует применять лиофилизацию кала) • невозможность отличить первичную (заболевание ПЖ) и вторичную (вследствие патологии тонкой кишки) панкреатическую недостаточность и вследствие этого: недостаточная специфичность для заболеваний ПЖ и, конкретно, для ХП • низкая чувствительность при легкой недостаточности ПЖ (40–63%) • отсутствие четкой зависимости результатов от тяжести структурных изменений ПЖ • высокая стоимость • нечеткость оценки результатов заместительной терапии ферментной недостаточности • интегральная оценка недостаточности ПЖ, а не снижения продукции конкретных ферментов

**Клиническая оценка
непрямых беззондовых функциональных тестов**

Преимущества	Недостатки
<ul style="list-style-type: none"> • простота и быстрота выполнения • неинвазивность • унификация выполнения, норм (высокая воспроизводимость результатов) 	<ul style="list-style-type: none"> • высокая стоимость (триглицеридный тест) • работа с изотопами (¹⁴C) • невозможность отличить первичную от вторичной недостаточности ПЖ • каждый тест даёт оценку степени активности только одного типа ферментов (протеолиз, липолиз и др.), т. е. для полного представления о функции ПЖ необходимо проводить несколько различных тестов • чувствительность и специфичность ниже, чем у зондовых тестов • результаты зависят от состояния почек, органов дыхания и др. • необходимость отмены ФП

Диагностическая ценность неинвазивных тестов всегда ниже, чем информативность зондовых исследований. При проведении прямых беззондовых тестов панкреатические ферменты определяют не в дуоденальном содержимом, а, например, в кале. Безусловно, при транзите по пищеварительному тракту ферменты «расходятся» (иначе зачем же они производятся?), с ними происходит ряд превращений. А в кале мы определяем то, что после всего этого сохранилось от активности фермента. При использовании непрямых беззондовых методов субстрат после расщепления ферментами ПЖ проходит метаболизм в печени, почках, энтероцитах, лёгких и т. д. То есть количество выделяющегося метаболита субстрата зависит не только от функционального состояния ПЖ, но и от состояния других органов. Отсюда — снижение информативности и, главное, специфичности. Более высокая информативность зондовых тестов подтверждена многочисленными исследовани-

ями. Приведу результаты лишь одного из последних таких исследований, соответствующих уровню А доказательной медицины. Это мета-анализ, результаты которого опубликованы в одном из гастроэнтерологических журналов Германии. Информативность беззондовых методов сравнивали с данными СПЗТ, так как, как уже было указано выше, он считается «золотым стандартом» оценки функционального состояния ПЖ. Было показано, что чувствительность определения химотрипсина кала при лёгкой внешнесекреторной недостаточности ПЖ составляет 54%, при умеренной — 53%, при тяжёлой — 89%. Специфичность этого исследования при панкреатической недостаточности составила 74%. Чувствительность ПАБК-теста при лёгкой недостаточности ПЖ составила 49%, при умеренной — 64%, при тяжёлой — 72%; специфичность — 83%. При оценке панкреолаурилового теста выяснилось, что его чувствительность при лёгкой панкреатической недостаточности не превышает 63%, при умеренной — 76% и при тяжёлой — 94%; специфичность — 85%. Чувствительность определения фекальной панкреатической эластазы-1 при лёгкой панкреатической недостаточности составила 54%, при умеренной — 75%, при тяжёлой — 95%; специфичность — 79%. Было сделано заключение, что ни один из неинвазивных тестов не является достаточно чувствительным для достоверной диагностики лёгкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Для выбора теста, оценивающего функциональное состояние ПЖ, следует учитывать данные на рис. 4 и 5, дополняющих друг друга. Понятно, что при меньшем объеме поражения и большем объеме сохранной паренхимы ПЖ необходимо использовать более чувствительные тесты. Например, при подозрении на ХП, но отсутствии структурных изменений ПЖ функциональную недостаточность органа можно выявить только с помощью прямого (зондового) ис-

Рис. 4. Чувствительность функциональных тестов в зависимости от объёма поражения паренхимы ПЖ

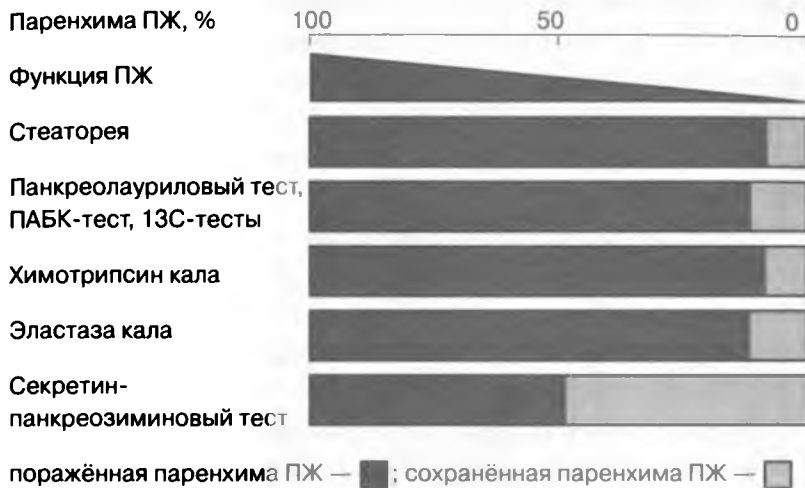
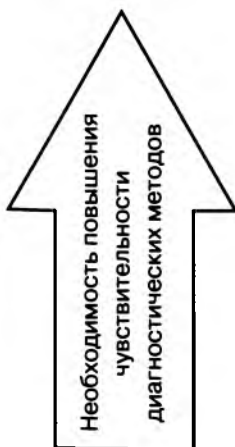


Рис. 5. Требования к чувствительности функциональных тестов при ХП в зависимости от цели исследования



- Диагноз хронического панкреатита у больных с нормальными результатами визуализации ПЖ
- Скрининг хронического панкреатита
- Контроль течения хронического панкреатита
- Выявление внешнесекреторной недостаточности ПЖ
- Показания к заместительной терапии или контроль её эффективности

следования, т. к. оно наиболее чувствительно (рис. 4), реагирует раньше на снижение функциональной активности ПЖ. В то же время, тяжелую панкреатическую недостаточность можно выявить и без зондирования — определением фекальной эластазы-1, а в ряде случаев даже при рутинной копроскопии (рис. 4, 5).

Выбору функционального теста поможет также алгоритм, представленный на рис. 6.

Подводя итог анализу клинического значения панкреатических функциональных тестов, обозначим ситуации, когда нужны эти тесты — для ответа на вопросы:

Является ли симптом результатом недостаточности ПЖ (ХП или другие причины)?

Недостаточность ПЖ — первичная (исход ХП) или вторичная (гастрогенная, гепатогенная, энтерогенная, сосудистая)?

Нужна ли пациенту заместительная терапия?

Для оценки эндокринной функции ПЖ применяют следующие тесты:

Статические тесты:

уровень глюкозы в крови;

уровень инсулина, С-пептида, панкреатического ПП, глюкагона в крови;

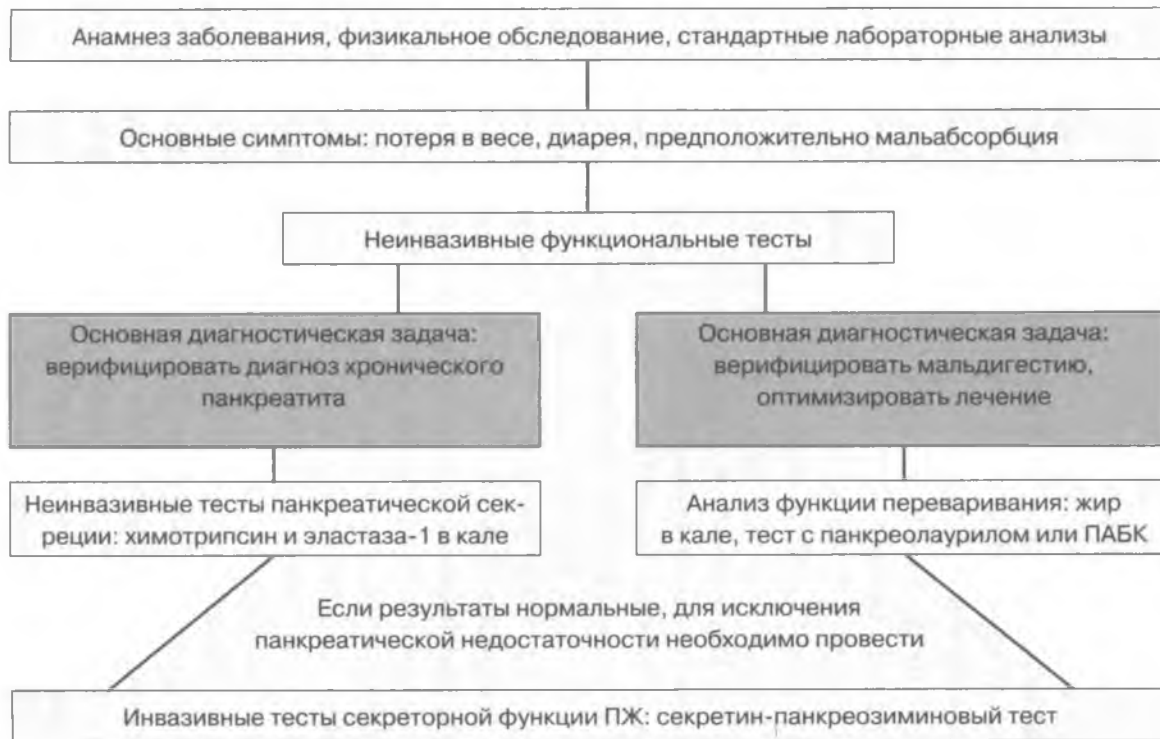
Динамические тесты:

определение в крови глюкозы и гормонов ПЖ до и в динамике после нагрузки (глюкозой, аргинином, секретинном и др.).

Наиболее специфичен для ХП аргининовый тест — определение уровня глюкагона в крови после инфузии аргинина — нарушения только при панкреатогенном, но не первичном диабете.

Для повышения информативности показателей уровня ферментов в крови, моче, дуоденальном содержимом и для упрощения выбора тактики лечения мы предлагаем

Рис. 6. Дифференцированное использование функциональных тестов



выделять функциональные синдромы с учётом состояния и внешне-, и внутрисекреторной функции ПЖ (табл. 6).

Кроме того выделение этих синдромов необходимо для определения патогенетически-функционального варианта панкреатита. Для определения патогенетически-функционального варианта ХП необходимо учитывать следующее. При повреждении ацинарных клеток находящиеся в них ферменты попадают в интерстициальную жидкость, затем в лимфу, кровь, а позднее появляются в моче. Панкреатические ферменты проникают в кровь также из секреторных ходов и протоков ПЖ. Кроме того, происходит всасывание ферментов в проксимальных отделах тонкой кишки. Т. е. повышение уровня панкреатических ферментов в крови и моче может быть связано с деструкцией ацинарных клеток (аутолиз при ОП, атаке ХП, травмы, кисты ПЖ, распад опухоли и т. д.) или с повышением внутрипротокового давления (обструктивный панкреатит, препятствие оттоку секрета опухолью, камнем и т. д.). Такие заболевания ПЖ называют гиперферментемическими, т. к. они сопровождаются феноменом «уклонения» ферментов в кровь. Этот термин основан на том, что при росте активности ферментов в крови (моче), они, как правило, в меньшем количестве попадают в ДПК, т. е. «уклоняются» от обычного пути экскреции. Иногда вместо термина «гиперферментемический» применяют упрощённый, хотя и не являющийся, строго говоря, правильным, термин «гиперферментный» панкреатит. При муковисцидозе, больших опухолях, кистах ПЖ, поздних стадиях ХП, когда деструкция паренхимы минимальна, но доминирует уменьшение количества или атрофия ацинарной ткани, наступает декомпенсация экзокринной функции органа, и она снижается — уменьшаются продукция ферментов и их содержание в крови и дуоденальном содержимом. Такие заболевания называют гипоферментными.

Таблица 6

**Основные функциональные синдромы
при заболеваниях ПЖ**

Функциональный синдром	Уровень ферментов крови, мочи	Дебит ферментов в ДПК	Тип секреции ПЖ (по результатам прямых зондовых тестов)	Инсулин крови	Нозологические единицы
гипо-функция ПЖ	↓	↓	гипосекреторный	стойко ↓	поздние стадии ХП, кистозный фиброз ПЖ, реже — рак ПЖ
«уклонение» ферментов в кровь	↑	↓	обтурационный	норма или переходящее ↓	ОП, выраженное обострение ХП, реже рак ПЖ
«раздражённая» ПЖ	норма или незначительно ↑	↑	гиперсекреторный	норма или ↑	начальные стадии ХП

Для решения вопроса является ли панкреатит у конкретного больного гиперферментемическим или гипоферментным, необходимо пользоваться табл. 6.

В конце концов, именно понимание того, гиперферментемический или гипоферментный панкреатит у больного, определяет выбор лечебной тактики. Следует отметить, что мы исходим из того, что панкреатит — единое заболевание, которое лишь имеет две фазы в своём течении: ОП, обострение ХП (гиперферментемическая фаза), а затем поздние стадии ХП (гипоферментная фаза). Именно такой подход принят в мировой литературе.

Nota bene! Для выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ можно (но малоинформативно) исследовать уровень панкреоспецифических ферментов в крови (иммунореактивный трипсин, Р-изоамилаза и др.), но для

данной цели эти показатели имеют низкую чувствительность при высокой специфичности. Определение активности панкреатических ферментов в крови необходимо для выявления «уклонения» ферментов в кровь, т. е. для диагностики ОП (атаки ХП), но не для оценки внешнесекреторной недостаточности ПЖ. И наоборот — функциональные тесты (дебит-час ферментов ПЖ в ДПК и др.) показаны для диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ХП, муковисцидоз, рак ПЖ и т. д.), но не для выявления «уклонения» ферментов в кровь. К сожалению, эти каноны панкреатологии иногда не учитывают. Например, если всё же определять уровень иммунореактивного трипсина в крови для выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ, то мы получим снижение показателя лишь при очень тяжёлой панкреатической недостаточности. То есть чувствительность теста будет низкой. Дело в том, что врачу нужно знать место каждого исследования. А место определения иммунореактивного трипсина — для выявления и оценки выраженности феномена «уклонения» ферментов в кровь. При этом трипсин показывает высочайшую чувствительность и специфичность. То же самое следует сказать о других панкреатоспецифических ферментах, например, о Р-изоамилазе. Более очевидно обратное — наверное, никому не придёт в голову определять дебит-час панкреатических ферментов в дуоденальном просвете для оценки «уклонения» ферментов в кровь. Эти методы, конечно же, помогут только в диагностике внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Короче говоря, если нужно выявить «уклонение» ферментов в кровь — определяйте активность ферментов в крови, а не в дуоденальном содержимом (лучше панкреатоспецифических ферментов); если нужно выявить внешнесекреторную недостаточность ПЖ — определяйте активность ферментов в дуоденальном содержимом.

В диагностике заболеваний ПЖ применяют также исследование содержания специфических белков в крови и в секрете ПЖ. Литостатин — белок панкреатических камней — его уровень понижен в соке ПЖ при кальфицирующем панкреатите. Содержание лактоферрина увеличено в соке ПЖ при ХП, но не при раке ПЖ.

Большое значение в диагностике рака ПЖ и в дифференциальной диагностике рака ПЖ и ХП имеет исследование содержания опухоль-ассоциированных белков — «онкомаркеров» в крови. Чувствительность определения СА 19-9 (карбоантигена 19-9) при раке ПЖ составляет 86%, а специфичность — 87%. Его средний уровень при раке ПЖ — 228 U/ml (6,9–70000 U/ml). У 13% больных ХП также возможно увеличение показателя, но не более 120 U/ml (норма до 37 U/ml). Результаты исследования коррелируют со стадией, резектабельностью рака ПЖ, продолжительностью жизни после операции и метастазированием.

СЕА (раково-эмбриональный антиген) — чувствительность при раке ПЖ 64%, специфичность 33%. При ХП возможно увеличение показателя, но не более 10 нг/мл (норма до 5 нг/мл).

При раке ПЖ выявляют мутации генов p53 и K-ras в панкреатическом секрете.

4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Простейшими методами, которые может использовать врач уже в санпропускнике, являются рентген-исследование и УЗИ. При ОП обзорная рентгенография органов брюшной полости может выявить локальное вздутие поперечно-ободочной кишки (симптом Гобие) или при деструктивных формах — пневматоз петель тонкой и толстой кишки. Обзорный снимок брюшной полости и при ОП, и при ХП может обнаружить камни в жёлчном пузыре, а при последнем — кальцинаты в проекции ПЖ (рис. 7). Рентген-исследование органов грудной клетки иногда указывает на левосторонний (реже двусторонний) экссудативный плеврит или дисковидный ателектаз нижней доли левого лёгкого, ограничение подвижности диафрагмы.

Рис. 7. Хронический кальцифицирующий панкреатит у больного с гиперпаратиреозом. При обзорной рентгенографии брюшной полости выявлены мелкие кальцификаты паренхимы ПЖ (по А. Forbes et al., 2005).



Более информативно рентген-исследование с контрастированием желудка и ДПК бариевой взвесью. Диагностическое значение метода повышается, если его выполняют на фоне медикаментозной гипотонии. Характерна развёрнутость петли ДПК, симптом кулис (двойной внутренний контур ДПК из-за оттеснения увеличенной головкой ПЖ бария), симптом Фростберга (внутренний контур ДПК напоминает букву ϵ из-за вдавления выше и ниже фатерова соска). Редко определяются дуоденостеноз, рефлюкс бария в общий жёлчный или вирсунгов протоки. Следует отметить, что все эти рентгенологические симптомы указывают на увеличение головки ПЖ, не давая возможности точно выяснить его происхождение (отёк, киста, опухоль ПЖ, псевдотуморозный панкреатит).

Существенную информацию можно получить при контрастном исследовании жёлчного пузыря и жёлчных протоков, которые обнаруживают желчно-каменную болезнь (ЖКБ), расширение или стеноз общего жёлчного протока.

Наиболее доступным методом диагностики в панкреатологии, распространённым в клинической практике, является УЗИ ПЖ. По данным различных авторов, чувствительность традиционного УЗИ при заболеваниях ПЖ составляет 37–94%, а специфичность — 48–100%.

Традиционное УЗИ ПЖ выявляет следующие характерные для панкреатитов признаки: изменение формы, контуров, размеров, эхогенности, внутренней структуры, протоковой системы ПЖ, сдавление или деформацию сосудов, расположенных в зоне органа, выявление кист и псевдокист органа. Выявление и интерпретация этих симптомов затруднены забрюшинным расположением ПЖ, метеоризмом, который часто сопутствует панкреатиту, нередко избыточным развитием подкожно-жировой и парапанкреатической клетчатки, неспецифичностью эхографической картины. Особенно плохо визуализируется хвост ПЖ.

Форма ПЖ при панкреатитах изменяется редко, за исключением псевдотуморозных форм ХП, когда после предшествующего панкреонекроза происходит непропорциональное увеличение головки органа по сравнению с его телом и хвостом.

При оценке контуров ПЖ необходимо учитывать, что в начальной стадии ХП и даже ОП контуры остаются чёткими, ровными, хорошо отграничивают орган от окружающих тканей. В то же время у 10–20% здоровых людей контур ПЖ имеет зернистый вид. Чаще при панкреатитах контуры ПЖ нечёткие, неровные (волнистые, зубчатые), что связано с инфильтрацией окружающей клетчатки, с неравномерностью замещения железистой ткани фиброзными участками, особенно в поверхностных отделах. Выраженность изменений контуров ПЖ зависит от степени развития парапанкреатической клетчатки. Вышеперечисленные изменения при слабо или умеренно выраженной клетчатке выявляются отчётливо, а при избыточной — менее чётко. Это связано с различными соотношениями экстенсивности ткани ПЖ и окружающих тканей.

Увеличение размеров ПЖ при ХП выявляется нечасто, т. к. инфильтрация и отёк ткани происходят на фоне атрофии и склерозирования паренхимы, в отличие от ОП, при котором ПЖ увеличивается у 90% больных. В этом отношении при ХП более информативным является динамическое наблюдение со сравнением ультразвуковой картины в ремиссии и обострении ХП. Имеющийся в литературе разброс данных даже о нормальных размерах ПЖ связан с тем, что у молодых людей размеры ПЖ больше, чем у пожилых, т. к. с возрастом постепенно происходит её атрофия. При значительном увеличении ПЖ следует думать об опухоли. В поздних стадиях ХП при прогрессировании атрофии ацинусов и фиброза иногда выявляют уменьшенные размеры ПЖ.

Особенно выражен субъективизм ультразвуковой диагностики панкреатитов при оценке эхогенности ПЖ, причём для ОП характерно снижение эхогенности из-за отека и инфильтрации органа, а для ХП — повышение эхогенности из-за фиброза. При оценке эхогенности ПЖ необходимо учитывать возраст и степень питания больного. Эхогенность ПЖ у молодых ниже, чем у пожилых, т. к. с возрастом происходит фибротизация органа. Т. е. повышенная эхогенность ПЖ у пожилого пациента не может являться признаком панкреатита, если нет других симптомов заболевания. И напротив, нормальная эхогенность ПЖ не исключает начальной стадии ХП. Избыточное развитие парапанкреатической клетчатки и жировая дистрофия ПЖ также повышают эхогенность при УЗИ.

Обострение ХП, при котором воспалительные явления происходят на фоне фиброза, не сопровождается чётким снижением эхогенности ПЖ, т. е. по ультразвуковой картине без её сопоставления с клинико-биохимическими проявлениями в ряде случаев сложно отличить обострение заболевания от его ремиссии.

При ОП, когда инфильтрация и отёк ПЖ происходят без предшествующего фиброза, эхогенность понижена практически у всех больных, нередко при панкреонекрозе определяются полости (очаги панкреонекроза, формирующиеся псевдокисты). Т. е. в этом отношении интерпретация эхографии при ХП сложнее, чем при ОП.

Существенно, что при панкреатитах эхогенность ПЖ изменяется диффузно, а при опухолях — очагово. Важным эхографическим симптомом ХП считают неоднородность структуры ПЖ. Причём, в начальных стадиях заболевания орган может быть однородным, а затем разнообразие эхоструктуры становится всё более выраженным. Это является отражением чередования участков фиброза, отёка и нормальной паренхимы. При кальцифицирующем панкреатите

неоднородность паренхимы ещё более усиливается за счёт участков её кальцификации. Очаговая неоднородность ткани ПЖ указывает на опухоль.

Расширение панкреатического протока также является характерным признаком ХП. Это расширение может быть неравномерным и является отражением обструкции протоковой системы ПЖ. Однако, по ультразвуковой картине невозможно выяснить, явилась ли обструкция причиной развития ХП, или вследствие ХП на месте больших участков панкреонекроза и по мере фиброзирования сформировались рубцовые структуры протока. Внутренний контур дилатированной части протока может быть неровным, зазубренным. Расширение протока ПЖ является основанием для дифференциальной диагностики ХП и рака ПЖ.

К дополнительным ультразвуковым симптомам ХП и опухолей ПЖ относят сдавливание или деформацию нижней полой, воротной, селезёночной вен. Эти явления объясняют увеличением ПЖ и фиброзом забрюшинной парапанкреатической клетчатки. Особенно чётко такие изменения определяются с помощью цветовой доплерографии, которая существенно повышает информативность УЗИ при ХП. Цветное доплеровское исследование, по данным литературы, помогает в дифференциальной диагностике между ХП и раком ПЖ, т. к. для них характерны различные изменения васкуляризации, структуры сосудистого рисунка ПЖ, извращение характеристик спектра кровотока и т. д. Допплерография, являясь неинвазивным и необременительным методом диагностики, в настоящее время применяется значительно чаще ангиографии.

Редко выявляют при ХП, а чаще при опухолях ПЖ, сдавление не только крупных сосудов, но и соседних органов, что проявляется билиарной гипертензией (расширенные холедох и вирсунгов проток создают симптом «двустволки»); описаны случаи ультразвуковой визуализации

сдавления пилорического канала желудка и просвета ДПК. При сдавлении селезёночной вены увеличивается селезёнка, а при сдавлении портальной вены УЗИ выявляет выпот в брюшной полости. При выявлении ультразвуковых симптомов сдавления соседних с ПЖ органов проводят эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) для исключения опухолевого процесса. Признаком ХП является также наличие ретенционных кист и псевдокист в паренхиме ПЖ. Редко УЗИ позволяет уточнить этиологию панкреатита. Так, сонографически можно предположить паразитарный генез заболевания при аскаридозе.

Вышеперечисленные сонографические симптомы неспецифичны. Интерпретация акустических изменений ПЖ не всегда бывает объективной и убедительной, поскольку не все врачи, проводящие УЗИ, принимают во внимание особенности эхографической картины с учётом возраста, степени питания пациента, сопутствующих заболеваний, клинико-биохимических проявлений. В результате не всегда удаётся правильно трактовать и дифференцировать сонографические изменения со стороны ПЖ у больных ХП и другими заболеваниями ПЖ.

Для усовершенствования ультразвуковой диагностики панкреатитов рядом исследователей применяется сонографический секретинный тест. Принцип теста состоит в контроле ширины вирсунгова протока до и после введения секретина в дозе 1 ед./кг. Секретин стимулирует гидрокинетическую функцию ПЖ, т. е. увеличивает объём её секрета. В связи с этим у здоровых после введения секретина диаметр главного панкреатического протока расширяется на 75–80% от исходного (от 2–3 мм до 3,5–5 мм), а интерпретация результатов теста у больных состоит в том, что менее значительное расширение протока трактуют как снижение гидрокинетической функции ПЖ, что характер-

но для поздних стадий ХП. Более существенное, чем у здоровых, расширение вирсунгова протока свидетельствует об обструкции протоковой системы ПЖ.

Высокоинформативным методом ультразвуковой диагностики заболеваний ПЖ является эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), при которой сканирование проводится не через брюшную стенку, а через стенку желудка и ДПК. Такое приближение датчика к ПЖ позволяет детально изучить структуру ткани органа, состояние протоковой системы, провести дифференциальную диагностику панкреатита с раком ПЖ, оценить размеры парапанкреатических лимфоузлов. Данные литературы свидетельствуют о большей информативности ЭУС при заболеваниях ПЖ по сравнению с диагностическими возможностями компьютерной томографии (КТ), ядерномагнитного резонанса (ЯМР) и ЭРХПГ. Ряд авторов считают, что ЭУС ПЖ и ЭРХПГ равноценны в диагностическом отношении, а их результаты тесно коррелируют. ЭУС при контрастировании альбунексом внутривенно превосходит по информативности ЭРХПГ.

Традиционно ЭУС панкреатобилиарной зоны выполняется эндоскопом с радиальным направлением ультразвукового сканирования. ЭУС ПЖ проводится из нескольких стандартных положений аппарата в различной последовательности, что зависит от характера заболевания и локализации патологических изменений.

Вначале эхоэндоскоп проводится в нижнегоризонтальный отдел ДПК, из которого хорошо визуализируются абдоминальный отдел аорты, нижняя полая вена, верхние брыжеечные сосуды и крючковидный отросток ПЖ. Далее аппарат выводится в вертикальный отдел ДПК. Из этого положения осматриваются головка ПЖ, главный панкреатический проток, фатеров сосочек в поперечном сечении, дистальный отдел холедоха, частично правая почка и её

сосудистая ножка, воротная, верхняя брыжеечная и нижняя полая вены. Затем эхоэндоскоп смещается в луковицу, из которой наиболее адекватно визуализируются головка и перешеек ПЖ с панкреатическим протоком, сосуды гепатодуоденальной области, жёлчное дерево от фатерова сосочка до бифуркации протоков, жёлчный пузырь, правый надпочечник и частично правая доля печени.

После этого аппарат извлекается из кишки в среднюю треть тела желудка. Из данного положения сканируется тело ПЖ с протоком, воротнобрыжеечное венозное соединение, селезёночные сосуды. И в заключение из верхней трети тела желудка обследуются хвост ПЖ, частично левая почка и её сосудистая ножка, ворота селезёнки и частично селезёнка, левый надпочечник, аорта, чревный ствол и левая доля печени. Помимо этого обязательно тщательно сканируются зоны регионарного лимфооттока — парапанкреатическая клетчатка, гепатодуоденальная связка, области по ходу верхних брыжеечных и селезёночных сосудов, а также зона чревного ствола.

В норме ПЖ на эндосонограммах представляет собой однородное образование с чёткими ровными контурами, расположенное тотчас за задней желудочной стенкой, немного более эхогенное, нежели печень, и имеющее равномерную мелкозернистую структуру. Проток ПЖ визуализируется в виде ровной линейной анэхогенной структуры с более эхогенной, чем паренхима, стенкой.

Ещё более информативным является внутрипротоковое УЗИ ПЖ, диагностическое значение которого в отношении панкреатитов и опухолей ПЖ достигает 100%. Особенно целесообразно проводить внутрипротоковое УЗИ ПЖ для выяснения причины нарушения оттока секрета: при подозрении на аденому или рак фатерова сосочка. Этот метод позволяет также оценить двигательную активность сфинктера Одди и определить тип его дискинезии.

Одно из последних достижений в панкреатологии — чрескожная панкреатография под ультразвуковым контролем, — объединяет диагностические возможности сонографии и рентгенологического метода. Это исследование позволяет уточнить причину изменений протоковой системы ПЖ и имеет большую информативность, чем ЭРХПГ.

Другое новое направление УЗИ ПЖ — её лапароскопическая эхография, которая позволяет уточнить диагноз, повысить информативность самой лапароскопии. Одна из разновидностей лапароскопического УЗИ — оперативная сонография — проводится во время хирургического вмешательства и позволяет с минимальной травматизацией определить вариант и объём операции как при ХП, так и при раке ПЖ.

Разработана аппаратура для внутрисосудистого УЗИ, когда датчик вводится в нижнюю полую или в портальную вены. При этом проводится транскавальная или транспортальная сонография органов брюшной полости, в т. ч. ПЖ. Это исследование чаще применяют для диагностики опухолей ПЖ, но в ряде случаев его используют для дифференцирования между панкреатитом и новообразованием органа.

Однако, ЭУС, лапароскопическое, внутрисосудистое, внутрипротоковое УЗИ сложны, требуют дорогостоящей аппаратуры и в связи с этим мало доступны для практического здравоохранения. ЭУС широко распространена за рубежом благодаря своей высокой информативности. Практически без этого исследования не обходится ни одна гастроэнтерологическая клиника Европы и США при постановке диагноза патологии ПЖ. В настоящее время и в Украине, хотя, к сожалению, только в одном центре, имеется соответствующая аппаратура и высококвалифицированные специалисты, которые проводят и интерпретируют ЭУС.

Сонографию ПЖ часто применяют не только с диагностической целью, но и для визуализации при выполнении лечебных манипуляций. Выше было сказано об оперативной сонографии. Кроме того, УЗИ используют при лечении осложнений панкреатитов: при чрескожном дренировании кист и абсцессов ПЖ. ЭУС применяют при выполнении цистогастро- или цистодуоденостомии, дренировании вирсунгова протока через фатеров сосок. При панкреатитах с выраженным болевым синдромом, при раке ПЖ под контролем ЭУС осуществляют алкоголизацию солнечного сплетения.

Из данных литературы о диагностическом значении УЗИ у больных с патологией ПЖ вытекают следующие выводы:

Основные и дополнительные эхографические признаки заболеваний ПЖ непостоянны, неспецифичны, их интерпретация носит субъективный характер.

По ультразвуковым симптомам без учёта клиники и лабораторных данных сложно отличить обострение ХП от ремиссии.

Высокоинформативные методы сонографии ПЖ—ЭУС, внутрипротоковое, внутрисосудистое, лапароскопическое УЗИ — мало доступны для диагностики панкреатитов на практике из-за высокой стоимости аппаратуры.

Сонография широко используется у больных для визуализации ПЖ при выполнении других диагностических (биопсия, лапароскопия, панкреатография) и лечебных (пункция кисты, абсцесса ПЖ, внутреннее дренирование кисты ПЖ, панкреатического протока, алкоголизация солнечного сплетения) манипуляций.

Важное диагностическое значение наряду с УЗИ имеет КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства. При гиперферментных панкреатитах выявляется увеличение ПЖ, нечёткость контуров, инфильтрация

окружающих тканей. Признаком панкреатита может быть неоднородность структуры органа — при ОП за счёт очагов панкреонекроза или неравномерного отёка, при ХП — за счёт участков фиброза, кальцификатов и кальцинатов в ткани, в протоках ПЖ (кальцифицирующий панкреатит).

Решение вопроса о наличии некроза ПЖ стало возможным благодаря использованию методики КТ-исследования с внутривенным введением контрастных препаратов, при котором обнаруживают участки дефицита перфузии, соответствующие зонам некроза. Эта методика на современном этапе рассматривается как единственный неоперативный способ диагностики панкреонекроза, позволяющий отличить жизнеспособную, функционирующую ткань ПЖ от участков некроза, скопления выпота, а также определить необходимость хирургического вмешательства, выбрать оптимальные пути и технику операции.

Фаза экссудации при панкреатите характеризуется экстравазацией панкреатического секрета со скоплением жидкости в пространствах брюшной полости. Экссудат обычно локализуется (в порядке убывания частоты) в сальниковой сумке, преджелудочной сумке, левой брыжеечной пазухе, левом боковом канале, правой брыжеечной пазухе, правом боковом канале и малом тазу.

Для поздних стадий ХП характерно уменьшение ПЖ, расширение вирсунгова протока. При КТ определяются кисты ПЖ, редко панкреатический асцит и спленомегалия. Важное значение для дифференциальной диагностики панкреатитов с раком ПЖ имеет её чрескожная пункционная биопсия, которая проводится под контролем КТ или УЗИ. На изменениях, выявленных при КТ, основана система Балтазара для оценки тяжести ОП.

Класс КТ-изменений	Баллы
A	0
B	1
C	2
D	3
E	4
Дополнение — объем панкреонекроза:	
некроза нет	0
1/3 ПЖ некротизирована	2
1/2 ПЖ некротизирована	4
более 1/2 ПЖ некротизировано	6

Классы КТ-изменений:

A — нормальная ПЖ;

B — интрапанкреатические изменения. Локальное или диффузное увеличение ПЖ, небольшие интрапанкреатические жидкостные образования или участки некроза (до 3 см);

C — интра- и экстрапанкреатические воспалительные изменения. Выявляются признаки, характерные для класса B + инфильтрация парапанкреатической клетчатки;

D — один экстрапанкреатический жидкостный коллектор в дополнение к изменениям, характерным для класса C;

E — множество интра- и экстрапанкреатических скоплений жидкости, возможно формирование абсцесса.

При общей сумме баллов 0–3 частота осложнений — 8%, летальность — 3%, при сумме баллов 4–6 — соответственно 35% и 6%, при сумме баллов 7–10 — соответственно 92% и 17%.

При некрозе более 30% ткани ПЖ необходима аспирация (обычно эндоскопическая) некротических масс под контролем УЗИ или КТ.

КТ-признаки опухоли ПЖ подробно описаны в разделе «Рак ПЖ».

Сходная семиотика заболеваний ПЖ может быть выявлена при магниторезонансной томографии (МРТ).

Одним из наиболее информативных методов диагностики заболеваний ПЖ является ЭРХПГ, когда контраст вводят непосредственно в вирсунгов проток после его канюляции специальным зондом. Показаниями для проведения ЭРХПГ при патологии ПЖ обычно служат необходимость дифференциальной диагностики между ХП и раком ПЖ, подтверждения обструктивной природы ХП. Метод имеет ряд серьёзных осложнений, связанных с тем, что контраст вводится в панкреатический проток ретроградно и под давлением. К ним относят ОП или обострение ХП, нагноение кист ПЖ. После ЭРХПГ могут иметь место холестаз, повышение уровня аминотрансфераз крови. Следует иметь в виду и возможность аллергии на йодсодержащий контраст. У здоровых вирсунгов проток имеет диаметр 2–4 мм, чёткие, ровные контуры, постепенно суживается от головки к хвосту ПЖ, от него отходят более мелкие протоки. С возрастом отмечается некоторое увеличение диаметра вирсунгова протока. У пациентов старше 60 лет диаметр главного протока ПЖ достоверно шире, чем у лиц молодого возраста.

Дополнительные протоки ПЖ, в частности добавочный (санториниев), присутствуют у 40–80% людей. Они идут в вертикальном направлении справа и дренируют в основном головку ПЖ. Приблизительно у 25% пациентов дополнительные протоки открываются в ДПК на малом её сосочке, расположенном в проксимальных её отделах. В среднем длина добавочного протока ПЖ составляет 2,5 см при диаметре 1,5–2 мм.

ЭРХПГ позволяет определить изменения диаметра протоков ПЖ, их девиацию, наличие сужений или дилатаций, локализацию обструкций, обнаружить структурные изменения мелких протоков, интрадуктальные каль-

цинаты и «белковые пробки», нарушение опорожнения главного протока ПЖ.

Для ХП характерны неровность контуров протоков, их извилистость, участки стеноза и дилатации — «чёткообразный» проток, кистозные расширения протоков — симптом «цепи озёр», ригидность стенок протоков, наличие в них конкрементов, расширение боковых ветвей, их укорочения и обрывы, замедление выхода контраста в ДПК. Сходные изменения могут иметь место и со стороны холедоха. При дифференциальной диагностике ХП с раком ПЖ учитывают, что для последнего типичны «нитчатый» стеноз протока или его ампутация с престенотическим расширением на одном участке, а при ХП эти изменения диффузны. Рак ПЖ обычно сопровождается обрывом общего жёлчного протока или его резким сужением, при ХП стеноз холедоха выражен умеренно. Если же контраст заполняет участок распада опухоли, то контуры его нечёткие, неровные. Метод также позволяет получить чистый панкреатический сок и провести эндоскопическую биопсию ПЖ.

Большим шагом вперёд в панкреатологии явилась разработка высокоинформативного неинвазивного метода, не требующего введения контраста, — магниторезонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ). Этот метод чаще используют для дифференциальной диагностики панкреатита с раком ПЖ.

Информативность МРХПГ значительно повышается, если её проводят на фоне стимуляции секретинном или сочетают с КТ. Один из наиболее значимых для диагностики вариантов МРХПГ заключается в сочетании её с контрастированием, причём контраст вводится ингаляционным путём.

Ангиография для диагностики заболеваний ПЖ в настоящее время проводится редко. При гиперферментных

панкреатитах, опухолях находят гипervasкуляризацию ПЖ, усиление сосудистого рисунка, расширение артериол. При гипоферментных панкреатитах имеет место гиповаскуляризация с обеднением сосудистого рисунка. Реже — при увеличении ПЖ — выявляют стеноз чревного ствола или его ветвей. Последние изменения, а также неровность, зубчатость стенок сосудов, их смещение, окклюзия мелких артерий, избыточная сосудистая сеть больше характерны для рака ПЖ. Более информативна КТ-ангиография.

Для диагностики заболеваний ПЖ может иметь значение эндоскопия, выявляющая язвы, эрозии желудка и ДПК, папиллиты, вдавления извне в просвет ДПК при увеличении головки ПЖ. Кроме того, для гиперферментных панкреатитов характерен налёт в виде «манной крупы» на слизистой ДПК. К сожалению, малодоступен для практического врача метод панкреатохолангиоскопии, позволяющий визуально оценить состояние вирсунгова и крупных жёлчных протоков.

При сложности дифференциальной диагностики между панкреатитом и раком ПЖ информативными являются лапароскопия, особенно с прицельной биопсией, ЯМР.

Большое количество лабораторных и инструментальных методов диагностики панкреатитов указывает на их недостаточную информативность, сложность выбора теста и интерпретации результатов. План обследования больного следует составлять как и при других внутренних болезнях, на основании предварительного диагноза. Так, для подтверждения диагноза гиперферментного панкреатита целесообразно исследовать уровень ферментов ПЖ в крови и моче; гипоферментного панкреатита — проводить СПЗТ, копрологическое исследование. При любом варианте панкреатита целесообразно УЗИ, КТ.

Для дифференциальной диагностики панкреатита с раком ПЖ необходимо использовать и более технически сложные методы — КТ, ЭРХПГ, ангиографию, лапароскопию, биопсию ПЖ, ЯМР.

Конкретные изменения лабораторно-инструментальных тестов при различных заболеваниях ПЖ более подробно описаны в соответствующих разделах, там же представлены примеры результатов методов визуализации.

5. ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ

ОП — полиэтиологическое острое воспаление ПЖ, возникающее вследствие аутолиза ее ткани активированными панкреатическими ферментами и проявляющееся широким спектром морфологических изменений — от отека ПЖ до панкреонекроза.

В отличие от ХП, для ОП после выздоровления характерно полное отсутствие клинических проявлений, морфологическое и функциональное восстановление ПЖ. Если причина ОП не устранена (ЖКБ, злоупотребление алкоголем), то высока вероятность повторных эпизодов ОП. В случае большого объема некроза ткани ПЖ велика вероятность формирования ХП, стриктур главного панкреатического протока. Частота ОП в различных странах составляет от 20 до 120 случаев на 100 тыс. населения. В Украине заболеваемость ОП составляет 102 на 100 тыс. населения. Общая летальность колеблется от 4,5% до 15,0%, при деструктивных формах летальность выше — 24–60%, послеоперационная летальность — до 70%.

Главными этиологическими факторами ОП являются ЖКБ (40–65%) и алкоголь (25–40%). Только в 10–30% случаев ОП вызван другими причинами (см. ниже). В 80–90% случаев алкогольный ОП развивается у мужчин в возрасте 18–30 лет, с такой же частотой билиарный ОП развивается у женщин в возрасте 50–70 лет.

Причины ОП

<i>Частые причины</i>	<i>Менее частые причины</i>
ЖКБ	Вирусная инфекция (паротит, ВИЧ)
Злоупотребление алкоголем	Аскаридоз

<i>Частые причины</i>	<i>Менее частые причины</i>
Идиопатический панкреатит	Лучевые стриктуры панкреатических протоков
Биопсия ПЖ	Антиацетилхолинэстераз-содержащие инсектициды
ЭРХПГ	Укусы змей (кобра)
Травма ПЖ	Периампулярные дивертикулы
Послеоперационный ОП	Гиперкальциемия — гиперпаратиреоз
Рак ПЖ	Лекарственный ОП (кортикостероиды и др.)
Рак фатерова соска	<i>Pancreas annulare</i>
Операции на ПЖ	<i>Pancreas divisum</i>
Острая ишемия (инфаркт) ПЖ	Наследственный панкреатит (НП)
Гиперлипидемия	Аутоиммунное поражение ПЖ
	Патология сфинктера Одди (дисфункция, папиллит, папиллостеноз)

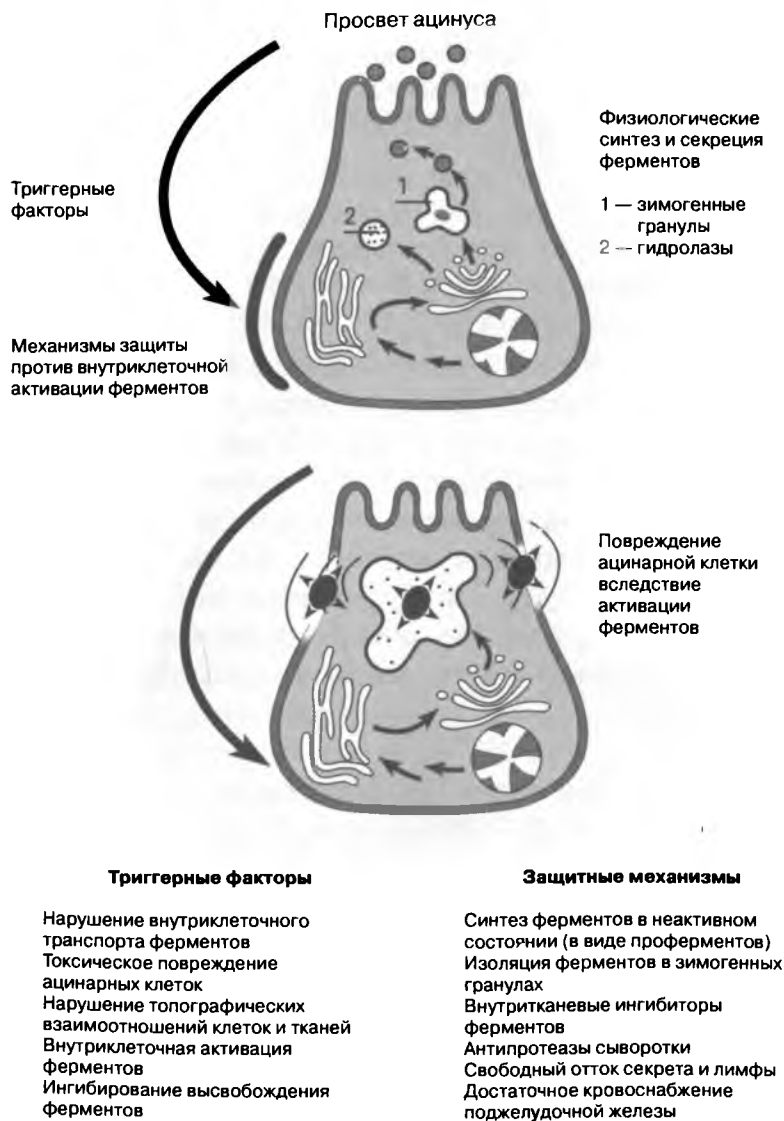
Патогенез острого воспаления ткани ПЖ обусловлен, прежде всего, аутолизом под действием активированных панкреатических ферментов, т. е. протеазно-ингибиторным дисбалансом в ткани ПЖ (рис. 8, 9). Следствием этого дисбаланса является так называемый протеолитический каскад (рис. 10). Различные панкреатические ферменты действуют на различные субстраты, и при интрапанкреатической активации этих ферментов соответственно формируются различные морфологические изменения (табл. 7).

Таблица 7

Результат аутолиза ткани ПЖ различными ферментами
(по M. W. Büchler et al., 2004)

<i>Фермент</i>	<i>Субстрат</i>	<i>Эффект</i>
Липаза	Триглицериды (внутриклеточные / внутрипротоковые / перипанкреатические)	Жировой некроз, гипокальциемия, местный ацидоз, интраацинарный липолиз, повреждение клеточных мембран
Фосфолипаза A ₂	Клеточные мембраны, фосфолипиды	Формирование лизофосфатида (лизолецитина), деструкция мембран, нарушение сосудистой проницаемости, шоковое легкое, респираторный дистресс-синдром

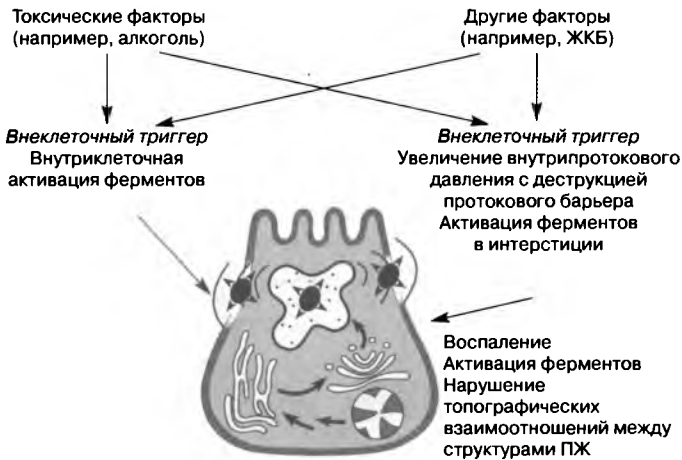
Рис. 8. Протеазно-ингибиторный дисбаланс в ткани ПЖ при ОП
(по М. W. Büchler et al., 2004)



Фермент	Субстрат	Эффект
Трипсин	Активация протеолитических проферментов, калликреиноген, склеропротеины (коллаген, эластин и др.)	Коагуляционный некроз, шок, нарушение сосудистой проницаемости, протеолиз, коагулопатия, активация ККС
Химотрипсин / карбокси-пептидазы	Склеропротеины	Коагуляционный некроз, протеолиз, нарушение сосудистой проницаемости
Эластаза	Склеропротеины, эластические / коллагеновые волокна стенок сосудов	Коагуляционный некроз, деструкция стенок сосудов, протеолиз, нарушение сосудистой проницаемости, кровотечения
Калликреин	Кинины	Активация ККС

Рис. 9. Патогенез ОП (по M. W. Büchler et al., 2004)

Этиологические факторы



Местные эффекты

- Отек
 - Некроз
 - Геморрагическое пропитывание
 - Кишечная непроходимость
 - Асцит / плеврит
 - Механическая желтуха
- } ПЖ

Системные эффекты

- Полиорганная недостаточность (кровообращения, дыхательная, почечная)
- Активация каскада протеолиза

Циркуляция в крови активированных ферментов ПЖ, провоспалительных цитокинов способствует формированию системного воспалительного ответа, который, в свою очередь, является основой для развития системных осложнений ОП (см. ниже).

Общепринятой международной классификацией ОП считают классификацию, принятую в Атланте (США) в 1992 г.:

Рис. 10. Протеолитический каскад — основа аутолиза ПЖ (по M. W. Büchler et al., 2004)



Тяжелый:

Выраженная полиорганная недостаточность:

шок,
дыхательная недостаточность,
почечная недостаточность,
желудочно-кишечное кровотечение.

Локальные осложнения:

образование жидкостных коллекторов внутри и вне ПЖ,
некроз,
абсцесс,
псевдокисты.

Системные осложнения:

ДВС-синдром,
тяжелые метаболические нарушения (гипокальциемия и др.).

Лёгкий:

Минимальная дисфункция ПЖ и других органов (восстановление функционального состояния в течение 48–72 часов).

Отсутствие осложнений.

Целостность структуры ПЖ по данным КТ.

В 75% случаев ОП имеет легкое течение и только в 25% случаев ОП соответствует критериям тяжелого панкреатита по классификации, принятой в Атланте. Легкий ОП также называют интерстициальными или отечным.

На практике в Украине и других странах СНГ предпочитают классификацию В. С. Савельева:

По этиологическому признаку различают: алкогольный, билиарный, травматический, послеоперационный, ишемический, инфекционно-аллергический, токсический, аутоиммунный и невыясненной этиологии (идиопатический) ОП.

Формы ОП:

Отечный (интерстициальный) панкреатит.

Панкреонекроз:

стерильный,
инфицированный.

По характеру некротического поражения (устанавливается интраоперационно!):

жировой,
геморрагический,
смешанный.

По распространенности:

мелкоочаговый,
крупноочаговый,
субтотальный,
тотальный.

По локализации: с преимущественным поражением головки, тела, хвоста ПЖ (ПЖ), с поражением всех отделов органа.

По тяжести течения:

нетяжелый,
тяжелый,
крайне тяжелый (молниеносный).

Осложнения ОП.

Местные:

парапанкреатический инфильтрат;
оментобурсит;
псевдокиста: единичная, множественные (стерильные, инфицированные);
скопление жидкости в забрюшинной клетчатке (парапанкреатической, параколической, тазовой), а также в перикарде и плевральном синусе;
абсцесс ПЖ или сальниковой сумки;
перитонит: ферментативный (абактериальный), бактериальный;
флегмона забрюшинной клетчатки: парапанкреатической, параколической, тазовой;

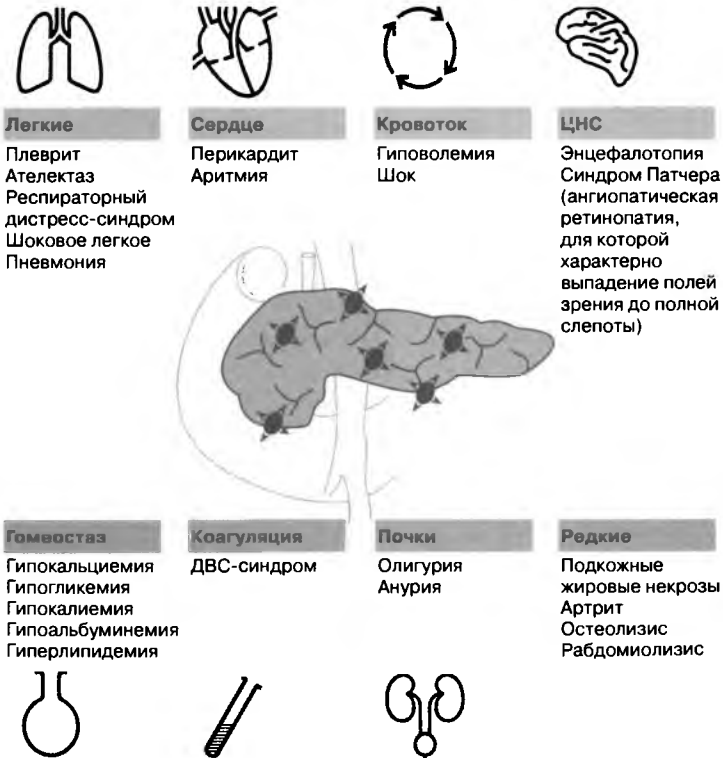
билиарная гипертензия (обтурационная желтуха);
 аррозивное кровотечение;
 кровотечение в просвет пищевого канала;
 внутренние и наружные дигестивные свищи ПЖ;
 ферментативный холецистит.

Общие:

делириозный синдром;
 ферментативный шок;
 печеночно-почечная недостаточность;
 сердечно-сосудистая недостаточность;
 сепсис.

Вышеперечисленными системными осложнениями не ограничивается их круг при ОП (рис. 11).

Рис. 11. Системные осложнения ОП (по M. W. Büchler et al., 2004).



Для оценки тяжести ОП применяют различные шкалы и балльные оценки (критерии Ranson, Glasgow, APACHE II и др.), которые описаны в разделе «Лабораторная диагностика заболеваний ПЖ», а также систему Балтазара с использованием результатов КТ (раздел «Инструментальная диагностика заболеваний ПЖ»).

Самым частым (практически обязательным) клиническим проявлением ОП является боль в животе, которая имеет все признаки панкреатической боли (подробно панкреатическая боль описана в разделе «Хронический панкреатит»). Типичными являются лихорадка, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз.

Дифференциальную диагностику проводят с перфорацией пептической язвы, разрывом аневризмы аорты, инфарктом миокарда, инфарктом кишечника, острым холециститом, желчной коликой, почечной коликой и т. д.

Симптомы ОП

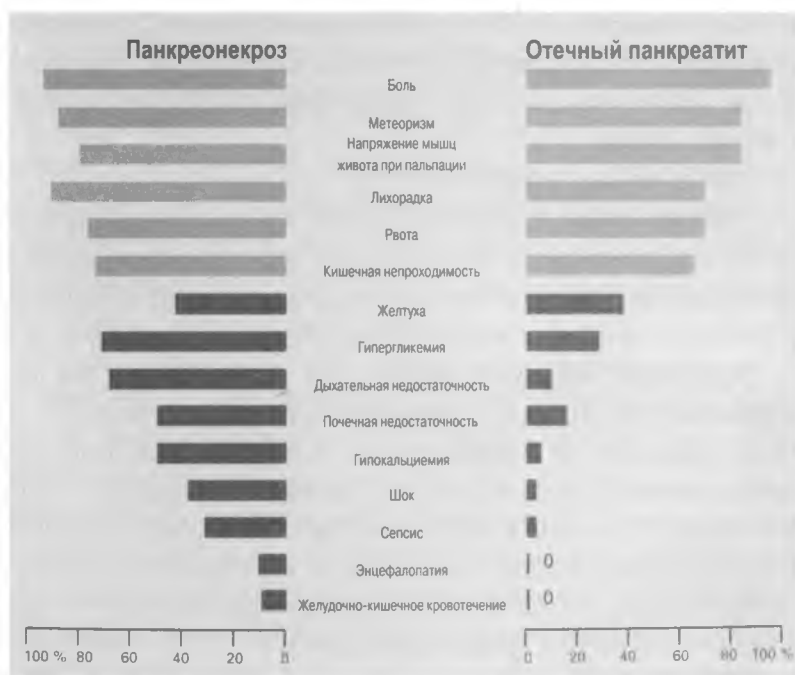
<i>Частые</i>	<i>Менее частые</i>
Боль в животе	Асцит
Тошнота и рвота	Гипокальциемия
Болезненность при пальпации живота	Внутрибрюшное кровотечение
Динамическая кишечная непроходимость	ДВС-синдром
Лихорадка	Подкожные жировые некрозы
Метеоризм	Тромбоз селезёночной и/или портальной вены
Тахикардия	Симптом Куллена (цианоз вокруг пупка)
Тахипноэ	Симптом Грея-Турнера (цианоз боковых поверхностей живота)
Желтуха	Симптом Фокса (подслизистые кровоизлияния под языком)
Дыхательная недостаточность	Перикардит
Гиповолемия	Тампонада сердца
Шок	Гематомезис
Плеврит	Мелена
Сердечная недостаточность	Полиартрит
Почечная недостаточность	Жировой некроз костного мозга
	Очаговые некрозы головного мозга
	Энцефалопатия
	Внезапная слепота

Частота и выраженность различных клинических проявлений ОП зависит от его тяжести (рис. 12).

Для отечного (интерстициального) панкреатита характерны более легкие проявления, которые значительно облегчаются в течение 7 дней, хотя морфологические изменения исчезают значительно позже (через 10–25 суток). Интоксикация выражена мало, а полиорганная недостаточность не развивается. В брюшной полости определяется серозный или серозно-геморрагический экссудат, на брюшине — мелкие очаги жирового некроза.

Панкреонекроз протекает значительно тяжелее: выражена интоксикация, развиваются токсический шок, по-

Рис. 12. Частота различных клинических проявлений ОП в зависимости от тяжести заболевания (по М. W. Büchler et al., 2004)



лиорганная недостаточность, парез кишечника. Экссудат в брюшной полости геморрагический, им пропитана жировая клетчатка в брюшной полости и забрюшинном пространстве, на париетальной брюшине большое количество жировых некрозов. Если панкреонекроз инфицируется, то ткань ПЖ расплавляется (с 5–7-х суток от начала ОП), формируются секвестры (с 3–4-й недели).

Для панкреонекроза характерно фазовое течение.

I фаза — ферментативная. Она продолжается первые 5 суток ОП, за которые развивается некроз ПЖ, интоксикация, несколько реже — полиорганная недостаточность и токсический шок. Обычно панкреонекроз формируется за 3 суток и далее не прогрессирует, но при тяжелом ОП панкреонекроз формируется быстрее (за 1–1,5 суток).

II фаза — реактивная — занимает 2-ю неделю заболевания, за которую развивается асептическое воспаление в очагах некроза ПЖ и парапанкреатической клетчатки, формируется парапанкреатический инфильтрат. Для этой фазы некротического ОП характерны (П.Г. Кондратенко с соавт., 2006):

резорбтивная лихорадка;

лабораторные показатели синдрома системной воспалительной реакции: лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, лимфопения, увеличенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ), повышение концентрации фибриногена, СРБ и др.;

признаки парапанкреатического инфильтрата на сонограмме. Мониторинг парапанкреатического инфильтрата заключается в динамическом исследовании клинико-лабораторных показателей и данных повторного УЗИ (не менее 4 исследований на второй неделе заболевания). В конце второй недели заболевания целесообразно проведение КТ ПЖ, так как к этому сроку у подавляющего большинства пациентов наблюдается один из трех возможных исходов реактивной фазы:

рассасывание, когда наблюдается редукция местных и общих проявлений острой воспалительной реакции;

асептическая секвестрация панкреонекроза с исходом в кисту ПЖ: сохранение размеров парапанкреатического инфильтрата при нормализации самочувствия и стихании синдрома системной воспалительной реакции на фоне сохраняющейся гиперамилаземии;

септическая секвестрация (развитие гнойных осложнений).

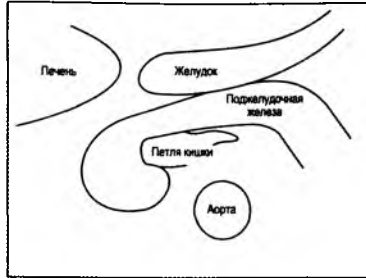
III фаза — расплавления и секвестрации. Эта фаза начинается с 3-й недели ОП и длится до нескольких месяцев. Выделяют 2 варианта течения этой фазы: стерильный панкреонекроз с образованием постнекротических кист и свищей, а также инфицированный панкреонекроз.

Для лабораторной диагностики ОП необходимо, прежде всего, провести исследования для выявления феномена «уклонения» ферментов в кровь, а также тесты для оценки степени тяжести прогноза заболевания, его этиологии (см. раздел «Лабораторная диагностика заболеваний ПЖ»). В функциональных тестах при ОП, как правило, нет необходимости, а зондовые функциональные тесты вообще противопоказаны. В определении тяжести ОП большое значение придают количественному определению уровня СРБ в крови. Показатель выше 150 мг/л свидетельствует о тяжелом ОП, но максимальный уровень достигается не ранее, чем через 72 часа от начала клинических проявлений.

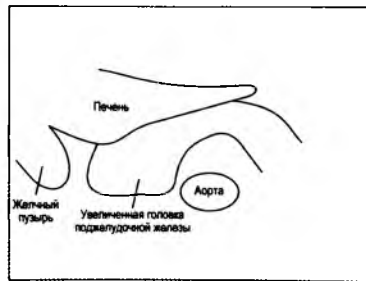
При ОП особое значение имеют инструментальные методы диагностики и особенно УЗИ и КТ. С помощью УЗИ можно судить о наличии отечного ОП, мелко-, крупноочагового и субтотального панкреонекроза, оментобурсита, абсцесса ПЖ или сальниковой сумки, псевдокист ПЖ, парапанкреатического инфильтрата. Примеры результатов сонографии при отечном и некротизирующем панкреатите представлены на рис. 13.

Рис. 13. Результаты сонографии ПЖ
(по М. W. Buehler et al., 2004)

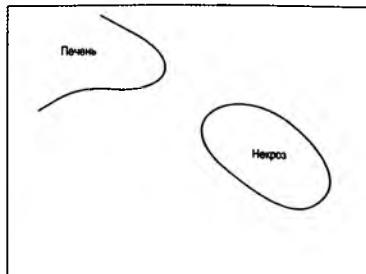
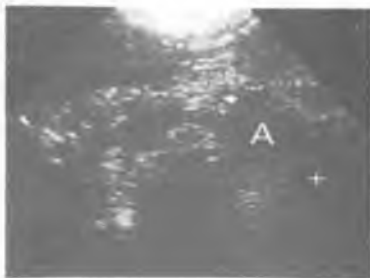
а — нормальная ПЖ;



б — отечный ОП. L — печень. G — желчный пузырь. P — отек головки ПЖ;



в — некротизирующий ОП — область некроза в хвосте ПЖ.
А — жидкостный коллектор (некроз) в области хвоста ПЖ.



Существенное диагностическое и прогностическое значение при ОП имеют данные КТ с внутривенным контрастированием, которая выявляет очаги некроза ПЖ, инфильтрацию парапанкреатической клетчатки, оментобурсит, постнекротические кисты, абсцессы ПЖ и сальниковой сумки, флегмону забрюшинной клетчатки и т. д. Важно знать, что при отечном панкреатите приблизительно в 30% случаев изменений при КТ не выявляется. При оценке КТ следует учитывать критерии Бальтазара. Примеры результатов КТ и МРТ при ОП представлены на рис. 14–17.

В дифференциальной диагностике ОП часто используют лапароскопию, при которой не только подтверждают диагноз, но и выполняют малотравматичные операции (дренирование брюшной полости при ферментном перитоните,

Рис. 14. КТ (по M. W. Büchler et al., 2004). Нормальная картина органов брюшной полости

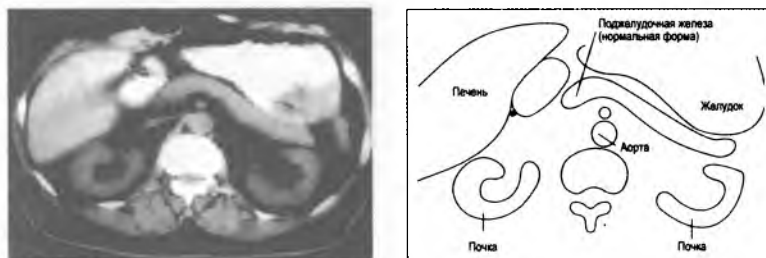
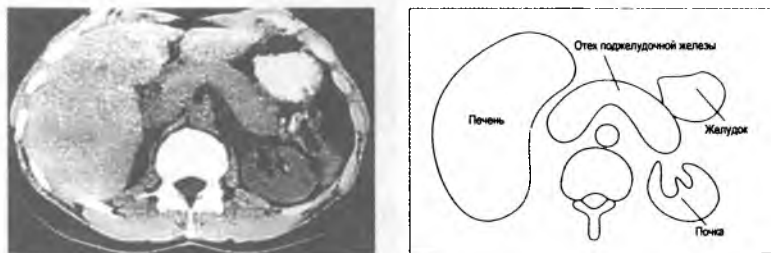


Рис. 15. КТ при отечном ОП (по M. W. Büchler et al., 2004). Отчетливое увеличение ПЖ, ткань ее однородна



дренирование сальниковой сумки, микрохолецистостомия при билиарной гипертензии). Прямыми диагностическими признаками ОП считают бляшки жирового некроза на брюшине, сальнике, геморрагический выпот, отечность сальника брыжейки кишечника, клетчатки, гиперемию

Рис. 16. КТ при некротизирующем ОП
(по M. W. Buehler et al., 2004)

а — без контраста; б — внутривенное контрастирование. Выявляется очаг панкреонекроза

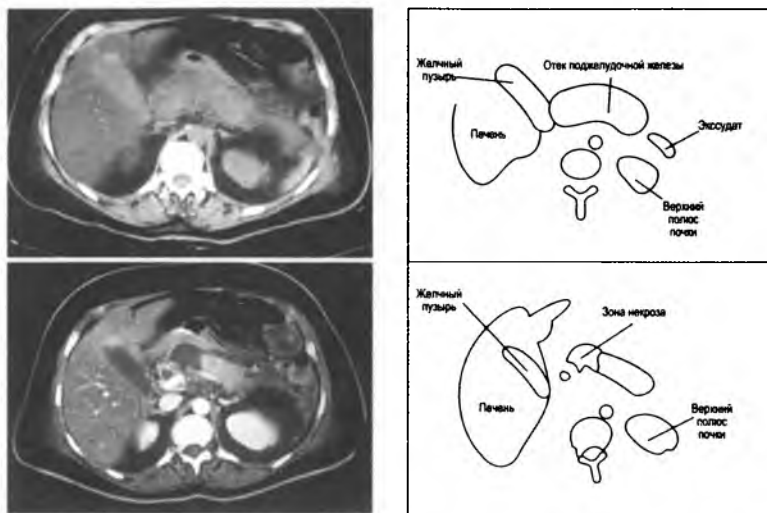


Рис. 17. КТ при инфицированном панкреонекрозе (по M. W. Buehler et al., 2004). Определяется газ в областях некроза ПЖ



и имбибицию брюшины. Косвенные признаки ОП: парез желудка и ободочной кишки, застойный желчный пузырь. При лапароскопии получают перитонеальный выпот, который исследуют на активность панкреатических ферментов (П. Г. Кондратенко с соавт., 2006).

Лечебная тактика при ОП состоит в сочетании консервативных и хирургических, особенно малоинвазивных, методов. Лечение соотносят с фазами течения ОП: в ферментативной фазе целью лечения является остановка деструкции ПЖ, в реактивной фазе — обеспечение асептического течения заболевания, в фазе гнойных осложнений — хирургическая санация.

Принципы лечения ОП и обострения ХП сходны. Различие заключается лишь в степени интенсивности терапии, которая избирается врачом в зависимости от конкретной ситуации.

Консервативное лечение гиперферментемических панкреатитов проводится по следующим направлениям:

Базисная терапия (этиотропное, антибактериальное лечение, обеспечение оттока панкреатического секрета, цитопротекция).

Патогенетическая терапия:

- коррекция ферментно-ингибиторного дисбаланса (ФИД) в ткани ПЖ и в крови;
- улучшение микроциркуляции, коррекция дисбаланса между коагуляцией и фибринолизом, профилактика ДВС-синдрома;
- антиоксидантные средства;
- иммуномодуляция;
- нивелирование волевических и гемодинамических расстройств;
- восстановление водно-электролитных нарушений;
- борьба с эндотоксикозом;
- лечение пареза кишечника.

Симптоматическая терапия:

адекватное обезболивание;

компенсация функциональной недостаточности ПЖ.

Еще до решения вопроса о направленности лечения следует выполнить два обязательных условия, без соблюдения которых даже самая верная и мощная терапия будет неэффективной:

— отказ от алкоголя;

— соблюдение жесткой диеты в зависимости от выраженности атаки от голода до стола № 5п (особенно важно снижение потребления жиров до 40–60 г в сутки).

При ОП в период голодания назначают парентеральное питание белковыми гидролизатами и жировыми эмульсиями, которые имеют и антиферментное значение, являясь мишенями для иммобилизации циркулирующей в крови липазы.

Парентеральное питание должно включать гипертонический раствор декстрозы; кристаллические аминокислоты; эмульсии жиров для предотвращения дефицита жирных кислот (за исключением больных панкреатитом, вызванным гиперлипидемией); ежедневную норму электролитов, витаминов и микроэлементов; инсулин для контроля за гипергликемией.

При панкреонекрозе, выраженном болевом синдроме голод и парентеральное питание могут быть недостаточно эффективны. В этих случаях для подавления секретинного механизма стимуляции панкреатической секреции проводят аспирацию желудочного и дуоденального содержимого через назогастродуоденальный зонд с приёмом дегазированных щелочных минеральных вод.

Удалением желудочного содержимого и дуоденального химуса достигается разрыв ферментосубстратных и парасубстратных взаимоотношений в ДПК. После окончания аспирации сложно перейти на энтеральное питание. Дли-

тельный голод и аспирация нецелесообразны, т. к. усиливают темп липолиза, вызывают гипо- и диспротеинемию, метаболический ацидоз, уменьшение объёма циркулирующей крови, углубление дегенеративных изменений ПЖ. Поэтому, хотя парентеральное питание в большей мере, чем энтеральное, способствует функциональному покою ПЖ, длительность первого не должна превышать 3–4 суток. Чем дистальнее вводятся в пищеварительный тракт при энтеральном питании нутриенты, тем меньше стимулируется ПЖ, т. к. выключаются мозговая, желудочная фазы и дуоденальная подфаза секреции ПЖ. Преимущества энтерального питания — уменьшение пареза кишечника; стимуляция кишечной интеграции и слизистого барьера кишки, что снижает риск бактериальной транслокации кишечной флоры в брюшную полость и гнойных осложнений; уменьшение вероятности «катетерного» сепсиса при длительной катетеризации сосудов. Обычно гастродуоденоскоп проводят в тощую кишку для введения зонда, а затем через него проводят еюнальное питание. Вводимые смеси должны содержать необходимые нутриенты, электролиты, иметь низкое содержание жира (инпитан, нутрихим и др.).

К обязательным лечебным действиям при ОП, кроме лечебного питания, относят обязательную госпитализацию, мониторинг артериального давления, пульса и температуры тела, внутривенные инфузии жидкости (более 3 л в день), купирование боли, профилактика стрессовых язв, антибактериальные средства. Желательна установка центрального венозного катетера.

Антибактериальную терапию относят к базисному лечению панкреатитов, т. к. роль бактериального фактора чрезвычайно велика как в прогрессировании панкреатитов, так и в развитии их осложнений.

Доказана возможность проникновения бактерий в ПЖ четырьмя путями: гематогенным, восходящим из ДПК или

общей части холедоха и вирсунгова протока, из портальной вены, путём транслокации из кишки через лимфатические пути. Чаще других, особенно при ОП, имеет значение последний путь, т. к. у больных повышается кишечная проницаемость.

Чаще других обнаруживают *E. coli* и *Staph. aureus*. Моноинфекция при заболеваниях ПЖ встречается в 60–87% случаев, комбинации бактерий — в 13–40%, грибковое поражение — в 5–7% случаев.

Показания к назначению антибиотиков при панкреатитах:

Развитие бактериальных осложнений (инфицирование панкреонекроза, кисты, парапанкреатит, холангит и др.).

Профилактика бактериальных осложнений (предотвращение транслокации микробной флоры в брюшную полость):

стаз жёлчи;

формирование псевдокисты ПЖ;

разрыв протока ПЖ;

очаги некроза ПЖ.

Предикторы тяжёлого течения, развития бактериальных осложнений панкреатита:

объём некроза ПЖ $\geq 30\%$ объёма ткани;

СРБ в крови ≥ 150 мг/л;

увеличение показателя эластазы полиморфноядерных лейкоцитов;

рост показателя ЛДГ крови;

снижение показателей антипротеаз крови: α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина (снижение уровня α_2 -макроглобулина более, чем на 15 мг/дл в течение первых суток ОП или более, чем на 25 мг/дл в течение первых двух суток ОП свидетельствуют о тяжёлом течении заболевания и плохом прогнозе);

подъём уровня в крови пептида активации трипсиногена; увеличение показателей ИЛ 1, ИЛ 6, ИЛ 8, TNF (наиболее чувствительным тестом в первый день являет-

ся определение показателей ИЛ 6, ИЛ 8, TNF; во второй — ИЛ 6, ИЛ 8; в третий — СРБ в крови); тяжелый ОП по критериям Ranson, Glasgow, APACHE-II; прокальцитонин крови более 1,8 нг/мл при двух последовательных исследованиях.

При панкреонекрозе (подозрении на его инфицирование) необходима тонкоигольная аспирация некротических масс с последующим бактериологическим посевом и выбором соответствующего антибиотика. При инфицировании псевдокисты ПЖ необходимо её дренирование с последующим бактериологическим посевом и выбором соответствующего антибиотика.

Принципы антибиотикотерапии в панкреатологии:

профилактическое назначение антибиотиков показано при объеме панкреонекроза $\geq 30\%$ объема ткани ПЖ (при КТ) или при подъеме уровня СРБ в крови ≥ 150 мг/л, а также при стазе жёлчи, формировании псевдокисты, разрыве протока;

антибиотик должен назначаться как можно раньше при тяжёлом течении панкреатита и/или при наличии предикторов тяжёлого течения, инфицирования ткани ПЖ;

режим антибиотикотерапии должен быть выбран с учётом возможного пути проникновения инфекции;

следует избегать панкреотоксичных антибиотиков (см. ниже);

при выборе антибиотика следует учитывать возможный спектр бактерий, инфицирующих ПЖ;

выбор антибиотика должен основываться на максимально возможной концентрации препарата в ткани ПЖ (см. ниже);

лечение антибиотиками должно продолжаться не менее 14 дней, а иногда и более, так как инфицирование часто происходит более, чем через 2 недели от начала заболевания;

при проведении длительной антибиотикотерапии и микробной деконтаминации тонкой кишки Ахиллесовой пятой терапии является грибковая инфекция (для борьбы с ней назначают флуконазол, карбапенемы).

В зависимости от способности проникать в ткань ПЖ выделяют три группы антибактериальных препаратов:

препараты, хорошо проникающие в ткань ПЖ и создающие в ней концентрации, значительно превышающие минимально подавляющую,— карбапенемы, фторхинолоны (ципрофлоксацин и, особенно, пefлоксацин), клиндамицин, мезлоциллин. Метронидазол также достигает бактерицидной концентрации в ткани ПЖ для анаэробных бактерий, поэтому его целесообразно использовать в комбинации с цефалоспоридами III–IV поколения. При грибковом поражении ПЖ препаратом выбора является флуконазол;

препараты, тканевая концентрация которых в ПЖ при внутривенном введении превышает минимально подавляющую. Эти препараты эффективны в отношении не всех микроорганизмов, вызывающих панкреатическую инфекцию. В эту группу входят такие защищённые пенициллины широкого спектра, как пиперациллин (тазобактам и тикарциллин) клавуланат, а также цефалоспорины III (цефоперазон и цефотаксим) и IV (цефепим) поколений;

препараты, плохо проникающие в ПЖ, доза которых в её ткани не достигает минимально подавляющей — аминогликозиды, цефалоспорины I поколения, тетрациклины, аминопенициллины.

При невозможности проведения бактериологического посева детрита или содержимого псевдокисты ПЖ целесообразны карбапенемы или комбинация метронидазола с современными пенициллинами или цефалоспоридами. Так, В. Т. Ивашкин с соавт. (2003) предлагают следующую тактику эмпирической антибактериальной терапии при ОП или выраженном обострении ХП:

Метронидазол в/в 500–750 мг каждые 8 ч в комбинации:

уреидопенициллин (мезлоциллин, азлоциллин, пипера-
циллин) в/в 200–300 мг/кг/сут, или
цефуроксим в/в 4,5 г/сут, или
цефоперазон в/в 2 г 2 р/сут, или
цефотаксим в/м 2 г 2 р/сут, или
цефтриаксон в/м 2 г 2 р/сут

Перитонеальный лаваж для уменьшения интоксикации
и риска развития перитонита, сепсиса.

Не каждый панкреатит требует «тяжёлой артиллерии». При лёгких атаках панкреатита показаны следующие анти-
бактериальные средства: доксициклин, абактал, сумамед,
метронидазол, нитрофураны, бисептол.

В разделе «Хронический панкреатит» будет обсуждаться
возможная роль лекарственных средств, в том числе анти-
бактериальных, в развитии заболевания, т. е. эти препараты
могут играть роль этиологических факторов панкреатита.

Для создания функционального покоя ПЖ, коррекции
ФИД в ее ткани и в крови показаны ингибиторы панкреа-
тической секреции (соматостатин, глюкагон, кальцитонин,
даларгин, атропин и другие М-холинолитики — метацин,
пирензепин, а также блокаторы протоновой помпы — оме-
празол, пантопразол, лансопразол, рабепразол). Для по-
давления панкреатической секреции путем прямого влия-
ния на ацинарные клетки назначают антимаболиты
(5-фторурацил, регионарную искусственную гипотермию,
регионарную рентген-терапию). Все вышеперечисленные
препараты назначаются в общепринятых дозах. К сожа-
лению, на фармацевтическом рынке Украины отсутствуют
такие мощные ингибиторы панкреатической секреции, как
блокаторы рецепторов ХК-ПЗ, панкреатическая рибонукле-
аза, антагонист РАФ — Лексипафант.

Одним из принципиальных способов создания функ-
ционального покоя ПЖ является назначение ФП, однако на

высоте ОП они противопоказаны. Эти средства являются одними из основных в лечении ХП.

Ингибиторы протеаз в настоящее время используют лишь в первые 3 дня ОП. В последние годы все больше публикаций указывают на то, что естественные ингибиторы в большей мере являются антикининовыми, чем анти-трипсиновыми средствами, так как трипсин при попадании в кровь быстро инактивируется собственными сывороточными ингибиторами немедленного, а позже замедленного действия. То есть, трипсин циркулирует в крови не в свободном состоянии, а в комплексе с сывороточными ингибиторами. Антиферментные препараты быстро выводятся из кровеносного русла, практически не проникают в ткань ПЖ и поэтому не могут подавлять тканевой ФИД и ограничивать очаг аутолиза. Кроме того, вышеперечисленные средства не влияют на активность фосфолипазы A_2 , которая играет важную роль в патогенезе заболевания. Все это указывает на необходимость сочетания в лечении гиперферментных панкреатитов препаратов, обеспечивающих функциональный покой ПЖ и, тем самым, уменьшающих поступление ферментов в кровь, с ингибиторами протеаз. Предпочтение среди естественных ингибиторов в настоящее время отдают низкомолекулярному препарату FOY (габексат), который назначают по 0,1 г (растворяют в 500 мл 5% глюкозы) внутривенно капельно 7–10 дней. Доказано, что FOY проникает в панкреатиты, уменьшает выраженность спазма сфинктера Одди. Естественные ингибиторы содержат «балластный» белок, поэтому часто вызывают аллергические реакции (несколько реже эти реакции вызывает габексат).

Ниже представлена тактика хирургического лечения ОП согласно рекомендациям П. Г. Кондратенко с соавт. (2006). Профессор П. Г. Кондратенко и сотрудники руководимой им клиники госпитальной хирургии и эндоскопии Донецкого государственного медицинского университета накопи-

ли колоссальный опыт лечения ОП и достигли в этом существенных положительных результатов.

Хирургическое лечение зависит от тяжести ОП, наличия того или иного осложнения. При разлитом перитоните необходима экстренная операция. Если перитонит является разлитым гнойным, то проводят лапаротомию с санацией и адекватным дренированием брюшной полости и сальниковой сумки. При этом вмешательство на ПЖ не выполняют, а при билиарной гипертензии накладывают наружную холецистостому. При ферментативном перитоните предпочтение отдают лапароскопическому дренированию брюшной полости или ее пункции с исследованием получаемой жидкости на активность ферментов ПЖ, проводят бактериологический посев этой жидкости.

При отечном ОП, стерильном панкреонекрозе при отсутствии осложнений, при парапанкреатическом инфильтрате показана комплексная консервативная терапия.

При оментобурсите проводят консервативное лечение, а в случае его неэффективности в течение 3–4 суток и увеличении размеров зоны воспаления по данным УЗИ необходимо дренирование сальниковой сумки под контролем сонографии.

При наличии острой псевдокисты ПЖ диаметром 3 см и более показана пункция с установкой дренажа под контролем УЗИ. Если псевдокиста имеет меньший размер, то проводят только консервативную терапию с УЗИ-контролем.

При скоплении жидкости в забрюшинной клетчатке показано консервативное лечение, а при его неэффективности в течение 3–4 суток — дренирование забрюшинной клетчатки под контролем УЗИ.

При абсцессе ПЖ или сальниковой сумки необходимы их пункция и дренирование также под контролем сонографии.

Септическая флегмона забрюшинной клетчатки является показанием для ее пункции и дренирования, а при не-

эффективности этих мероприятий — вскрытие флегмоны поясничным доступом.

При билиарной гипертензии целесообразна консервативная терапия, а при отсутствии эффекта в течении 2–3 суток выполняют чрескожную чреспеченочную микрохолецистостомию под контролем сонографии.

При механической желтухе (вклинение камня в ампулу фатерова соска), холангите, отсутствии желчи в ДПК при эндоскопии выполняют эндоскопическую папиллосфинктеротомию, причем при вклиненном камне ЭРХПГ не выполняют.

Аррозивное кровотечение является показанием для экстренного оперативного вмешательства (резекция ПЖ, перевязка сосудов, спленэктомия). Если невозможно выполнить радикальные вмешательства, то проводят паллиативные мероприятия, которыми достигается только временный эффект (тампонада гнойной полости с источником кровотечения). В некоторых случаях применяют препарат Тахокомб, который позволяет остановить кровотечение из ткани ПЖ при отсутствии гнойной полости.

При панкреатических свищах показано консервативное лечение с обязательным использованием препаратов соматостатина/октреотида (Сандостатина, Октреостатина и др.). Если же при наличии наружного панкреатического свища имеет место непроходимость дистального отдела главного протока ПЖ, то накладывают фистулоюноанастомоз по Ру.

В I–II фазах панкреонекроза предпочтение отдают консервативному лечению и малоинвазивным хирургическим вмешательствам с обязательным проведением УЗИ-мониторинга. В III фазе панкреонекроза используют чрескожное многополюсное дренирование с последующим лаважем антисептическими растворами и чресдренажной секвестрэктомией. Применение малоинвазивных вмешательств позволяет снизить послеоперационную летальность и улучшить результаты лечения.

К сожалению, малоинвазивные методы не всегда позволяют обеспечить необходимые результаты лечения. В этих случаях проводят традиционные хирургические вмешательства — этапные некросеквестрэктомии, при лапаротомии выполняют оментобурсостомию с последующим использованием для некросеквестрэктомии ректоскопа, что облегчает течение послеоперационного периода.

Ниже приводим алгоритмы лечения легкого (рис. 18) и тяжелого (рис. 19) ОП, составленные в отделе хирургии и онкологии Королевского университетского госпиталя г. Ливерпуля (Великобритания) профессором J.P. Neoptolemos et al. (2006).

Рис. 18. Алгоритм лечения легкого ОП
(по J.P. Neoptolemos et al., 2006)

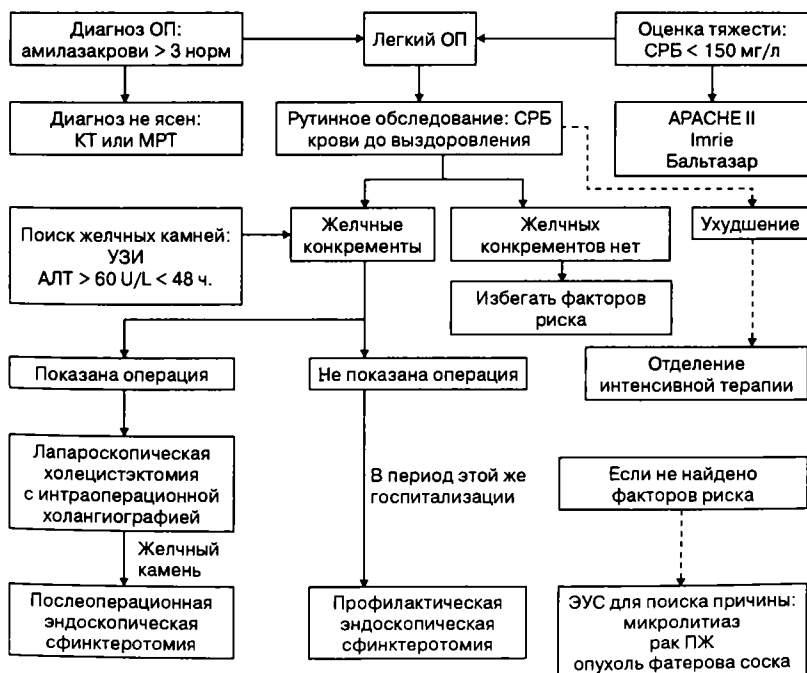
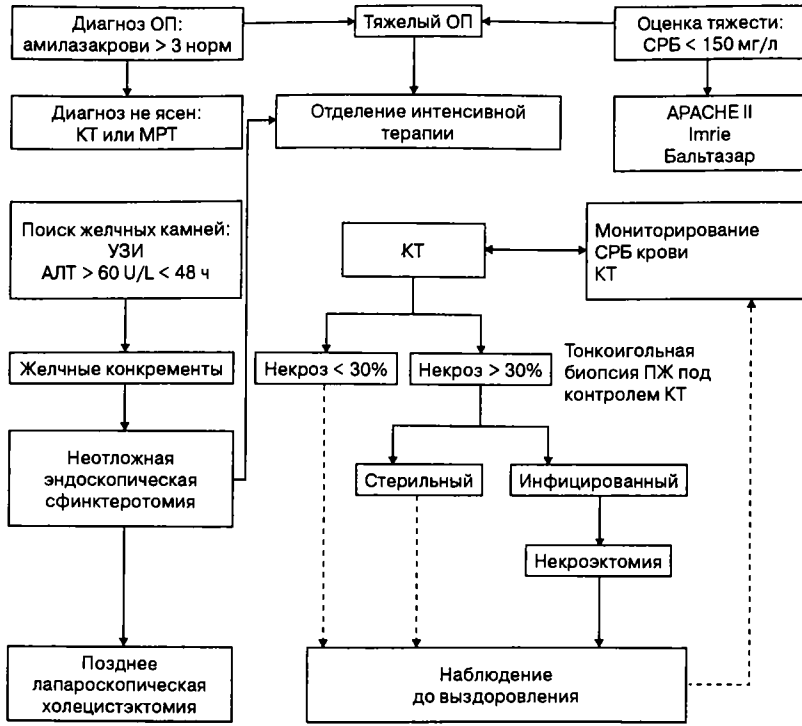


Рис. 19. Алгоритм лечения тяжелого ОП
(по J. P. Neoptolemos et al., 2006)



6. ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

ХП согласно международной Марсельско-Римской классификации 1989 г. — понятие, характеризующее хроническое воспалительное повреждение ткани ПЖ с деструкцией экзокринной паренхимы, её атрофией, фиброзом, и, по крайней мере, на поздних стадиях, деструкцией эндокринной паренхимы. Заболевание имеет фазово-прогрессирующее течение с периодическими приступами ОП, ответственного за рецидивирующую боль, которая нередко является единственным клиническим синдромом. Деструктивные изменения могут быть очаговыми, сегментарными или диффузными. Затем они замещаются фиброзной тканью, и постепенно болевые приступы ослабевают или исчезают, а функциональная недостаточность ПЖ прогрессирует.

Заболеваемость ХП составляет 4–8 случаев на 100 тысяч населения в год, а распространённость заболевания в Европе — 20–200 случаев на 100 тыс. населения. В Германии более 20 тыс., а в России — более 60 тыс. больных ХП. За последние 30 лет в мире отмечен двукратный рост числа больных ОП и ХП, а первичная инвалидизация больных достигает 15%. Больные ХП составляют 25% обращающихся в гастроэнтерологические кабинеты поликлиник Украины, а в специализированных гастроэнтерологических стационарах нашей страны эти больные занимают 9–12% коек. Среди больных ХП в 30% случаев развиваются ранние осложнения (гнойно-септические, кровотечения из изъязвлений гастродуоденальной зоны, тромбоз в системе портальной вены, стеноз холедоха или ДПК и др.), ле-

тность составляет 5,1%. По мере дальнейшего развития ХП, особенно при неэффективном лечении, прогрессирует функциональная недостаточность ПЖ, развивается абдоминальный ишемический синдром. Двадцатилетний анамнез повышает риск развития рака ПЖ в 5 раз. В результате в течение 10 лет умирают 30%, в течение 20 лет — более 50% больных ХП.

По этиологии все панкреатиты делят на первичные, вторичные и посттравматические.

Первичные панкреатиты — ПЖ является органом-мишенью, её поражение первично, и лишь затем могут появиться признаки поражения других органов.

Вторичные панкреатиты — развиваются вследствие патологии других органов (чаще пищеварительного аппарата) или являются одним из проявлений заболевания, поражающего ряд органов.

Посттравматические панкреатиты — развиваются после открытой или тупой травмы ПЖ. Некоторые авторы относят к этой группе послеоперационные панкреатиты, а также поражение ПЖ при ожоговой болезни, химической и лучевой травме (острые отравления, лучевая болезнь), панкреатиты вследствие ЭРХПГ.

Самой частой причиной первичного ХП является *злоупотребление алкоголем*, при котором развивается так называемый алкогольный панкреатит. Существует прямая корреляция между заболеваемостью ОП и потреблением алкоголя мужчинами в возрасте 20–39 лет. Безопасными дозами алкоголя в отношении печени и ПЖ считают 210 мл этанола (530 мл водки) в неделю; опасными — 80–160 мл этанола (200–400 мл водки) в сутки; очень опасными — более 160 мл (более 400 мл водки) в сутки. Некоторые панкреатологи считают, что опасная доза для ПЖ в 2 раза меньше, чем для печени. Кроме того, гепатопанкреотоксическая доза этанола у женщин в 2 раза меньше, чем у муж-

чин. В патогенезе алкогольного панкреатита участвуют несколько механизмов:

этанол вызывает спазм сфинктера Одди, в результате чего возникает внутрипротоковая гипертензия, и стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов. Последние активируются под действием лизосомальных гидролаз, «запуская» аутолиз ткани ПЖ;

этанол нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, вызывая повышение их проницаемости для ферментов;

этанол угнетает биоэнергетические процессы в клетках, уменьшая их устойчивость к повреждающим влияниям и ускоряя некротический процесс;

первичным метаболитом этанола и сигаретного дыма является уксусный альдегид, который оказывает на клетку значительно большее токсическое влияние, чем сам этанол. В то же время, при злоупотреблении алкоголем активность фермента, инактивирующего уксусный альдегид, снижается;

этанол способствует фиброзу мелких сосудов с нарушением микроциркуляции;

этанол увеличивает продукцию гастрина и ХК-ПЗ. Вследствие этого повышается синтез ПЖ ферментов при прежней продукции объема секрета и бикарбонатов. В результате концентрация ферментов в панкреатическом соке растет, происходит преципитация белка с образованием «белковых пробок» в просвете ацинусов и мелких протоков. Эти «пробки» кальцифицируются и нарушают отток секрета.

Камни и кальцификаты ПЖ почти всегда являются следствием панкреатита. Иногда их образование происходит из-за нарушения общего обмена кальция (гиперпаратиреоз), и тогда панкреатит следует за образованием камней и кальцификатов ПЖ. Лишь в 5% случаев их наличие

не проявляется клинически, т. е. протекает бессимптомно. Камни и кальцификаты ПЖ образуются в 40–50% случаев алкогольного панкреатита, при НП, а также при гиперпаратиреозе, редко — при раке и туберкулёзе ПЖ. Камни (pancreolithiasis) образуются в протоках — вирсунговом или его разветвлениях, иногда в мелких протоках. Кальцификаты (calcificatio pancreatica) находятся в ткани ПЖ, чаще в области головки. Обычно панкреолитиаз и кальцификация паренхимы сочетаются друг с другом, реже обнаруживаются изолированно. При наличии камней в протоках говорят об обструктивном панкреатите, а при кальцификатах паренхимы ПЖ — о кальцифицирующем панкреатите. Патогенез их несколько различен, хотя многие механизмы тесно переплетаются.

Хронический кальцифицирующий панкреатит обычно развивается как следствие очагового панкреонекроза с отложением кальция в местах бывшего некроза. Это происходит из-за того, что под действием липазы в очагах жирового некроза нейтральный жир расщепляется до жирных кислот и глицерина, а затем кальций секрета ПЖ образует нерастворимые кальциевые соли жирных кислот, которые и выпадают в месте некроза.

Патогенез панкреолитиаза и кальцифицирующего панкреатита связан также с тем, что при злоупотреблении алкоголем образуются белковые «пробки» в мельчайших, а затем и более крупных протоках ПЖ. Постепенно белковые преципитаты увеличиваются в размере за счёт адсорбции белка лактоферрина (его концентрация при панкреатитах в секрете ПЖ повышена). Параллельно происходит снижение содержания в панкреатическом соке «белка конкрементов ПЖ» — PSP (pancreatic stone protein). Этот белок стабилизирует насыщенный раствор карбоната кальция, каким является секрет ПЖ, удерживая кальций от «выпадения». Понятно, что при уменьшении концентрации PSP

в панкреатическом соке соли кальция осаждаются, причём обычно в области белковых «пробок», т. е. происходит кальцификация последних.

В последние годы доказано, что PSP — собирательное понятие, т. к. несколько компонентов секрета ПЖ способны удерживать карбонат кальция от кристаллизации. Основным из этих компонентов является белок литостатин.

Кроме PSP, важным фактором предотвращения преципитации кальция и белка в протоках ПЖ являются ионы цитрата (лимонной кислоты). В опытах на животных доказано, что длительное потребление алкоголя снижает концентрацию цитратов в панкреатическом соке и тем самым способствует кальцификации ПЖ.

Высказывается предположение о двух разновидностях заболевания, сопровождающегося образованием кальцинатов и кальцификатов ПЖ. Первая разновидность характеризуется наличием камней правильной формы с высокой степенью кальцификации и имеет чёткую связь с употреблением алкоголя или с недостаточным (неполноценным) питанием (например, при тропическом панкреатите). Это и есть собственно кальцифицирующий панкреатит. При втором варианте типичны мелкие нерастворимые протеиновые пробки со слабой степенью кальцификации, чаще рентген-негативные. Эта разновидность ХП, вероятно, обусловлена генетически и не связана с внешними причинами.

Панкреолитиаз и кальцификация ткани ПЖ могут сочетаться с ЖКБ, а при гиперпаратиреозе — с почечно-каменной болезнью.

В последние годы выделяется фиброкалькулёзный сахарный диабет, обусловленный избыточным употреблением в пищу продуктов, содержащих цианиды (маниока, тапиока, сорго, просо и др.) на фоне дефицита белков и недоедания.

Систематическое употребление жирной пищи приводит к чрезмерной продукции ХК-ПЗ и, следовательно, ферментов ПЖ, особенно липолитических, при прежнем объеме секрета. Далее формируются «белковые пробки» и кальцификация. Однократный прием большого количества алкоголя и (или) жирной пищи может спровоцировать ОП, рецидив ХП.

Лекарственный панкреатит, т. е. панкреатит, индуцированный лекарственными препаратами, занимает скромное место среди этиологических вариантов заболевания. Его частота составляет около 5% среди всех случаев панкреатитов. Известно более 70 лекарственных средств, способных спровоцировать панкреатит. Однако, диагноз лекарственного панкреатита сложен, а его установление требует доказательства трёх принципиальных позиций:

чётких критериев, подтверждающих панкреатит вообще;

исключения более частых причин панкреатита (алкоголь, микролитиаз);

наличия связи панкреатита с приёмом препарата.

При злоупотреблении алкоголем или при наличии ЖКБ (микролитиаза) и параллельном приёме панкреотоксического препарата панкреатические атаки обычно связывают с более «привычными» этиологическими факторами, а связь с приёмом медикаментов, если и замечают, считают совпадением. У таких больных диагноз лекарственного панкреатита особенно сложен, а течение заболевания из-за продолжения действия его причины (на фоне дальнейшего приёма соответствующего препарата) становится тяжёлым, непрерывно рецидивирующим, резистентным даже к мощной терапии.

Препараты, вызывающие лекарственный панкреатит, по варианту патогенеза заболевания разделяют на 4 группы: собственно панкреотоксические средства; пре-

параты, провоцирующие панкреатит по механизму идиосинкразии, вследствие аллергических реакций или из-за формирования при обычном метаболизме препарата промежуточных продуктов, способствующих развитию панкреатита.

Собственно панкреотоксические препараты оказывают дозозависимое действие. Причём, возможно экспериментальное воспроизведение панкреатита у животных, также зависимое от дозы лекарственного средства. Заболевание развивается через короткий или близкий к нему по длительности латентный период (1–3 дня). Чувствительность конкретного пациента к препарату не имеет значения в патогенезе лекарственного панкреатита, вызванного собственно панкреотоксическим агентом. Примерами таких средств могут служить парацетамол и эритромицин, при передозировке которых развивается панкреатит. Однако, в патогенезе панкреатита, вызванного передозировкой эритромицина, кроме панкреотоксичности препарата, имеет значение его прокинетическая активность с возможностью развития спазма сфинктера Одди и внутрипротоковой панкреатической гипертензии.

Идиосинкразия, то есть наследственно детерминированное изменение типичного действия лекарств, значительно чаще является основой патогенеза лекарственного панкреатита. В основе идиосинкразии к лекарствам, в т. ч. при лекарственном панкреатите, лежит наследственно обусловленный недостаток определённых ферментов (энзимопатия), принимающих участие в метаболизме лекарственных веществ. Важно подчеркнуть, что эти нарушения неспецифичны, т. е. не являются аллергическими. Развитие такого варианта заболевания практически непредсказуемо (нельзя ожидать), не является дозозависимым, не воспроизводится экспериментально, а латентный период может быть различным. При идиосинкразии панкреатит

является следствием накопления панкреотоксичных метаболитов препарата при нарушении их инактивации, элиминации у конкретного больного. Между приёмом препарата, вызывающего панкреатит из-за нарушения метаболизма, элиминации продуктов обмена лекарственного средства, т.е. из-за идиосинкразии, и началом заболевания латентный период средний (1–6 недель) или продолжительный (более 6 недель). Примеры соответствующих средств: тиазидовые диуретики, валериановая кислота и её соли (ацедипрол и др.).

Если панкреатит связан с гиперчувствительностью, т.е. имеет специфический иммунопатологический (аллергический) механизм развития, то при каждом последующем приёме препарата латентный период становится короче, а выраженность панкреатической атаки — тяжелее. Аллергический лекарственный панкреатит может сопровождаться крапивницей, лимфаденопатией, болями в суставах, эозинофилией. Примеры препаратов, вызывающих аллергический панкреатит или панкреатит вследствие других типов реакций гиперчувствительности: азатиоприн, 6-меркаптопурин, сульфаниламиды, 5-аминосалицилаты, тетрациклин, метронидазол, дидеоксинозин.

Четвёртый вариант патогенеза лекарственного панкреатита — его развитие вследствие формирования при нормальном метаболизме препарата (идиосинкразия отсутствует) промежуточных продуктов, «опасных» для ПЖ. Например, при метаболизме эстрогенов и изотретиноина провоцируется гипертриглицеридемия. Последняя, в свою очередь, является этиологическим фактором панкреатита. При лечении цефтриаксоном формируется билиарный сладж, который, в свою очередь, может спровоцировать панкреатит.

Разработана классификация лекарственных средств по вероятности провоцирования панкреатита (табл. 8):

I класс препаратов (группа высокого риска) — доказан рецидив панкреатита после повторного приёма средства хотя бы в одном случае;

II класс препаратов (группа возможного риска) — доказано наличие связи с препаратом хотя бы в трёх случаях панкреатита + имеет место латентный период характерной для препарата длительности, более, чем в 75% случаев;

III класс препаратов (группа потенциального риска) — доказано наличие связи с препаратом хотя бы в двух случаях панкреатита, но нет характерного для препарата латентного периода и зависимости между приёмом средства и рецидивом панкреатита;

IV класс препаратов (группа сомнительного риска) — те же характеристики, что у препаратов III класса, но доказано наличие связи панкреатита с препаратом не более, чем в одном случае или в большем количестве случаев, но информация не опубликована.

Препарат может быть одновременно отнесен к двум и более классам, особенно к I и II.

Распределение препаратов, индуцирующих лекарственный панкреатит, по классам представлено в табл. 8.

Однако, тяжесть лекарственного панкреатита не зависит от того, к какому классу в отношении вероятности развития заболевания он относится (табл. 8). В подавляющей части случаев различные препараты вызывают лёгкий панкреатит за исключением пентамидина, валериановой кислоты и её солей, дидеоксинозина. Последние 3 средства вызывают развитие тяжёлых форм ОП с возможным летальным исходом.

Диагностика и лечение лекарственного панкреатита не отличаются от традиционных подходов. Конечно, принципиальным является выявление и прекращение введения «этиологического» препарата.

**Классификация лекарственных препаратов,
способных вызвать ОП
(по S. M. Tenner, W. M. Steinberg)**

<i>Класс I</i>	<i>Класс II</i>	<i>Класс III</i>	<i>Класс IV</i>
<ul style="list-style-type: none"> • α-метилдопа • 5-амино-салицилаты • Азатиоприн • Циметидин и др. блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов • Цитозин арабинозид • Дексаметазон и др. кортикостероиды • Эстрогены • Фуросемид • Изониазид • 6-меркаптопурин • Метронидазол • Пентамидин • Прокаинамид • Стибоглюконат • Сулиндак • Сульфаниламиды • Тетрациклин • Валериановая кислота и её соли, например ацедипрол 	<ul style="list-style-type: none"> • 5-амино-салицилаты • Ацетоминофен (парацетамол) • α-метилдопа • Азатиоприн • Циметидин и др. блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов • Дидеоксинозин • Эритромицин • Эстрогены • Пентамидин • Метронидазол • Тиазидовые диуретики • Валериановая кислота и её соли • L-аспарагиназа • Стибоглюконат 	<ul style="list-style-type: none"> • Ампициллин • Клозапин • Циклоспорин • Препараты золота • Изотретиноин • Лизиноприл и др. ингибиторы АПФ • Кортикостероиды • Тиазидовые диуретики 	<ul style="list-style-type: none"> • Бетаметазон • Амидарон • Колхицин • Карбамезепин • Цефтриаксон • Ципропептидин • Диазоксид • Дифеноксилат, эрготамин • Этакриновая к-та • АКТГ • Бендофлюметезид • Эналаприл • Индометацин • Кетопрофен • Мefенамовая к-та • Метолазон • Нитрофураны • Октреотид • Оксифенбутазон • Фенолфталеин • Пропоксифен • Ранитидин • Рифампицин • ИЛ 2 <p><i>Противоопухолевые препараты:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Метолазон • Доксорубин • Циклофосфамид • Цисплатин • 5-фторурацил • Винкристин

Примечание: в таблице представлены фармакологические названия лекарственных средств.

Дефицит белка в питании (квашиоркор) нарушает синтез тканевых и сывороточных ингибиторов протеолитических ферментов. Этот фактор является основным в патогенезе т. н. тропического панкреатита, встречающегося в развивающихся странах Африки, Азии. В возникновении этого заболевания имеет значение не только дефицит белка, но и жиров, витаминов, селена и меди в питании, его низкая калорийность. Возможно, в патогенезе тропического панкреатита участвуют токсические гликозиды, содержащиеся в корнях маниока. У больных уже в детском, юношеском возрасте, с одинаковой частотой у мужчин и женщин, развивается кальцифицирующий панкреатит, часто сопровождающийся сахарным диабетом и не связанный со злоупотреблением алкоголем. Фактором риска тропического панкреатита у детей считают недоедание матерей в период беременности.

Выделяют редкие *наследственные, генетически обусловленные формы* панкреатитов, связанные чаще с нарушением обмена аминокислот (лизина, глицина, цистина), кальция; с аномалиями ПЖ, её протоковой системы; с дефицитом антиоксидантов.

В 1996 г. D. Whitcomb et al. разработали генную теорию, объясняющую развитие НП и связывающую его с мутацией гена, кодирующего трипсиноген. Была показана связь НП с наследованием специфических маркеров известных локусов хромосом, доказана ассоциация НП с мутацией гена в длинном плече VII хромосомы (7q35). При этой мутации происходит замена аргинина на гистидин в 117-м положении молекулы трипсиногена — R117H (по новой номенклатуре — R122H). Доказательство генетической предрасположенности к развитию панкреатита в 5% случаев заболевания нашло своё отражение в классификации факторов риска ХП — в классификации TIGAR-O. В этой аббревиатуре буква «G» расшифровывается как «genetic»

(см. ниже). Важно подчеркнуть, что эта классификация делит пациентов на категории согласно факторам риска, максимально-ассоциированным с панкреатитом для каждого конкретного случая. Например, пациент с мутацией катионического трипсиногена R122H (80% вероятности развития панкреатита и 40% вероятности хронизации), который потребляет алкоголь (только изолированное злоупотребление алкоголем без наследственной предрасположенности к панкреатиту даёт менее 10% вероятности его развития) попадет в категорию «Генетический панкреатит», а не в категорию «Токсико-метаболический панкреатит». Действительно, одной генетической предрасположенности, как правило, недостаточно для развития панкреатита — необходим инципирующий внешний фактор (чаще злоупотребление алкоголем, билиарная патология), способствующий манифестации заболевания. Конечно, генетическая предрасположенность является основанием для более вероятного развития того же алкогольного панкреатита. НП одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин, не имеет различий в зависимости от расы.

Позже были выявлены мутации гена серинпротеазного ингибитора Казалья типа I (SPINK I) у пациентов с идиопатическим ХП, доказана связь около половины случаев тропического панкреатита и части случаев идиопатического ХП с мутацией SPINK I (N291).

Проанализируем подробнее патогенез НП, ассоциированного с мутациями R122H и N291. Молекула трипсина состоит из двух субъединиц, соединённых полипептидной цепью. В положении 117 этой цепи находится аргинин. Между двумя субъединицами трипсина располагается его активный центр, который способен распознавать аргинин и лизин и осуществлять в месте соединения этих аминокислот лизис полипептидной цепи. Именно таким образом трипсин, мезотрипсин и энзим Y инактивиру-

ют 80% интрапанкреатических трипсиногена и трипсина. Остальные 20% инактивации интрапанкреатических протеаз обеспечиваются SPINK I. Этот ингибитор представляет собой специфический субстрат для трипсина. SPINK I необратимо связывает серин трипсина с лизином своего активного центра. Важно, что SPINK I синтезируется в количестве, в 20 раз меньшем количества трипсиногена, продуцируемого ПЖ. В связи с этим SPINK I может полностью ингибировать трипсин в ткани органа только тогда, когда уровень активности трипсина низкий. В этих случаях SPINK I предотвращает последующую аутоактивацию трипсиногена и блокирует каскад активации панкреатических ферментов и аутолиза ПЖ (рис. 10). При интенсивной активации трипсиногена SPINK I не в состоянии его инактивировать. В этом случае трипсин и другие трипсиноподобные ферменты, как было сказано выше, лизируют полипептидную цепь, объединяющие 2 субъединицы трипсина, в положении 117, т. е. в месте соединения аргинина и лизина. При мутации катионного трипсиногена R122H аргинин заменяется на гистидин, поэтому трипсин не способен лизировать молекулы трипсиногена и трипсина. Мощности SPINK I в этих случаях не хватает для блокирования аутоактивации трипсиногена, продолжается каскад активации панкреатических ферментов и аутолиз ПЖ. При мутации SPINK I (N291) снижается степень инактивации трипсина и при воздействии мощного провоцирующего фактора (алкоголь) также развивается НП (рис. 20).

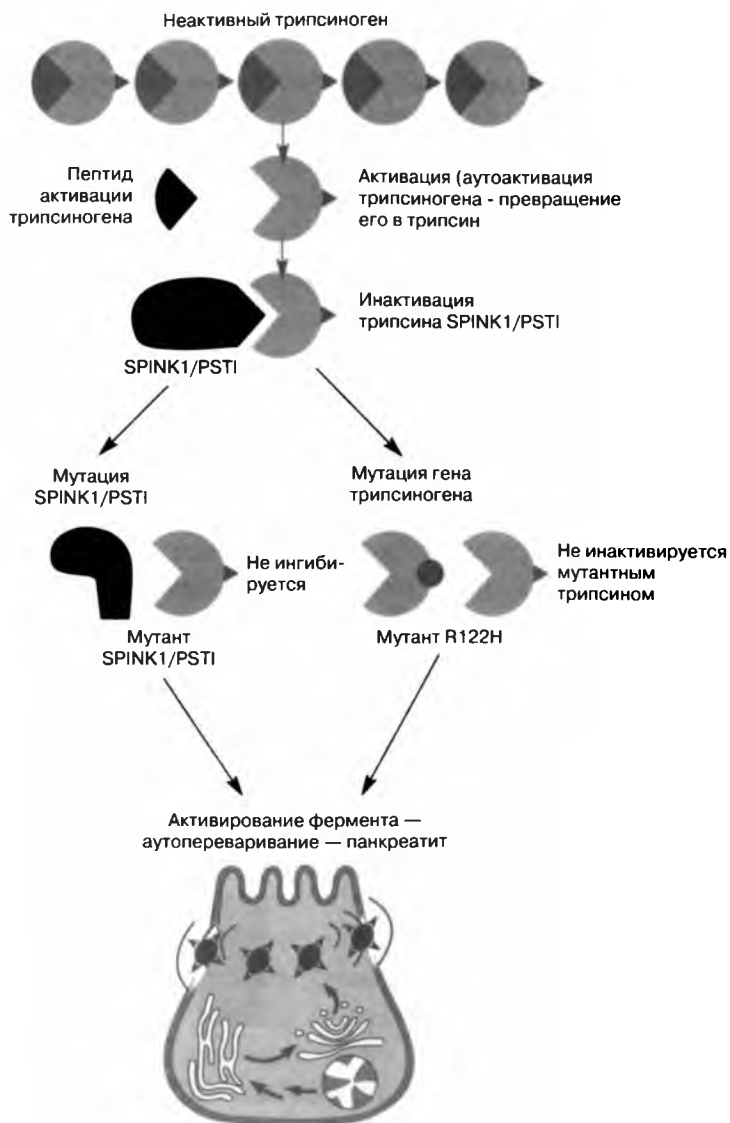
НП подразделяется на:

классический (аутосомно-доминантный, с пенетрантностью 80%; ген катионного трипсиногена PRSS1, R122H, N291);

идиопатический (PRSS1 — A16V, D22G, K23R).

В развитии НП доказано значение и других мутаций.

Рис. 20. Интрапанкреатическая активация трипсиногена и генетически детерминированные аномалии механизмов защиты от чрезмерной интраорганной активации этого профермента (по M. W. Büchler et al., 2004)



В частности, мутации CFTR — гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза. Эта мутация и мутация SPINK I наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При наличии у пациента мутации CFTR развивается муковисцидоз или генетически детерминированный гипоферментный панкреатит. Такой вариант НП возможен также при недостаточности продукции и нарушении активации трипсинагена.

В связи с новыми представлениями о роли генных мутаций в патогенезе ХП, можно предположить, что две ведущие формы *идиопатического панкреатита* — с ранним и поздним началом — обусловлены разными генетическими механизмами. Более того, вариант с поздним началом может быть модифицирован факторами среды, такими, например, как алкоголь. В соответствии с этой гипотезой, возможно, что среди алкоголиков ХП развивается только у лиц с генетической предрасположенностью к этой патологии. Данное предположение подтверждается тем фактом, что алкогольный ХП диагностируется лишь у небольшой части людей, злоупотребляющих спиртными напитками. С этим согласуется тот факт, что клиническая манифестация доказанного НП появляется обычно в возрасте 3–10 лет и имеет второй пик в возрасте 20–25 лет, когда у большинства пациентов начинается приём алкоголя.

Ишемический ХП — еще один из вариантов первичного ХП. Он развивается при поражении сосудов, кровоснабжающих ПЖ. Ишемия ПЖ может развиваться в соответствии с тремя принципиальными механизмами. Во-первых, элементы ишемии ПЖ неизбежно возникают при ОП, обострении ХП, когда вследствие отека органа повышается внутриорганный давление. Если давление превышает 20 мм рт. ст., то это приводит к сдавливанию интрапанкреатических сосудов, усугублению панкреатита и усилению панкреатической боли. То есть, ПЖ в этих ситуациях создает ишемию «сама себе», ухудшая течение панкреатита. Кроме того,

ишемия ПЖ может развиваться из-за сдавливания кровоснабжающих ее сосудов (экстравазальные причины) или вследствие заболевания этих сосудов (интравазальные причины). Необходимо отметить, что экстравазальные причины приводят к развитию ишемического ХП в 10,0–38,0% случаев; интравазальные причины вызывают развитие ишемического ХП в 62,0–90,0% случаев, причем наиболее частой причиной является атеросклероз. Экстравазальный стеноз брюшного отдела аорты или его ветвей может иметь место при их сдавливании фиброзно-измененной срединной дугообразной связкой и медиальными ножками диафрагмы, ганглиями брюшного сплетения и т. п. Важно, что сама ПЖ при значительном увеличении размеров (опухоли, кисты и др.) также может способствовать возникновению абдоминальной ишемии и, в результате, собственной ишемии, оказывая давление на чревный ствол, верхнюю брыжеечную артерию и даже брюшной отдел аорты. Такая возможность обусловлена тесными анатомо-топографическими связями ПЖ с большими сосудами. Это второй вариант патогенеза ишемической панкреатопатии. Интравазальные причины ишемии ПЖ (третий вариант патогенеза ишемических панкреатопатий): атеросклероз брюшного отдела аорты, чревного ствола и их ветвей, тромбангит, узелковый периартериит, диабетическая ангопатия, системная красная волчанка, вызванный амфетаминами некротизирующий ангиит, злокачественная гипертензия. В некоторых случаях острый «идиопатический панкреатит» развивается на фоне стенозирующего атеросклероза панкреатических сосудов и сопровождается шоком. Причем, при постепенном атеросклеротическом сужении сосудов развивается ишемический ХП, а при эмболии из атеросклеротической бляшки — острая ишемия ПЖ. Последнее состояние, вплоть до инфаркта ПЖ, может развиваться и при других заболеваниях, которые сопровождаются повышенным тромбообразова-

ем со склонностью к тромбозам (стеноз митрального отверстия, бактериальный эндокардит, тромбоваскулиты и др.). Провоцирующим фактором относительно острой ишемии ПЖ может быть аортография. Факторами риска являются также сочетание атеросклероза с артериальной гипертензией, инфаркт миокарда, цирроз печени, почечная недостаточность, аневризма и тромбоз селезеночной вены, рак ПЖ, сыпной тиф и т. д. В большей части случаев различные факторы, которые приводят к ишемии ПЖ, сочетаются с другими этиологическими факторами ХП (алкоголь, билиарная патология и др.), и заболевание не является чисто ишемическим.

Диабетическая ангиопатия чаще приводит к хронической ишемии ПЖ вследствие постепенного сужения просвета сосудов, в особенности при частом сочетании с их атеросклеротическим поражением. Однако, из-за склонности к тромбообразованию при диабетической ангиопатии возможна и острая ишемия ПЖ по типу очагового панкреонекроза. То есть, не только панкреатит приводит к вторичному сахарному диабету, но и наоборот, сахарный диабет, в особенности при продолжительном течении у пожилых больных, может вызвать развитие ишемического ХП и экзокринной недостаточности ПЖ.

Перейдем к обсуждению этиологии и патогенеза вторичного ХП.

Билиарный панкреатит. Заболевания желчных путей являются причиной развития 60–70% вторичных панкреатитов. Это связано с тем, что общий желчный и вирсунгов протоки часто сливаются и открываются общим отверстием в области фатерова соска. В норме давление в протоке ПЖ выше, чем в общем желчном протоке, что предотвращает попадание желчи в панкреатический проток. При воспалительном процессе в желчных путях давление в них повышается, и желчь забрасывается в проток ПЖ. Актив-

вируются фосфолипазы, образуя из лецитина желчи высокотоксичный лизолецитин. Одновременно в ряде случаев в проток ПЖ попадает и патогенная флора из инфицированной желчи. При ЖКБ к вышеперечисленным факторам присоединяется раздражение сфинктера Одди микролитами, что приводит к его дискинезии. Причем, гипертонус сфинктера приводит к протоковой гипертензии, а недостаточность — к дуодено-панкреатическому рефлюксу и внутриорганной активации протеолитических ферментов энтерокиназой. Наиболее опасными в отношении развития ОП и атак ХП являются мелкие и очень мелкие камни (микролиты). Так, частые рецидивы ХП имеют место у больных, у которых при УЗИ и холецистографии в жёлчном пузыре или холедохе выявляются не камни, а жёлчная «замазка» (билиарный «ил» — sludge). В этой «замазке» диаметр микролитов не более 1 мм. Камни диаметром 1,0–1,9 мм именуют «гравием», а камни диаметром более 2 мм считают «обычными». Причём, среди последних наиболее опасны мелкие камни размером до 4 мм. Атака ХП у больных билиарным панкреатитом обычно развивается после пищевой провокации. Холецистэктомия не всегда уменьшает, а в некоторых случаях даже увеличивает риск развития панкреатита из-за рубцового стенозирования конечного отрезка общего желчного протока (стенозирующий папиллит).

Панкреатит при заболеваниях ДПК — пептической язве, дуоденитах, дивертикулах. При этих заболеваниях, как правило, развивается отек фатерова соска (папиллит), вследствие которого затрудняется отток секрета ПЖ. Следствием папиллита может быть спазм, а затем и недостаточность сфинктера Одди. Кроме того, при язвенной болезни, дивертикулах ДПК, хронических дуоденитах нарушается моторно-эвакуаторная функция ДПК, развивается синдром дуоденостаза (хронической дуоденальной недостаточности).

сти), повышается давление в просвете ДПК. Это также ухудшает условия оттока из протока ПЖ и повышает риск дуоденопанкреатического рефлюкса.

Пептическая язва ДПК обычно связана с высокой кислотообразующей функцией желудка. Таким образом, чрезмерная стимуляция хлористоводородной кислотой продукции секретина приводит к повышению гидрокинетической функции ПЖ с увеличением объема её секрета. При нарушении оттока секрета (см. выше) нарастание его объёма способствует значительному повышению давления в протоках ПЖ.

В последние годы рассматривается вопрос о значении инфекции *Helicobacter pylori* (Hр) в этиологии и патогенезе панкреатитов. Так, доказано ингибирующее влияние вакуолизирующего токсина Hр на внешнюю секрецию ПЖ. Кроме того, аммоний, образующийся в процессе жизнедеятельности Hр, всасываясь в кровь, прямо действует на ацинарные клетки, нарушая их функционирование.

В свою очередь, панкреатическая недостаточность способствует обсеменению слизистой желудка и ДПК Hр, нарастанию морфологических изменений этой слизистой. Клиническими исследованиями доказаны усугубление клиники ХП у больных, инфицированных Hр, и определённый эффект антихеликобактерной терапии.

Закономерно развивается панкреатит при пенетрации язвы в ПЖ.

«Гастрогенный» ХП — возникает при гипо- и анацидных гастритах, атрофических дуоденитах. В этих случаях снижена секретинная и панкреозиминная стимуляция внешнесекреторной функции ПЖ, что приводит к постепенному «угасанию» продукции ферментов.

Панкреатит развивается при *первичной* (опухоли, папиллиты) и *вторичной* (дисфункция сфинктера Одди, рубцовый стеноз и др.) *патологии фатерова соска*.

Панкреатит при хронических гепатитах и циррозах печени (гепатопанкреатический синдром). В развитии панкреатита имеет значение поражение ПЖ вирусами гепатитов А, В, С, Е. Так, доказана возможность репликации вирусов В и С в паренхиме ПЖ. Одним из вариантов гепатопанкреатического синдрома является панкреатит при гемохроматозе — генетически детерминированном нарушении обмена железа. При этом заболевании поражается печень (гепатит или цирроз), ПЖ (панкреатит, сахарный диабет) и кожа, которая приобретает бронзовую окраску («бронзовый диабет»).

Панкреатит при энтеритах и колитах обычно связан с повышением давления в просвете кишечника, с ухудшением условий оттока секрета ПЖ или с нарушением продукции секретина и ХК-ПЗ.

Панкреатит при других вирусных инфекциях. При эпидемическом паротите панкреатит возникает как следствие непосредственного поражения ПЖ вирусом, так и из-за нарушения регуляции продукции секретина околоушной слюнной железой.

ПЖ поражается и другими вирусами (Коксаки, Экхо, инфекционного мононуклеоза, аденовирусами, энтеровирусами, цитомегаловирусами, вирусами герпеса). Доказано поражение ПЖ вирусом СПИДа.

Аллергический панкреатит — проявление пищевой, медикаментозной аллергии, глистных инвазий (описторхоза, аскаридоза). Некоторые авторы выделяют паразитарный панкреатит в качестве самостоятельной этиологической формы заболевания. Чаще всего протекает в виде ХП. Редко аллергия является единственным механизмом развития панкреатита. Чаще она усугубляет его течение, провоцирует его острые атаки.

«Иммуногенный» ХП — развивается на фоне иммуногенетической предрасположенности к развитию различ-

ных вариантов гиперчувствительности к ткани ПЖ, при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона. Доказано повышение риска развития ХП при наличии у человека группы крови А (II), Rh⁺ и антигенов HLA A1, B7, B8 и др.

Панкреатит при гиперлипидемии (особенно I, IV и V типов), связывают с жировой инфильтрацией ацинарных клеток и с жировой микроэмболией сосудов.

Панкреатит при гиперпаратиреозе связан с гиперкальциемией. Кальций стимулирует экболическую функцию ПЖ, внутриорганно активирует трипсиноген, что приводит к возникновению очагов аутолиза. Кроме того, при избытке кальция в панкреатическом секрете он выпадает в ацинусах и мелких протоках ПЖ с развитием кальцификатов.

Несмотря на многообразие причин ОП и ХП, их патогенез сводится к прямому повреждению ткани ПЖ с протеазно-ингибиторным дисбалансом и/или к повышению давления в протоковой системе ПЖ, рефлюксу в вирсунгов проток желчи и/или дуоденального содержимого. В результате происходит внутриорганная активация ферментов с проникновением их из протока в ткань ПЖ и развитием ее аутолиза. Необходимым условием этого процесса является «поломка» механизмов самозащиты ПЖ (см. раздел «Клиническое значение некоторых анатомо-функциональных особенностей ПЖ»), так как на неповрежденную ткань ферменты не действуют. При некрозе ацинарных клеток синтезированные в них ферменты в избытке поступают в кровь, активируют кининовую систему, фагоцитоз, систему комплемента, способствуют выбросу медиаторов тучными клетками (гистамина, серотонина), нарушают равновесие между коагуляцией и фибринолизом, микроциркуляцию, морфофункциональные свойства эритроцитов. Активируется перекисное окисление липидов, накапливаются его продукты, происходит депрессия

антиоксидантной защиты, что, в свою очередь, способствует усугублению протеазно-ингибиторного дисбаланса, включаясь в порочный круг патогенеза панкреатита. В последние годы доказано большое значение в любом воспалительном процессе, в т. ч. в патогенезе панкреатитов, цитокинов — веществ, выделяемых лейкоцитами, которые устремляются в очаг воспаления. Провоспалительными цитокинами являются ИЛ 1, 6, 8, TNF, PAF. Их антагонисты, т. е. противовоспалительные медиаторы: ИЛ 10, антагонист рецепторов ИЛ 1 и др. При дисбалансе про- и противовоспалительных медиаторов в сторону первых воспаление, в т. ч. при панкреатите, усиливается. Этот дисбаланс увеличивает риск осложнений ОП, т. к. медиаторы воспаления оказывают и местные, и системные эффекты. Определение сывороточного уровня ИЛ-6 в первые 24 ч после дебюта панкреатита имеет большое значение для прогноза летальности. При раннем повышении концентрации ИЛ-8 в сыворотке крови с высокой степенью достоверности можно прогнозировать мультиорганную дисфункцию. ИЛ-6 и ИЛ-8 могут быть отнесены к группе вторичных цитокинов, т. к. их секреция контролируется первичными медиаторами воспаления, к которым относятся ИЛ-1 и TNF- α . Длительное их присутствие в системной циркуляции при ОП ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом. Все экспериментальные модели панкреатита свидетельствуют о тесной ассоциации TNF- α и ИЛ-1 с местной и системной тканевой деструкцией.

Несколько обособленное место в цепи взаимодействия медиаторов воспаления занимает PAF. Помимо индукции дегрануляции тромбоцитов и лейкоцитов он обладает выраженным вазодилатирующим эффектом, который в значительной мере обуславливает дисфункцию местного и системного кровообращения, ведущую к коллапсу и усугубляющую мультиорганную недостаточность.

Активации цитокинового каскада способствует также повышенная проницаемость кишечной стенки для грамотрицательных бактерий (в большей мере кишечной палочки), бактероидов и их эндотоксина — специфического липополисахарида. Липополисахарид оказывает прямое повреждающее действие на ацинарные клетки, усугубляет эндотоксемию, дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами, участвует в активации перекисного окисления липидов, процесса апоптоза, активирует звёздчатые клетки, липоциты, трансформирующий фактор роста β_1 (TGF- β_1). Всё это приводит к усугублению альтерации паренхимы ПЖ, системных проявлений панкреатита, а в перспективе — к усилению и продукции коллагена, и фиброзированию ПЖ.

Существенное значение в патогенезе панкреатитов играет процесс апоптоза — запрограммированной и регулируемой смерти клеток. Апоптоз — результат генетически детерминированной программы, направленной на гибель клеток. Благодаря апоптозу из организма удаляются «состарившиеся» клетки, клетки с дефектами ДНК. Это препятствует пролиферации таких «дефектных» клеток, т. е. апоптоз является своеобразной охранительной реакцией. Он вызывается различными повреждениями клеток — вирусными, токсическими (в том числе липополисахаридом грамотрицательных бактерий), лекарственными, нарушениями кровоснабжения и т. д. Эффектами апоптоза могут быть оксидантный стресс, активация протеаз, дисрегуляция обмена кальция. Отсюда понятно, что при усилении апоптоза (при ОП в этом большое значение придается тому же бактериальному липополисахариду) развивается некроз, т. е. усугубляется аутолиз ПЖ. При ослаблении апоптоза генетически повреждённым клеткам предоставляется возможность пролиферации, что ведёт к гиперплазии, а затем к опухолевой трансформации. Стимулирует апоптоз

ген p53, а ингибирует ген bcl2. При длительном воспалении, особенно вирусном, происходят мутации этих генов; p53 начинает ингибировать апоптоз, а bcl2 усиливает своё влияние через эпидермальный (EGF), тромбоцитарный, α - и β -трансформирующие факторы роста. В результате извращается регенерация, усиленно пролиферируют генетически изменённые клетки, удлиняется продолжительность жизни клеток вообще, и увеличивается вероятность возникновения в них изменений. Всё это в конечном итоге способствует преднеопластической, а затем и неопластической пролиферации.

Все вышеописанные процессы происходят на фоне «истощения» сывороточных ингибиторных систем. Таким образом, в истоках патогенеза панкреатитов — ФИД.

Каждое обострение ХП сопровождается активацией ККС. В плазме крови основным представителем ККС является брадикинин. Субстратом для его образования служат кининогены, а ключевыми ферментами, принимающими участие в кининогенезе являются калликреины. Панкреатический калликреин синтезируется в ПЖ. При «уклонении» ферментов в кровь уровень калликреина в ней повышается, с чем и связана активация ККС. В результате увеличиваются отек ПЖ, проницаемость сосудов, нарушается регионарная, а в ряде случаев и общая гемодинамика, усиливается болевой синдром.

В патогенезе панкреатита участвуют нарушение гемостаза и микроциркуляции ПЖ, нарушения взаимоотношений между коагуляцией и фибринолизом, сдвиги клеточного и гуморального иммунитета.

При ХП, особенно при алкогольном ХП, активируется фиброгенез ПЖ. Звездчатые клетки ПЖ аналогичны в морфологическом отношении печеночным звездчатым клеткам, которые играют доминирующую роль в развитии фиброза печени. Установлено, что активированные звёздчатые

клетки играют ключевую роль в процессе формирования фиброза за счет их способности регулировать как синтез, так и распад внеклеточных матричных протеинов. Звёздчатые клетки ПЖ прямо активируются этиловым спиртом и ацетальдегидом, о чем свидетельствует повышенная выработка этими клетками внеклеточного матричного протеина. Показано, что выращивание панкреатических звёздчатых клеток с этанолом или ацетальдегидом в присутствии антиоксидантного витамина Е предупреждает активацию этих клеток. Такие результаты позволяют предположить, что механизмом вызванной этиловым спиртом активации звёздчатых клеток, по всей видимости, является его превращение в ацетальдегид и последующее создание окислительного стресса в клетках.

Во время продолжительного приема больших доз алкоголя звёздчатые клетки ПЖ подвергаются воздействию не только этилового спирта и его метаболитов, но также и провоспалительных цитокинов, содержание которых в крови и в ткани ПЖ во время панкреатической атаки резко увеличивается. Доказано, что провоспалительные цитокины (TNF, ИЛ 1 и 6 и др.) вызывают активацию звёздчатых клеток ПЖ *in vitro*.

Таким образом, предполагают, что существуют два механизма формирования фиброза ПЖ: некровоспалительный механизм (активация звёздчатых клеток ПЖ провоспалительными цитокинами) и прямая активация звёздчатых клеток этиловым спиртом через ацетальдегид и/или окислительный стресс, т. е. некроз ткани ПЖ или её воспаление не являются обязательными для стимулирования фиброгенеза в ПЖ при злоупотреблении алкоголем. Эта концепция согласуется с результатами последних исследований, подтверждающих возможность активации звёздчатых клеток печени при отсутствии гепатита у больных-алкоголиков.

Необходимо акцентировать внимание на то, что в соответствии с преимущественным участием в развитии заболевания прямых панкреотоксических воздействий (алкогольный ХП) и нарушения оттока панкреатического секрета (билиарный ХП) выделяют «болезнь малых протоков» и «болезнь больших протоков». В первом случае с помощью различных методов визуализации расширения одного или более протоков ПЖ не выявляют, во втором случае обнаруживают увеличение просвета чаще главного протока, реже — боковых протоков. Такое разделение является принципиальным для определения тактики лечения и, в частности, для решения вопроса о способе купирования болевого синдрома.

Особого рассмотрения заслуживает вопрос о патогенезе боли при ХП. Выделяют следующие варианты патогенеза панкреатической боли у больных ХП:

«Болезнь малых протоков» (на суборганном уровне основной причиной боли в этом случае является периневрит интрапанкреатических нервов):

воспалительно-деструктивные изменения паренхимы, интерстиция, капсулы ПЖ;

повышение давления в ткани ПЖ (растяжение капсулы); ишемия ПЖ (как составляющая ХП или как следствие общей абдоминальной ишемии);

псевдокисты и кисты ПЖ;

внешнесекреторная недостаточность ПЖ.

«Болезнь больших протоков»:

внутрипротоковая гипертензия;

деструкция протокового эпителия.

Парапанкреатические боли:

парапанкреатит;

пара- и перипанкреатический фиброз с вовлечением нервных стволов, развитием холедохо- и/или дуодено-стеноза, кист сальниковой сумки.

Боли, связанные с осложнениями ХП со стороны других органов:

- панкреатогенные гастродуоденальные язвы;
- тромбоз селезёночной, портальной вен;
- абдоминальный ишемический синдром (ишемия других органов брюшной полости как следствие ХП);
- раздражение (воспаление) брюшины;
- плеврит;
- компрессия и/или смещение желудка, ДПК, портальной вены;
- соляропатия (солярит).

Псевдопанкреатические боли.

Классификация ХП. Марсельско-Римская классификация 1989 года выделяет 4 основные формы ХП в основном по морфологическим критериям.

Кальцифицирующий ХП. Эта форма заболевания составляет 45–90% всех случаев ХП. Группа панкреатологов, разработавшая классификацию, считает термин «кальцифицирующий» соответствующим сущности заболевания, хотя на ранних стадиях многие больные не имеют кальцинатов и кальцификатов в паренхиме и протоках ПЖ, но они развиваются в поздних стадиях. Эта форма ХП характеризуется морфологически неравномерным распределением поражения, различающимся по интенсивности в соседних дольках. Часто имеют место атрофия и стенозирование протоков. Структурные и функциональные изменения обычно прогрессируют даже тогда, когда ликвидирована первичная причина заболевания. Приступы боли (ОП), кисты и псевдокисты часто сочетаются с морфологическими признаками кальцифицирующего ХП. Этиологическими факторами обычно являются хроническое злоупотребление алкоголем, диета с низким содержанием белка (квашенный кор), низко- или высоколипидные диеты, гиперкальциемия.

Имеются наследственные варианты. Кальцифицирующий ХП может развиваться при приеме некоторых лекарственных препаратов — азатиоприна, гипотиозида, сульфаниламидов и др. Патогенез в значительной степени связан с недостатком секреции PSP, предотвращающего образование кристаллов солей кальция.

Обструктивный ХП — результат обструкции главного панкреатического протока, боковых протоков. Поражение развивается дистальнее места обструкции, оно равномерно (в отличие от кальцифицирующего ХП). Характерны диффузная атрофия и фиброз экзокринной ткани ПЖ при сохранении протокового эпителия в месте обструкции. Белковые преципитаты в протоках встречаются менее часто, чем при других формах. Кальцификаты и камни ПЖ не образуются. Основные причины обструктивного ХП: опухоли, закупоривающие проток ПЖ, стеноз фатерова соска, псевдокисты или рубцы после ОП, травмы, сужающие просвет вирсунгова протока. Обструктивный ХП подлежит оперативному лечению.

Воспалительный ХП характеризуется атрофией паренхимы ПЖ, замещающейся участками фиброза, инфильтрированного мононуклеарами. Авторы классификации указывают, что эта форма требует дальнейшего изучения. В отечественной литературе воспалительный ХП нередко называют инфильтративно-фиброзным.

Фиброз ПЖ. Диффузный фиброз ПЖ (пери- и интра-лобулярный), сопровождающийся потерей значительной части паренхимы. Характеризуется прогрессирующей внешне- и внутрисекреторной недостаточностью ПЖ и является исходом других форм ХП. Может наблюдаться также у алкоголиков, у больных, недостаточно потребляющих белок, и при гиперлипидемии без клинических симптомов поражения ПЖ. Если перилобулярный фиброз, иногда сочетающийся с некоторым интралобулярным фиброзом, не

сопровождается атрофией экзокринной паренхимы ПЖ, то его не следует считать признаком ХП. Эта форма в литературе часто именуется фиброзно-склеротическим или индуративным ХП.

В классификации в качестве самостоятельных форм ХП выделены ретенционные кисты и псевдокисты ПЖ, а также абсцессы органа, хотя чаще в литературе их трактуют как осложнения панкреатитов.

Формулирование диагноза ХП по Марсельско-Римской классификации в пересмотре 1989 года требует проведения морфологического исследования ПЖ, ЭРХПГ. Эти методы, особенно первый, на практике мало доступны. Поэтому, несмотря на явные достоинства этой классификации, её использование затруднено.

Для оценки тяжести ХП по результатам методов визуализации (ЭРХПГ, УЗИ, КТ) используют Марсельско-Кембриджскую классификацию (табл. 9).

Таблица 9

**Марсельско-Кембриджская классификация ХП:
критерии визуализации**

Степень тяжести	ЭРХПГ	УЗИ/КТ
<i>Норма</i>	Нормальные главный и боковые протоки	Нормальные размеры и форма железы, гомогенная паренхима, ширина главного протока меньше 2 мм
<i>Сомнительный ХП</i>	Главный проток нормальный; менее 3-х изменённых боковых протоков	Наличие только 1 патологического признака Главный проток расширен до 2–4 мм Умеренное увеличение железы (не более, чем в 2 раза) Неоднородная паренхима

<i>Лёгкая</i>	Главный проток нормальный; более 3-х изменённых боковых протоков	2 и более патологических признаков	Ширина главного протока от 2 до 4 мм Неравномерная ширина протоков Умеренное увеличение железы в размере (не более, чем в 2 раза) Неоднородность паренхимы с участками повышенной и пониженной экзогенности
<i>Средняя</i>	Изменённый главный проток и его ответвления (более 3-х)		Полости (менее 10 мм) Повышение экзогенности стенки и неравномерный просвет главного протока Неровный контур железы за счёт её локальных увеличений.
<i>Тяжёлая</i>	Большие полости (более 10 мм) Внутрипротоковые кальцинаты Обструкция и стриктуры протоков Существенное расширение или неравномерность главного протока	один и более патологических признаков	Большие полости (более 10 мм) Очаги панкреонекроза Внутрипротоковые кальцинаты Дефекты наполнения протоков (КТ с внутривенным контрастированием) Обструкция протоков (ширина более 4 мм) Неравномерность главного протока Значительное увеличение железы в размерах (более, чем в 2 раза) Изменения соседних органов

Хотя Марсельско-Римская классификация ХП является основополагающей, в последние годы делаются попытки сформулировать новую международную классификацию. Одной из таких классификаций, которые часто используются за рубежом, является этиологическая классификация ХП TIGAR-O.

**Этиологические факторы (факторы риска) ХП:
классификация TIGAR-O (Etamad B. et al., 2001)**

Токсико-метаболические:

алкоголь

табакокурение

гиперкальциемия:

гиперпаратиреозидизм

гиперлипидемия (редко и спорно)

хроническая почечная недостаточность

медикаменты:

частый приём фенаcetина (нарушение экскреции при хронической почечной недостаточности)

токсины:

соединения органотина (дихлорид ди-*n*-дибутилтина)

Идиопатические:

ранняя манифестация

поздняя манифестация

тропический:

тропический кальцифицирующий панкреатит

фиброкалькулёзный панкреатический диабет

другие

Генетические:

аутосомно доминантные:

мутации катионного трипсинагена (в кодонах 29 и 122)

аутосомно рецессивные/модифицирующие гены:

мутации гена муковисцидоза

мутации гена ингибитора Казалья-I

мутации катионного трипсинагена (в кодонах 16, 22, 23)

дефицит α_1 -трипсинагена (возможно)

Аутоиммунные:

изолированный аутоиммунный ХП

аутоиммунный ХП как синдром при других аутоиммунных заболеваниях:

ХП, ассоциированный с синдромом Шегрена

ХП, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника

ХП, ассоциированный с первичным билиарным циррозом

Рецидивирующий и тяжёлый ОП:

постнекротический панкреатит (тяжёлый ОП)

рецидивирующий ОП

сосудистые заболевания/ишемия

лучевые панкреатиты

Обструктивные:

pancreas divisum

дисфункция сфинктера Одди (спорно)

обструкция протоков (например, опухолью)

периапулярный дивертикул ДПК

посттравматические стриктуры панкреатического протока

Для оценки функциональных нарушений ПЖ применяют классификацию, предложенную P.G. Lankisch et al. (1993) (табл. 10).

Таблица 10

**Степени экзокринной
панкреатической недостаточности
по результатам СПЗТ и содержания жира в кале
(по P.G. Lankisch et al., 1993)**

Экзокринная панкреатическая недостаточность	СПЗТ		Содержание жира в кале
	Продукция ферментов	Продукция бикарбонатов	
Лёгкая	Снижена	Норма	Норма
Умеренная	Снижена	Снижена	Норма
Тяжёлая	Снижена	Снижена	Увеличено

Примечание: лёгкую и умеренную экзокринную панкреатическую недостаточность считают компенсированной, т. е. не требующей постоянной заместительной ферментной терапии; тяжёлую экзокринную панкреатическую недостаточность считают декомпенсированной, т. е. требующей постоянной заместительной ферментной терапии.

В связи с объективными трудностями использования вышеприведённых классификаций (отражение каждой из них лишь одного-двух аспектов ХП, отсутствие в ряде случаев аппаратуры для визуализации структурных изменений ПЖ, генетических исследований и т. д.) существует острая необходимость в создании рабочей классификации ХП для использования её на практике, в частности, врачами Украины. В этом отношении также можно перечислить целый ряд рабочих классификаций. Однако, наиболее удачной нам представляется классификация Я. С. Циммермана, 1995, которая приводится ниже с нашими изменениями и сопоставлением с МКБ-10 (указаны шифры только заболеваний ПЖ).

Классификация ХП

(Я. С. Циммерман, 1995, с изменениями Н. Б. Губергриц, 2002)

I. По этиологии:

Первичный ХП:

алкогольный (K86.0) и др.

Вторичный ХП:

билиарный и др.

Идиопатический ХП.

II. По клиническим признакам:

Болевой:

с рецидивирующей болью;

с постоянной болью.

Псевдотуморозный:

с холестазом;

с подпеченочной портальной гипертензией;

с частичной дуоденальной непроходимостью.

Латентный (безболевой).

Сочетанный.

III. Стадии:

Обострение (панкреатическая атака).

Ремиссия.

Нестойкая ремиссия.

IV. По морфологическим признакам:

Кальцифицирующий.

Обструктивный.

Инфильтративно-фиброзный (воспалительный).

Фиброзно-склеротический (индуративный).

V. По функциональным признакам:

По патогенетически-функциональному варианту:

гиперферментемический;

гипоферментный.

По степени нарушения функций ПЖ

с нарушением внешней секреции ПЖ:

по степени снижения (критерии P.G. Lankisch et al., 1993): легкая, умеренная, тяжелая, внешнесекреторная недостаточность;

по типу нарушения: гиперсекреторный, гипосекреторный, обтурационный (верхний или нижний), дуктулярный;

с нарушением инкреторной функции ПЖ (гиперинсулинизм; гиподисфункция инсулярного аппарата — панкреатический сахарный диабет).

VI. По тяжести:

По тяжести структурных изменений ПЖ (определяется по Марсельско-Кембриджской классификации, 1996):

лёгкий;

средней тяжести;

тяжёлый.

По тяжести течения:

лёгкое течение;

течение средней тяжести;

тяжёлое течение.

VII. Осложнения:

Ранние: механическая желтуха, портальная гипертензия (подпеченочная форма), желудочно-кишечные кровоте-

чения, ретенционные кисты (К86.2) и псевдокисты (К83.3), бактериальные (абсцесс ПЖ — К85, парапанкреатит, забрюшинная флегмона, холангит и др.); системные осложнения (ДВС-синдром, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, энцефалопатия и др.).

Поздние: стеаторея (К90.1) и другие признаки мальдигестии и мальабсорбции (гиповитаминоз, остеопороз и др.), дуоденальный стеноз, энцефалопатия, анемия и др.

При решении вопроса, является ХП первичным или вторичным, следует учитывать, что при первичном ХП ПЖ является единственным органом-мишенью или одним из таких органов (например, алкогольный, ишемический, генетически обусловленный, лекарственный, вирусный ХП, ХП при аутоиммунных заболеваниях и др.); при вторичном ХП ПЖ поражается вследствие заболевания другого органа (например, билиарный ХП, ХП при гастродуоденальной патологии и др.).

При оценке тяжести течения ХП следует учитывать, что лёгкое течение ХП характеризуется редкими и кратковременными обострениями (не чаще 1–2 раза в год), которые легко и быстро купируются, отсутствуют признаки функциональной недостаточности ПЖ, масса тела не снижается, общее состояние больного остаётся удовлетворительным. При ХП средней тяжести обострения возникают 3–4 раза в год, болевой синдром более интенсивный и длительный, отчётливо выражен феномен «уклонения» ферментов в кровь, нарушение внешнесекреторной и (реже) инкреторной функции ПЖ умеренные и обратимые, снизившаяся во время атаки заболевания масса тела после купирования обострения постепенно восстанавливается. О тяжёлом течении ХП свидетельствуют частые и длительные обострения (или непрерывно рецидивирующее течение) со стойкими и выраженными болевым и диспептическим синдромами, с признаками мальдигестии

и мальабсорбции, типичным «панкреатическим» стулом со стеатореей, с панкреатогенным сахарным диабетом, с прогрессирующим истощением больных и т. п.

Безусловно, на практике крайне сложно сформулировать диагноз ХП с учётом всех пунктов классификации, однако, к этому следует стремиться. В случае невозможности отражения всех пунктов совершенно обязательными являются указания на этиологию ХП, его клинический вариант, стадию, патогенетически-функциональный вариант, наличие и степень снижения внешней секреции ПЖ (возможно суждение по показателям фекальной панкреатической эластазы-1 или по наличию стеатореи), нарушение эндокринной функции ПЖ, тяжесть течения заболевания. При выявлении с помощью УЗИ, КТ или ЭРХПГ, ЭУС кальцификатов в паренхиме ПЖ или расширения вирсунгова (боковых) протока следует ввести в формулировку диагноза ХП конкретного больного и морфологическую характеристику (соответственно, кальцифицирующий или обструктивный ХП). Не следует стремиться к уточнению морфологической характеристики ХП любой ценой (т. е. к проведению пункционной биопсии ПЖ). Проведение прямого зондового исследования внешней секреции ПЖ, например, для выяснения степени снижения и типа внешней секреции, имеет строгие показания и не является необходимым для всех. Его проводят лишь при нормальных результатах неинвазивных тестов для подтверждения диагноза ХП и минимального снижения внешней секреции ПЖ, которое не «улавливается» неинвазивными тестами. Определение степени тяжести структурных изменений ПЖ является желательным, если это удаётся сделать по результатам УЗИ, КТ (если же это не удаётся с помощью неинвазивных тестов, то ЭРХПГ следует проводить лишь для решения вопроса о целесообразности проведения эндоскопического или оперативного лечения).

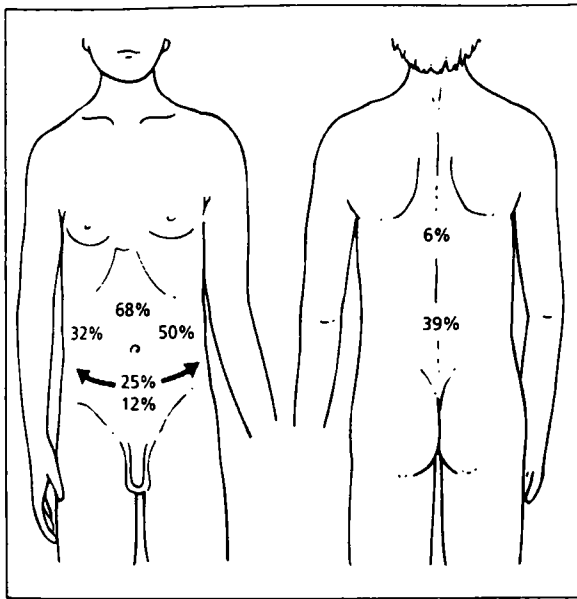
Клинические проявления ХП. Боль — обязательный симптом ХП, т.к. на неё жалуются 100% больных. Причём, болевой синдром является доминирующим в клинике заболевания в 80–90% случаев, а симптомы функциональной недостаточности ПЖ и сдавления соседних органов (например, холедоха с развитием механической желтухи) преобладают значительно реже.

При ХП чрезвычайно высока частота диагностических ошибок (особенно гипердиагностики), достигающая 45%. В связи с этим мы проанализируем подробно клинические особенности болевого синдрома при ХП.

Локализация болей. Чаще больных беспокоят боли в левом подреберье. Иногда больные жалуются на «высокие» боли, интерпретируя их как «боль в ребрах», в нижних отделах левой половины грудной клетки. Учитывая, что головка ПЖ расположена справа от срединной линии, возможны боли в эпигастрии, в т.ч. в его правой половине. При прогрессировании внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ХП присоединяется вторичный энтерит (энтеропанкреатический синдром — подробнее о его патогенезе см. раздел 10). При этом боли в эпигастрии, левом подреберье несколько стихают, и доминируют боли схваткообразного характера вокруг пупка. У больных алкогольными панкреатитами чаще наблюдаются боли в правом подреберье из-за гепато-, холецистопатий, дуоденитов. Частота встречаемости болей различной локализации представлена на рис. 21.

Иррадиация болей. Наиболее характерна иррадиация болей в левую половину грудной клетки сзади, в левую половину поясницы по типу «левого полупояса» или по типу «полного пояса». Часто опоясывающий характер болей больные подчеркивают образными выражениями — «перепиливает пополам», «стягивает веревкой» и т.д. Иногда больные отмечают только боли в пояснице (рис. 21). Воз-

Рис. 21. Наиболее частые локализации боли у больных ХП
(по А. Löhr, 1990)



можно также иррадиация влево и вверх — в левую руку, ключицу, под левую лопатку, за грудину, в прекардиальную область, в левую половину нижней челюсти.

Длительность болей. Боли могут быть приступообразными с длительностью атак от нескольких часов до двух-трех суток, постоянными с приступообразным усилением или постоянными без усиления. В последнем случае говорят о так называемом болевом панкреатите, боль при котором, вероятно, связана с вовлечением в воспалительный процесс нервных окончаний. При этом необходимо дифференцировать панкреатит с раком ПЖ. При панкреонекрозе боли уменьшаются из-за «омертвения» нервных окончаний, потери ими чувствительности.

Интенсивность и характер болей. При гиперферментных (т. е. протекающих с феноменом «уклонения» фермен-

тов в кровь) панкреатитах¹ боли обычно очень интенсивны, так как при этих вариантах выражен отек ПЖ с растяжением её капсулы. Нередко боли столь интенсивны, что приводят к развитию различных психических изменений у больных ХП. При ОП возможен болевой шок. При вторичных панкреатитах (развившихся вследствие билиарной, гастродуоденальной патологии) нередко интенсивность панкреатической боли «затмевает боль», связанную с основным, т.е. первичным заболеванием. В этих ситуациях очень важно всё же диагностировать ту патологию, которая спровоцировала развитие панкреатита и направить на неё лечебные действия. В противном случае нельзя ожидать эффективного и стойкого купирования панкреатической боли. Менее выражены боли при алкогольном ХП из-за анальгезирующего действия алкоголя, эйфории у ряда больных. При гипоферментных панкреатитах (т. е. в тех случаях, когда вследствие внешнесекреторной недостаточности ПЖ, продукция ферментов снижается и их содержание уменьшается и в крови, и в дуоденальном содержимом)² размеры ПЖ уменьшаются, снижается и напряжение капсулы. Это приводит к ослаблению болевого синдрома вплоть до его исчезновения (ранее эти варианты панкреатита называли латентными). Характер болей может быть различным — от ноющих до режущих, «пекущих», «жгучих» и т. д.

Время возникновения болей. Боли возникают или усиливаются после еды — через 30–40 минут. Именно в это время пищевой комок эвакуируется из желудка, и ПЖ активно вырабатывает ферменты и бикарбонаты для нейтрализации и обработки поступающего в ДПК кислого содержимого. В период функционального подъема происходит

¹ По гипоферментному варианту протекают поздние стадии ХП, когда уже развилась выраженная внешнесекреторная недостаточность ПЖ.

² По гипоферментному варианту протекают поздние стадии ХП, когда уже развилась выраженная внешнесекреторная недостаточность ПЖ.

прилив крови к ПЖ с растяжением её капсулы. Кроме того, при увеличении объёма панкреатической секреции на высоте пищеварения у больных обструктивным ХП увеличивается внутрипротоковое давление, растягиваются стенки протоков, и боль усиливается. Редко больных беспокоят ночные боли, заставляющие врача думать о язвенной болезни ДПК. Эти боли при панкреатитах связаны с нарушением продукции ПЖ бикарбонатов для «погашения» ими ночного пика секреции хлористоводородной кислоты и поступления её в ДПК.

Боли провоцируются обильной, жирной, жареной, копченой, острой пищей, свежими овощами и фруктами, газированными напитками. То есть, усиление болей связано со стимулирующими ПЖ влияниями, усилением перистальтики кишечника (последнее особенно выражено при гипоферментных панкреатитах). Для дифференциальной диагностики важно, что боли при панкреатитах провоцируются приемом алкоголя, сладкой, свежепеченой пищи, что не характерно для других заболеваний органов пищеварения. При билиарных панкреатитах боли могут провоцироваться пищей, обладающей желчегонными свойствами (яйца и др.), вследствие усиления билиопанкреатического рефлюкса. Боли усиливаются после инъекции морфина из-за спазма сфинктера Одди.

Купирование боли. Боли купируются плохо, что, наряду с их интенсивностью, приводит к частому приему больными анальгетиков (иногда и наркотических) и транквилизаторов. Для уменьшения болей больные используют холод и голод, которые эффективны вследствие того, что приводят к уменьшению напряжения капсулы ПЖ. Усиление болей после еды и уменьшение при голодании столь закономерны для панкреатитов, что у больных возникает ситофобия (боязнь приема пищи из-за боли). При болях больные принимают вынужденное колено-локтевое

положение. При этом уменьшается давление желудка на ПЖ и давление последней на солнечное сплетение. Боль также уменьшается при наклоне вперед. Для купирования боли применяют средства, снимающие спазм сфинктера Одди — нитраты, миотропные спазмолитики, особенно Дюспаталин, холинолитики, Баралгин, — или, реже, улучшающие отток секрета ПЖ — метоклопрамид, Мотилиум и др. Боли могут также уменьшаться при приёме ФП. Это связано с включением торможения панкреатической секреции по механизму обратной связи из ДПК.

Диагноз ХП легко поставить в поздних стадиях заболеваний, но крайне трудно — на ранних этапах его развития. Процесс диагностики ХП занимает в среднем 30 месяцев для заболевания алкогольной этиологии и 60 месяцев для ХП другой этиологии.

Течение болевого синдрома отличается у различных пациентов. В начале заболевания боль развивается по типу острых эпизодов — панкреатических атак. Во время таких болевых приступов больным обычно ставят диагноз ОП (тип А панкреатической боли — см. ниже). С течением времени обострения развиваются более постепенно, боль становится постоянной, и диагноз ХП становится очевидным. С прогрессированием заболевания боль меняет характер, интенсивность и продолжительность.

Выделяют 2 типа панкреатической боли при алкогольном ХП по течению. Тип А соответствует коротким (рецидивирующим) панкреатическим атакам, длящимся менее 7 дней с длительными безболевыми периодами между ними — несколько месяцев, год и более. Боль типа А обычно интенсивная (требует госпитализации). При этом типе болей происходит переход повторных атак ОП к формированию алкогольного ХП. Тип В характеризуется продолжительными периодами (более 2 месяцев) либо монотонной боли, либо постепенно нарастающей интенсивной боли с перио-

дической необходимостью госпитализации. Подобное течение алкогольного ХП описывают и другие исследователи.

Тип В боли обычно связан с развитием местных осложнений, и боль облегчается после хирургической коррекции или дренирующих манипуляций. Выделяют 3 главные причины развития боли В-типа: псевдокисты ПЖ, холестаза и протоковая гипертензия. Однако, хирургические вмешательства при алкогольном ХП чаще носят паллиативный характер, и поэтому у многих больных в дальнейшем наблюдаются рецидивы боли типа В, которые могут быть показанием к повторным операциям. Стойкое облегчение болей типа А отражает естественное течение заболевания в неосложнённых случаях алкогольного ХП, а именно в группе консервативно леченных больных, а также после дренирования в осложнённых ситуациях.

Диспептический синдром — имеет место у всех больных, но ему не присущи такие специфические особенности для дифференциальной диагностики, как болевому синдрому. Характерны упорная тошнота, снижение или отсутствие аппетита, рвота (при ОП многократная), не приносящая облегчения, отрыжка, реж — изжога.

Синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ проявляется нарушением пищеварения — малдигестией, которая значительно больше выражена при гипоферментных, чем при гиперферментных панкреатитах. Больные жалуются на вздутие, урчание в животе, учащение стула до 2–3 раз в сутки. Для панкреатитов, особенно гипоферментных, характерен «большой панкреатический стул» — обильный, зловонный, сероватого цвета с блестящей поверхностью (жирный). Нередко больные замечают остатки непереваренной пищи в кале — лиентерея. В результате малдигестии больные прогрессивно теряют массу тела. Причем, похудание при гипоферментных панкреатитах столь значительно, что заставляет врача думать

о раке ПЖ. Кроме того, нарушение пищеварения приводит к гиповитаминозам (трещины в углах рта, сухость и шелушение кожи, кровоточивость десен, глоссит), снижению тургора кожи, анемии, нарушению половой функции, гипотонии. Вследствие нарушения всасывания кальция развивается остеопороз, появляются жалобы на боли в костях.

При снижении содержания ферментов в просвете кишечника создаются условия для проникновения флоры из толстой кишки в тонкую, для развития дисбактериоза и вторичного энтерита, то есть формируется энтеропанкреатический синдром.

Важно учитывать, что, кроме первичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ (уменьшение продукции ферментов и бикарбонатов), вышеописанные клинические проявления могут быть обусловлены т. н. вторичной экзокринной недостаточностью ПЖ. При этом функция ПЖ не нарушена, и результаты прямых зондовых методов исследования не изменены. При вторичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ нарушена активация панкреатических ферментов. Причины этих нарушений могут быть гастрогенными (дефицит пепсина при недостаточной компенсации панкреатическими протеазами); гепатогенными (дефицит жёлчных кислот приводит к нарушению эмульгации жиров и активации липазы, трипсиногена); энтерогенными (активация ферментов недостаточна при изменении рН в ДПК, тонкой кишке из-за дисбиоза и других причин); сосудистыми (при периферической форме хронической артериальной недостаточности кишечника). Существенно, что вторичная внешнесекреторная недостаточность ПЖ развивается у половины больных сахарным диабетом как вследствие ишемического поражения органа, так и вследствие разбалансировки влияния гормонов ПЖ на ацинарные клетки.

Аллергический синдром. Из-за уменьшения степени ферментной обработки пищевого комка повышается риск всасывания «недорасщепленных» молекул.

Кроме того, панкреатит, как таковой, может быть аллергического происхождения. В связи с этим у 30–35% больных панкреатитами имеют место явления пищевой, медикаментозной аллергии — крапивница, экзема, аллергические риносинусопатии и др. Описаны случаи «эозинофильных» панкреатитов с повышением содержания эозинофилов в крови до 30–40%.

Синдром эндокринных нарушений проявляется в двух вариантах. В начальных стадиях ХП, когда функциональные возможности ПЖ сохранены, могут возникать явления гиперинсулинизма с клиникой гипогликемических состояний (чувство голода, дрожь во всем теле, холодный пот, слабость), в поздних стадиях ХП при истощении продукции контринсулярного гормона глюкагона также иногда развивается относительный гиперинсулинизм.

Чаще же при гипоферментных панкреатитах вследствие атрофии островковых клеток и замещения их соединительной тканью развивается и прогрессирует «панкреатогенный» сахарный диабет. При гиперферментных панкреатитах в период острой атаки также нередко повышается уровень глюкозы крови. Однако гипергликемия при ОП и обострении ХП связана не с фиброзом ПЖ, а с ее отеком и с подавлением трипсином продукции инсулина. Поэтому после окончания атаки уровень глюкозы крови, как правило, нормализуется. Если же на фоне стихания болевого приступа гиперферментемического панкреатита прогрессирует гипергликемия, следует думать о формировании кисты или о раке ПЖ.

Синдром воспалительной и ферментной интоксикации — наблюдается только при гиперферментных панкреатитах и проявляется общей слабостью, гипотонией (при

ОП возможен коллапс), отсутствием аппетита, лихорадкой, тахикардией, лейкоцитозом, ускорением СОЭ.

Тромбогеморрагический синдром — синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания развивается при выраженном «уклонении» ферментов в кровь (ОП, реже ХП).

Синдром сдавления соседних с ПЖ органов — более характерен для рака и кист ПЖ, однако возможен при выраженном отеке органа или при так называемом псевдотуморозном панкреатите. Последний обычно развивается как гиперрегенераторная реакция после перенесенного очагового панкреонекроза. Синдром проявляется желтухой, реже — дуоденостенозом с частичной механической кишечной непроходимостью. При сдавлении или тромбозе селезёночной вены развивается спленомегалия, при сдавлении портальной вены — подпеченочная портальная гипертензия с панкреатическим асцитом и варикозным расширением вен пищевода. При раздражении диафрагмального нерва возникает икота.

Объективные данные. Результаты объективного исследования часто недооцениваются врачом, который сосредотачивает внимание на данных лабораторно-инструментальных методов. Поэтому при заболеваниях ПЖ следует тщательно проводить осмотр больного и пальпацию живота.

Осмотр. Общее состояние больного может быть различным — от удовлетворительного до крайне тяжелого — и зависит от выраженности болевого синдрома, интоксикации, а при гипоферментных панкреатитах — малдигестии. Степень питания также переменчива, но при гипоферментных панкреатитах, как правило, она снижена. Язык обложен, иногда суховат.

При гиперферментемических панкреатитах осмотр может выявить следующее:

А. Симптомы, связанные с «уклонением» ферментов в кровь и последующими активацией ККС, нарушением микроциркуляции, равновесия между коагуляцией и фибринолизом:

общий цианоз;

симптом Холстеда — участки цианоза на передней брюшной стенке;

симптом Грея-Турнера — цианоз боковых поверхностей живота;

симптом Куллена — цианоз вокруг пупка;

симптом Грюнвальда — экхимозы вокруг пупка, на ягодицах;

симптомы Дэвиса — сочетание цианоза кожи передней брюшной стенки и петехий на ягодицах;

симптом Турнера — цианоз в углу между XII ребром и позвоночником слева;

симптом Фокса — подслизистое кровоизлияние под языком;

симптом Мондора — фиолетовые пятна на лице и туловище;

симптом Лагерлефа — цианоз лица;

симптом Гюльзова — покраснение лица с цианотическим оттенком;

жировые некрозы подкожной клетчатки — напоминают узловатую эритему (вследствие «уклонения» в кровь липазы). Обычно наблюдаются при жировом некрозе ПЖ — синдром Бальзера;

симптом Тужилина (симптом «красных капелек») — типичен для ХП, в отличие от вышеперечисленных симптомов, характерных больше для ОП. Симптом заключается в появлении ярко-красных пятнышек на коже груди, спины, живота. Эти пятнышки представляют собой сосудистые аневризмы и не исчезают при надавливании.

Б. Симптомы, связанные со значительным отеком ПЖ:

субиктеричность или иктеричность кожи и слизистых («ранняя» желтуха) — уменьшаются и исчезают по мере уменьшения болевого синдрома — в отличие от желтухи при раке ПЖ. Иктеричность может быть также признаком токсического (реактивного) поражения печени;

вынужденное коленно-локтевое положение (уменьшение давления на солнечное сплетение);

симптом Фитца — «выбухание» эпигастрия вследствие дуоденостеноза;

икота (раздражение диафрагмального нерва).

В. Симптомы раздражения брюшины (Щёткина-Блюмберга и др.) наблюдаются у 1/3 больных ОП, чаще при геморрагическом панкреонекрозе и скоплении экссудата в сальниковой сумке или в свободной брюшной полости.

Симптом Щёткина-Блюмберга при ОП целесообразно определять не со стороны передней, а со стороны задней брюшной стенки, когда выявляется раздражение задней париетальной брюшины. Для этого врач помещает руки под поясничными мышцами больного ниже XII ребра и, аккуратно надавливая на поясничные мышцы больного и как бы приподнимая их руками, резко удаляет ладони. При этом происходит сотрясение задней париетальной брюшины и резкое усиление боли. При обострении ХП, даже очень выраженном, симптомы раздражения брюшины определяются крайне редко.

При гипоферментных панкреатитах осмотр чаще выявляет симптомы, связанные с гипотрофией, гиповитаминозами (ангулит, глоссит, сухость кожи и др.), а также обменно-дистрофическими изменениями кожи в проекции ПЖ;

синдром Эдельмана — симптомы ХП, кахексия, фолликулярный гиперкератоз, истончение кожи, ее диф-

фузная сероватая пигментация, паралич глазных мышц, вестибулярные расстройства, полиневриты, изменения психики;

симптом Гротта — атрофия подкожной клетчатки в проекции ПЖ;

синдром Бартельхеймера — пигментация кожи над областью ПЖ.

Перкуссия и аускультация органов грудной клетки. Со стороны сердечно-сосудистой системы при гиперферментемических панкреатитах вследствие интоксикации могут определяться явления миокардиодистрофии: расширение границ относительной тупости сердца, приглушенность тонов, тахикардия, систолический шум на верхушке. Параллельно тяжести панкреатической атаки понижается артериальное давление. Перкуторно и аускультативно в ряде случаев выявляются признаки экссудативного плеврита слева, реже с обеих сторон.

Пальпация. Наиболее информативна при гиперферментных панкреатитах, когда ПЖ отечна и болезненна. При гипоферментных панкреатитах пальпаторная болезненность уменьшается.

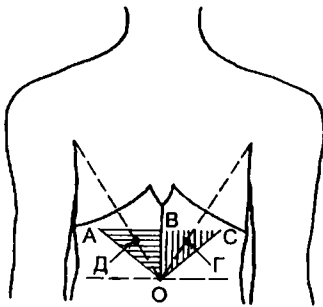
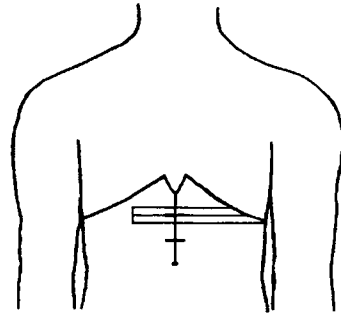
При поверхностной пальпации может определяться болезненность в эпигастрии, левом подреберье. При глубокой пальпации выявляется болезненность в проекции ПЖ. Проекция ПЖ на переднюю брюшную стенку определяется следующим образом (рис. 22а): срединную линию от мечевидного отростка до пупка делят на трети. Между верхней и средней третями проводят горизонтальную линию — влево до левой реберной дуги, вправо — вдвое меньше, чем влево. То есть, $\frac{2}{3}$ горизонтальной линии находятся слева, а $\frac{1}{3}$ — справа. Резистентности в проекции ПЖ обычно нет, так как она расположена забрюшинно. Лишь при неблагоприятном течении ОП (панкреонекроз), когда появляется раздражение брюшины, можно опреде-

лить симптом Керте — поперечный пояс резистентности, соответствующий проекции ПЖ, а затем и разлитую резистентность.

Сама ПЖ в норме пальпируется редко — у 4% женщин и 1% мужчин. При увеличении ПЖ ее удается прощупать в виде плотного болезненного тяжа значительно чаще. Так, по данным А.Я. Губергрица (1984), при ХП ПЖ пальпируется у половины больных. Нам удаётся прощупать ПЖ при ХП в 10–15% случаев. При пальпации железы боль иррадирует в спину. Для выявления болезненности ПЖ предложены специальные приёмы. В положении больного стоя надавливают в проекции ПЖ и просят больного наклониться. При этом боль возникает или усиливается. Аналогичное усиление боли возникает, если больной лежит, а затем во время пальпации приподнимается.

Рис. 22а. Проекция ПЖ на брюшную стенку (объяснения в тексте)

Рис. 22б. Болевые точки и зоны, выявляемые при пальпации у больных панкреатитами.



АОВ — холедохопанкреатическая болевая зона Шоффара

СОВ — болевая зона М. Губергрица—Скульского

Д — болевая точка Дежардена

Г — болевая точка А. Губергрица

Сохраняют свое диагностическое значение болевые зоны и точки на брюшной стенке (рис. 226). Для их определения проводят срединную линию и горизонтальную линию на уровне пупка. Верхний правый угол делят биссектрисой, между нею и срединной линией находится зона Шоффара, а симметрично слева — зона М. Губергрица-Скульского. Далее проводят линии от пупка до вершин подмышечных впадин с обеих сторон. На такой линии справа на 5–6 см выше пупка находится точка Дежардена, слева симметрично — точка А. Губергрица. Болезненность в зоне Шоффара и точке Дежардена свидетельствует о патологии головки ПЖ, в зоне М. Губергрица-Скульского и в точке А. Губергрица — тела ПЖ. Однако, такая дифференциация условна и приближительна.

Дополнительное значение придают следующим симптомам:

боль при надавливании в левом рёберно-позвоночном углу (точка Мэйо-Робсона) свидетельствует о патологии хвоста ПЖ;

гиперестезия в зонах Захарьина-Геда на уровне VIII–IX грудных позвонков сзади;

симптом Кача — кожная гиперестезия в зоне иннервации VIII грудного сегмента слева;

симптом Мюсси слева — боль при надавливании между ножками грудинно-ключично-сосцевидной мышцы у прикрепления к медиальному краю ключицы;

симптом Ниднера — при пальпации всей ладонью хорошо определяется пульсация аорты в левом подреберье из-за давления на нее ПЖ;

симптом Воскресенского — отсутствие пульсации брюшной аорты. Этот симптом неблагоприятен, так как свидетельствует о значительном увеличении ПЖ, которая «прикрывает» аорту;

симптом Чухриенко — боль при толчкообразных дви-

жениях снизу вверх кистью, поставленной поперек живота ниже пупка;

симптом Малле-Ги — болезненность слева ниже реберной дуги вдоль наружного края прямой мышцы живота.

Аускультация брюшной полости имеет значение для выявления пареза кишечника при тяжелой панкреатической атаке. Перкуссия передней брюшной стенки используется в диагностике панкреатитов редко (при панкреатическом асците).

Диагностика. Лабораторные методы. При гиперферментных панкреатитах, в том числе при обострении ХП, в общем анализе крови определяются лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, ускорение СОЭ. При гипоферментных панкреатитах имеет место гипохромная анемия различной выраженности, изредка — лейкопения. При различных вариантах панкреатитов может быть выявлена эозинофилия. При панкреонекрозе снижается, а при дегидратации повышается гематокрит.

Уровень общего белка сыворотки крови может быть снижен, особенно при мальабсорбции. Это сопровождается диспротеинемией — снижением альбумино-глобулинового коэффициента, увеличением содержания α_1 - и α_2 -глобулинов.

При гиперферментных панкреатитах повышаются показатели аминотрансфераз крови, особенно АСТ. При нарушении оттока желчи или при реактивном гепатите увеличивается содержание билирубина в крови.

При панкреатитах может умеренно повышаться концентрация так называемых онкомаркеров в крови, особенно карциэмбрионального и карбогидратного антигенов (СЕА, СА 19-9). Однако при раке ПЖ уровень этих антигенов превышает нормальные показатели в десятки, сотни раз.

При гиперферментемических панкреатитах, в том числе при тяжелых обострениях ХП, снижается содержание кальция в крови. Причём, степень гипокальциемии явля-

ется одним из критериев тяжести заболевания. Повышение уровня кальция крови характерно для гиперпаратиреоза как одной из причин гиперферментемических панкреатитов.

Одна из основных задач лабораторной диагностики гиперферментных панкреатитов — выявление феномена «уклонения» ферментов в кровь, который является маркером повреждения ацинарных клеток.

Хотим ещё раз обратить внимание на то, что при ОП уровень амилазы крови (мочи) повышается практически во всех случаях. При ХП тест «срабатывает» значительно реже. Это связано с тем, что деструкция ацинарных клеток происходит на фоне фиброза ПЖ. Т. е. до атаки активность амилазы, как, впрочем, и других панкреатических ферментов, является низкой (возможно, на нижней границе нормы или чуть меньше). Нарастание во время атаки происходит, но не превышает общепринятой нормы. Нормальная ферментемия возможна и при панкреонекрозе, что свидетельствует о тотальном поражении ПЖ и о неблагоприятном прогнозе.

Для повышения информативности показателей амилазы в диагностике ХП целесообразно определять соотношение клиренсов амилазы и креатинина, дебиты уроамилазы и коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина (метод Бенда-Желтвая). Последний метод не только позволяет выявить феномен «уклонения» ферментов, спровоцировав его пищевой стимуляцией, но и определить косвенные признаки нарушения оттока секрета ПЖ.

Более информативным является определение активности Р-изоамилазы, содержания иммунореактивного трипсина в крови. Эти исследования позволяют выявить не только феномен «уклонения» ферментов в кровь, характерный для гиперферментемических панкреатитов, но и зарегистрировать снижение показателя, свойственное гипоферментным панкреатитам.

Существенное диагностическое значение имеет определение активности фосфолипазы A_2 в крови, несколько меньшее — липазы крови.

Кроме тестов для выявления «уклонения» ферментов в кровь в диагностике ХП применяют тесты для определения этиологии панкреатита, гистологические, цитологические, генетические исследования. Особое значение имеют функциональные тесты. Место функциональных исследований в диагностике ХП, их положительные и отрицательные стороны, вопросы дифференцированного использования этих тестов подробно рассмотрены в разделе «Лабораторная диагностика заболеваний ПЖ».

Реже при ХП применяют тесты для оценки степени тяжести и прогноза панкреатита (см. тот же раздел).

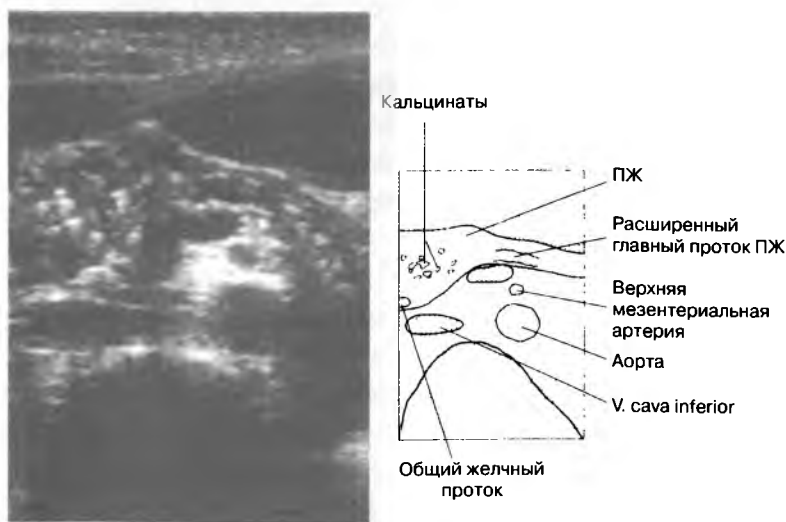
При ХП очень важно правильно выделить функциональный синдром (табл. 6), оценить степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ (табл. 10). Если проведено зондовое исследование для оценки экзокринной функции ПЖ, то следует не только оценить степень снижения этой функции, но и выделить тип панкреатической секреции. Эта информация важна для выработки тактики лечения.

Наиболее доступным методом *инструментальной диагностики* панкреатитов является сонография ПЖ. При обострении ХП выявляют увеличение ПЖ (чаще тотальное, реже одного из отделов); при слабом или умеренном отёке органа — подчёркнутость контуров, а при распространении инфильтрации на парапанкреатическую клетчатку контуры становятся «размытыми»; экзогенность ПЖ неравномерно снижается (вне обострения за счет фиброза экзогенность ПЖ обычно повышена); структура, как правило, неоднородная, возможно наличие псевдокист; нередко имеет место неравномерное расширение вирсунгова протока. К дополнительным эхографическим симптомам ХП относят сдавление портальной, селезеночной вен, свободную жидкость в брюшной

полости, расширение холедоха, спленомегалию, увеличение парапанкреатических лимфоузлов. При развитии панкреонекроза эхогенность ПЖ становится ещё более неоднородной с хаотически чередующимися анэхогенными, гипоехогенными и гиперэхогенными участками. Кроме того при ХП могут иметь место кальцинаты в протоках и кальцификаты в ткани ПЖ (рис. 23). В поздних стадиях ХП размеры ПЖ уменьшаются, эхогенность резко повышается, структура становится более однородной. Во всех случаях эхографические изменения следует соотносить с клиничко-лабораторными данными, т. к. результаты УЗИ недостаточно специфичны.

Значительно более информативным при панкреатитах является ЭУС. Она оказалась в состоянии выявить ранние изменения паренхимы и протока при сравнении с обычной паренхимой и детализировать выраженные изменения ПЖ, выявляя не диагностированные при УЗИ, КТ и ЭРХПГ патологические образования.

Рис. 23. УЗИ ПЖ при кальцифицирующем ХП
(по А. Forbes et al., 2005)



Как ЭУС-критерии патологического изменения протока ПЖ при ХП выделяют:

- расширение вирсунгова протока более 3 мм (признак протоковой гипертензии);
- извитой ход протока;
- внутрипротоковые экзогенные образования с акустическими тенями и без них (камни, кальцинаты стенки, белковые преципитаты);
- гиперэхогенная (фиброзно измененная) стенка протока;
- расширение его боковых ветвей (перидуктальный фиброз паренхимы).

При ЭУС-оценке паренхимы органа критериями патологических изменений служат:

- негомогенная экоструктура паренхимы железы;
- чередующиеся зоны пониженной экзогенности с мелкими (1–3 мм) включениями (воспалительный тканевой отек);
- гиперэхогенные включения с акустическими тенями (кальцификация железы);
- различной формы и протяженности линейные тяжистые включения (фиброз);
- неровный бугристый гиперэхогенный контур железы (фиброз и атрофия железы);
- анэхогенные полости (размерами более 5 мм) — наличие псевдокист.

ЭУС-диагноз ХП и степень его выраженности формируются по числу выявленных определяющих заболевание признаков, при этом изменения и протока, и паренхимы железы суммируются. Пример результатов ЭУС при ХП представлен на рис. 24.

КТ-проявления обострения ХП сходны с проявлениями ОП. Однако тяжесть изменений при ХП меньше, чем при ОП. Очаги панкреонекроза даже при тяжелом обострении ХП определяются редко, хотя и возможны. При обострении

Рис. 24. ЭУС при ХП с наличием камней в главном панкреатическом протоке (по А. Forbes et al., 2005)

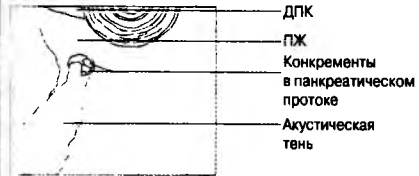


Рис. 25. КТ при ХП с панкреолитиазом (по А. Forbes et al., 2005)

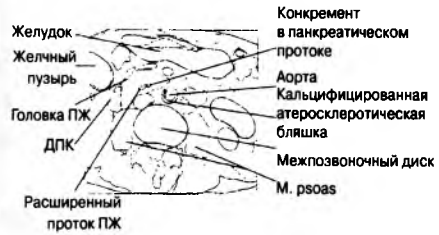
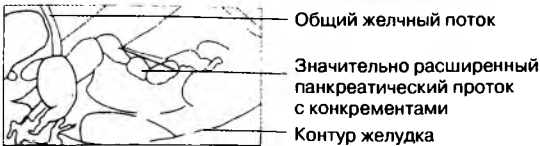


Рис. 26. ЭРХПГ.
Симптом «цепи озер» (по А. Forbes et al., 2005)



ХП имеют место увеличение ПЖ, ее отек, парапанкреатическая инфильтрация, псевдокисты. В отличие от ОП выявляются кальцификаты и кальцинаты, расширение и деформация главного панкреатического протока (рис. 25).

«Золотым стандартом» диагностики ХП до настоящего времени остается ЭРХПГ, которая является более информативной, чем МРХПГ.

При ХП возможна деформация главного панкреатического протока, возникающая и прогрессирующая в большинстве случаев с появлением у части больных сужений, четкообразных изменений (симптом «цепи озер» — рис. 26), дефектов наполнения, кист и псевдокист ПЖ. Эти изменения нередко отмечаются лишь на отдельных участках, чаще — в области головки, реже — в области хвоста, ещё реже — на всем протяжении железы. При ХП изменения протоков могут быть обусловлены образованием рубцов. При псевдокисте ПЖ контрастное вещество заполняет её полость. Нередко видны обструкция главного панкреатического протока, неравномерное расширение мелких протоков, смещение и деформация главного протока.

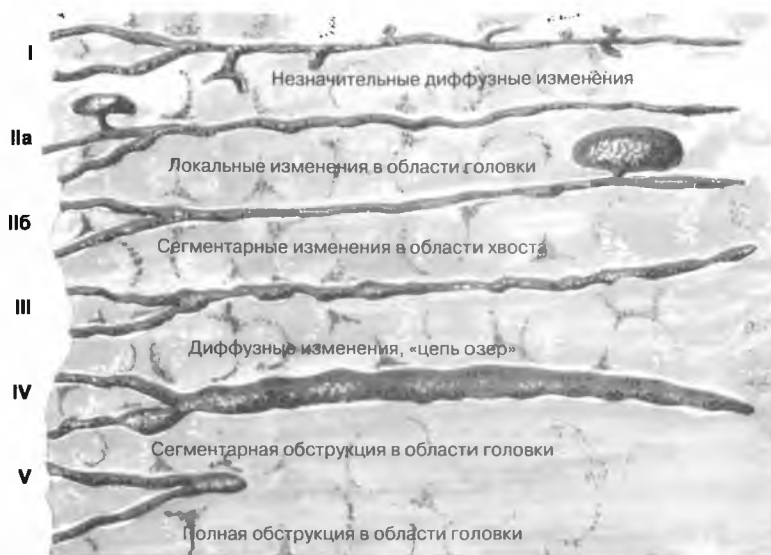
«Большие» рентгенологические признаки, выявляемые на ретроградных панкреатограммах, встречаются у 18% больных ХП. К ним относят неоднородность контрастирования, резкую дилатацию и кистозное расширение протока (чёткообразный проток), закупорку мелких протоков. У этих больных часто определяют также тубулярный стеноз терминальной части холедоха с замедлением эвакуации контраста из него (папиллостеноз). У половины больных наблюдают расширение вирсунгова протока. Локализованные стриктуры главного протока ПЖ чаще встречаются в её головке (80%). В 30% случаев выявляется чередование сужений и расширений протока по типу «цепи озёр». У 36% больных стриктуры в области головки ПЖ сочетаются с интрапротоковыми камнями. Сужение холедоха у 33% больных с по-

ражением головки ПЖ. «Малые» рентгенологические признаки ХП включают минимальные изменения, связанные с небольшим увеличением диаметра главного протока, его деформацией, увеличением времени сброса контрастного вещества в ДПК (более 5 мин.), относительным сужением проксимальной части главного протока.

Обструктивный ХП может быть дифференцирован с помощью ЭРХПГ от кальцифицирующего. При обструктивном панкреатите расширение главного протока ПЖ происходит за счёт разрастания соединительной ткани и его сдавления. Как правило, камней и кальцификатов в ПЖ нет. На панкреатограммах видны неправильное строение протоковой системы, дилатация боковых ветвей протоков. У больных кальцифицирующим панкреатитом на панкреатограммах можно видеть конкременты в просвете главного и боковых протоков.

По результатам ЭРХПГ разработана Кембриджская классификация изменений протоковой системы ПЖ, согласно которой выделяют 5 типов изменений, характерных для ХП (рис. 27). Панкреатит 1-го типа включает в себя клинические варианты лёгкого и средней тяжести ХП без нарушения проходимости главного и добавочного протоков. Панкреатит 2-го типа характеризуется выраженными локальными и сегментарными изменениями проходимости протоков вследствие рубцовых стриктур или камней, наличием псевдокист в различных отделах ПЖ, сегментарными сужениями хвоста органа. Вирсунгов проток почти на всём протяжении остаётся нормальным по контурам и ширине. При 2-м варианте панкреатита, когда киста выбухает в просвет ДПК или желудка, наиболее показано эндоскопическое внутреннее дренирование этой кисты. Панкреатит 3-го типа обычно имеет тяжёлое течение. При ЭРХПГ выявляют «цепь озёр». Этот тип панкреатита является относительным показанием к эндоскопическому или хирур-

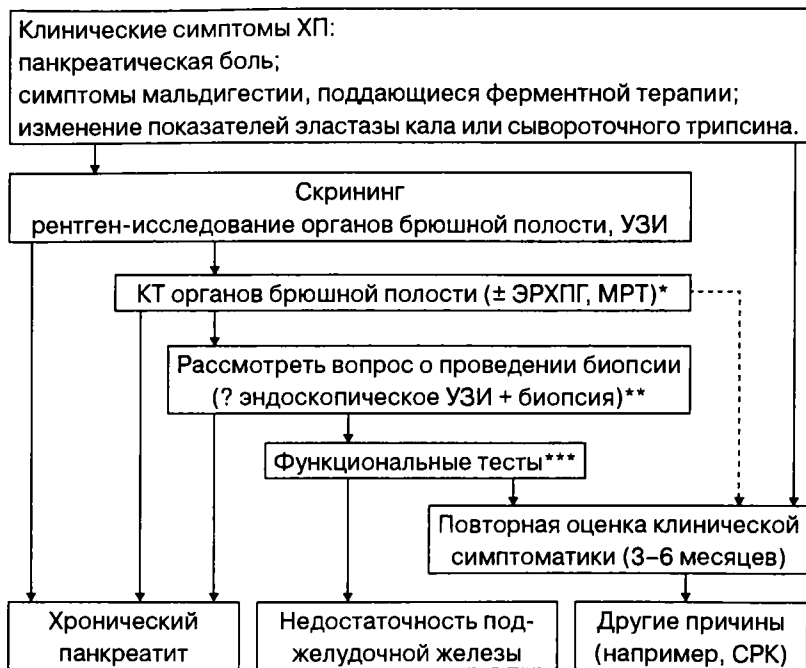
Рис. 27. Типы изменений главного панкреатического протока при ХП согласно Кембриджской классификации.



гическому вмешательству. Панкреатит 4-го типа характеризуется сегментарной обструкцией в головке ПЖ из-за калькулёза или стриктур (раздельно или вместе), что сопровождается равномерной дилатацией протоков дистально от блока. Такой панкреатит необходимо дифференцировать от рака головки ПЖ. ХП 5-го типа характеризуется полной обструкцией протоковой системы головки ПЖ, что может быть связано с конкрементом, фиброзной стриктурой, которую не всегда удаётся преодолеть при глубокой канюляции. В этих случаях показана КТ для выявления дилатации протока либо атрофических изменений тела и хвоста ПЖ без расширения протока.

Приводим алгоритм диагностики ХП, сформулированный MMPSG (Midwest Multicenter Pancreatic Study Group, 1999) — рис. 28, диагностические критерии ХП (Японское панкреатологическое общество, 1997) — табл. 11, а также критерии диагноза алкогольного ХП, разработанные груп-

Рис. 28. Алгоритм диагностики ХП (Midwest Multicenter Pancreatic Study Group, 1999). Применяется в случае, если по клинике и лабораторным данным предполагается ХП. Часто одни специалисты начинают диагностику с УЗИ или рентген-исследования органов брюшной полости, тогда как другие — непосредственно с КТ.



*КТ предпочтительнее на этом этапе, чем ЭРХПГ и магнито-резонансная томография, хотя применимы и сочетания. Если же КТ не дала информации в отношении ХП, принимается решение о проведении биопсии (сплошная стрелка) или о повторной оценке клинических симптомов (пунктирная стрелка). В центрах, где недоступно эндоскопическое УЗИ, зачастую используют ЭРХПГ после безрезультатного КТ, особенно при решении вопроса о хроническом рецидивирующем панкреатите.

**Биопсия — золотой стандарт, но чаще всего недоступна и может сама спровоцировать панкреатит. Возможность сочетания эндоскопического УЗИ и биопсии пока находится на стадии изучения. Роль эндоскопического УЗИ без биопсии в диагностике ХП многообещающая, хотя и спорна. Однако этот этап присутствует в алгоритме (в пунктирном прямоугольнике), отражая его возможное значение в будущем.

***Независимо от «визуализирующих» методик и/или биопсии для диагностики недостаточности ПЖ применяются функциональные тесты. Если результаты КТ и прочих «визуализирующих» методик сомнительны, данные функциональных тестов могут быть использованы в качестве дополнительного источника информации, но не для окончательного подтверждения диагноза ХП.

Если какой-либо тест в ходе алгоритма недоступен, необходимо использовать следующий, отраженный в схеме.

пой ведущих панкреатологов на Международной рабочей встрече в Цюрихе в 1996 г. (табл. 12).

Лечение. *Лечебное питание.* При обострении ХП назначают голод или первый вариант диеты № 5п (по М.И. Певзнеру). Основная цель этой диеты — подавление внешнесекреторной функции ПЖ, что достигается химическим, механическим и термическим щажением. Кроме того, целью диеты является способствовать синтезу белка, предупреждению жировой инфильтрации ПЖ и печени, снижению сократительной функции желчного пузыря.

Для химического щажения ограничивают стимуляторы панкреатической секреции: соль до 8–10 г в сутки, жиры до 50–75 г в сутки, углеводы до 200 г в сутки, исключают бульоны, экстрактивные вещества, пряности, специи, жареную, тушеную, копченую пищу, ржаной хлеб, лук, чеснок, кофе. Углеводы больной получает в виде сухарей из пшеничного хлеба, отварного картофеля, киселей, каш, желе; исключаются свежеспеченные продукты. Рекомендуются нежирные сорта мяса (курица, говядина, кролик) и рыбы, белковый омлет, нежирный творог, сливочное и растительное масла, гречневая, геркулесовая каши, слизистые вегетарианские супы. Пища готовится преимущественно в вареном виде, принимается дробно — 5–6 раз в сутки, теплой.

Не рекомендуется цельное молоко, так как оно стимулирует секрецию ПЖ. Необходимость механического щажения определяется тем, что растяжение стенок желудка повышает панкреатическую секрецию, а усиление перистальтики может спровоцировать спазм сфинктера Одди. Поэтому из питания больных исключают газированные напитки, свежие овощи и фрукты, жилистое мясо, продукты, провоцирующие газообразование в кишечнике (капуста, бобовые, редис и др.). Овощи больной получает в вареном виде. Ограничение клетчатки обусловлено еще и тем, что

она снижает активность ферментов ПЖ (адсорбирует их) в просвете кишки. Следует ограничить холодную пищу.

Консистенция пищи — начиная с жидкой, протертой до пюреобразной. Важно обогащать пищу витаминами, особенно жирорастворимыми (печень, мясо, гречневая каша и т.д.), антиоксидантными средствами (селен).

При стихании проявлений обострения ХП, а также больным при гипоферментном панкреатите показан второй вариант диеты № 5п. Принцип диеты тот же, что и при первом варианте стола № 5п. Необходимость ограничения продуктов, стимулирующих внешнюю секрецию ПЖ, связана с возможностью повышения при их приеме внутрипротокового давления с усилением боли. Второй вариант диеты № 5п отличается повышением содержания белка в пище до 130–140 г в сутки для усиления синтеза ферментов и их ингибиторов. Так как при гипоферментных панкреатитах развивается сахарный диабет, то ограничиваются легкоусвояемые углеводы (сахар, мед), они заменяются ксилитом, сорбитом и продуктами, содержащими крахмал (картофель, каши). Ограничение углеводов обусловлено и частым при гипоферментных панкреатитах дисбиозом кишечника, при котором усиливаются процессы брожения. Особое внимание уделяют ограничению продуктов, усиливающих перистальтику и газообразование (см. выше), так как больные гипоферментными панкреатитами часто жалуются на учащение стула, вздутие живота. Следует учитывать, что сырой яичный белок, бобовые, рис, пшеница могут усиливать проявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ из-за ингибирования ими панкреатических ферментов в просвете кишечника. При дисбиозе кишечника необходимо увеличивать количество кисломолочных продуктов в рационе. Следует обогащать пищу витаминами и липотропными веществами (нежирный творог, гречневая и овсяная каши, вареный яичный белок и др.).

Диагностические критерии ХП
(Японское панкреатологическое общество, 1997)

Определённый ХП.

(а) УЗИ: камни ПЖ — эхопозитивные образования с акустической тенью.

(б) КТ: камни ПЖ — интрапанкреатические обызвествления.

ЭРХПГ: (а) неравномерное расширение ветвей панкреатического протока во всей ПЖ или (б) неравномерное расширение главного панкреатического протока и его ветвей в непосредственной близости от полной или неполной обструкции главного протока камнем или белковыми «пробками».

Секретинный тест: патологически низкая концентрация бикарбонатов в сочетании с пониженной экскрецией ферментов или сниженным объёмом секрета.

Гистологическое исследование: неравномерный фиброз с деструкцией и уменьшением массы паренхимы органа в образцах, полученных при биопсии, хирургической операции или на вскрытии; неравномерный, очаговый фиброз междольковых пространств. Изолированный внутريدольковый фиброз неспецифичен для ХП.

Также белковые «пробки», камни, расширение панкреатических протоков, гиперплазия и метаплазия протокового эпителия и формирование кист.

Предполагаемый ХП.

(а) УЗИ: грубое эхо в проекции органа; неравномерное расширение протоков или деформация ПЖ, нечёткие контуры органа.

(б) КТ: деформация ПЖ, неравномерный контур органа.

ЭРХПГ: изолированное расширение главного панкреатического протока; внутрипротоковые дефекты наполнения — вероятно белковые «пробки» или некальцифицированные камни ПЖ.

(а) Секретинный тест: (I) изолированное уменьшение концентрации бикарбонатов или (II) снижение экскреции ферментов с уменьшением объёма секрета ПЖ.

(б) Беззондовые тесты: сочетанные отклонения в результатах тестов с ПАБК и определения фекального химотрипсина, полученные не менее 2 раз на протяжении нескольких ближайших месяцев.

Гистологическое исследование: внутридольковый фиброз с одним из следующих симптомов: уменьшение массы паренхимы органа, псевдокисты.

Диагностические критерии алкогольного ХП
(Цюрих, 1996)

Примечание клинически различается 2 формы алкогольного ХП: установленный алкогольный ХП; вероятный алкогольный ХП (например, в качестве предварительного рабочего диагноза).

Обе формы часто имеют сходные признаки:

анамнез рецидивирующих панкреатических атак, исключая безболе-
вой алкогольный ХП (встречается редко);
анамнез злоупотребления алкоголем (обычно >80 г/день в течение не-
скольких лет для мужчин и в немного меньших дозах — для женщин).

А) Установленный алкогольный ХП.

Один или более следующих признаков, в дополнение к указанным
выше, подтверждают диагноз:

кальцификация ПЖ;

умеренное или значительное повреждение протоков (Марсельско-
Кембриджская классификация);

значительная (и постоянная) внешнесекреторная недостаточность
ПЖ, проявляющаяся в наличии панкреатической стеатореи, которая
существенно уменьшается при назначении ФП;

типичная гистологическая картина алкогольного ХП.

Б) Вероятный алкогольный ХП.

Один или более следующих признаков, в дополнение к указанным
выше общим критериям, позволяют предположить диагноз:

незначительное повреждение протоковой системы органа

(Марсельско-Кембриджская классификация);

рецидивирующие или постоянные псевдокисты;

патологические результаты секретинового теста;

эндокринная недостаточность (например, по результатам теста толе-
рантности к глюкозе).

Оба варианта диеты № 5п предусматривают полный отказ от алкоголя, запрещение переизбытка. В табл. 13 пред-
ставлены конкретные рекомендации по питанию для боль-
ных ХП.

Таблица 13

Диета при заболеваниях ПЖ

<i>Рекомендуются</i>		<i>Исключаются</i>
Вчерашний пшеничный хлеб, пшеничные сухари, мало-сладкое галетное печенье	ХЛЕБ И ХЛЕБО-БУЛОЧНЫЕ ИЗДЕЛИЯ	Свежий хлеб, ржаной хлеб, сдобное тесто, жареные и свежие печёные пирожки, блины, вареники, пицца, песочное сладкое печенье
Гречневая, геркулесовая, овсяная, манная, рисовая каши, протёртые, полувязкие, сваренные на воде или пополам с молоком низкой жирности, суфле, пудинги, запеканки	КРУПЯНЫЕ И МАКАРОННЫЕ ИЗДЕЛИЯ	Пшено, перловая, ячменная, кукурузная крупы, рассыпчатые каши, макаронные изделия, бобовые
Нежирное нежилистое мясо: говядина, кролик, курица, телятина протёртые или рубленые; в отварном или паровом виде (котлеты, кнели, бефстроганов из отварного мяса)	МЯСО	Жирные сорта мяса: баранина, свинина, гусь, утка, печень, почки, мозги; жареное, тушеное, копчёное мясо, колбасы, консервы
Нежирная отварная, в виде суфле, кнелей, котлет, куском — судак, треска, окунь, щука, серебристый хек	РЫБА	Жирная, жареная, тушёная, копчёная, запечённая, солёная, консервированная; икра, морепродукты
Овощные, вегетарианские, слизистые из круп (овсяный, перловый, рисовый, манный), суп-крем из вываренного нежирного мяса, вегетарианские борщи, протёртые супы с картофелем, морковью	СУПЫ	Супы на мясном и рыбном бульоне, отваре грибов, окрошка, молочные супы, щи, невегетарианский и зелёный борщ, свекольник
Фруктово-ягодные подливки несладкие или полусладкие	СОУСЫ И ПРЯНОСТИ	Томатные подливки и соусы, поджарки, острые соусы, пряности

Омлет белковый паровой из 1–2 яиц в день, ½ желтка в день в блюдах	ЯЙЦА	Крутые, жареные
Нежирное молоко в блюдах, творог нектислый свежеприготовленный, паровые пудинги; свежий кефир и цельное молоко в ограниченном количестве при хорошей переносимости, нежирный неострый сыр, нежирные йогурты	МОЛОКО И МОЛОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ	Молочные продукты высокой жирности, ку-мыс, сладкие, сливки, мороженое, сметана, майонез, жирный и кислый творог, жирный и солёный сыр
Сливочное масло несолёное и растительное рафинированное масло в готовых блюдах в ограниченном количестве	ЖИРЫ	Маргарин, куриный, гусиный, бараний, свиной жир, сало
Картофель, морковь, кабачки, цветная капуста в виде пюре и паровых пудингов, в отварном, протёртом или печёном виде	ОВОЩИ	Белокочанная капуста, баклажаны, репа, редька, редис, брюква, шпинат, щавель, чеснок, лук, бобовые, перец, в т. ч. сладкий, огурцы, помидоры, грибы
На десерт: яблоки нектислых сортов печёные, бананы, клубника, черника, чёрная смородина в ограниченном количестве, протёртые компоты, кисели, мусс, желе на ксилите или сорбите	ФРУКТЫ И ЯГОДЫ	Цитрусовые, гранаты, кислые яблоки, виноград, финики, инжир
Мёд в ограниченном количестве, зефир, пастила на ксилите или сорбите	СЛАДОСТИ	Кексы, кондитерские изделия, шоколад, варенье, мороженое

<i>Рекомендуются</i>		<i>Исключаются</i>
<p>Слабый чай, малосладкий или с ксилитом либо сорбитом; соки: банановый, клубничный, морковный — в небольшом количестве Минеральные воды: Боржоми, Поляна Квасова, Поляна Купель, Свалява — через 1,5–2 часа после еды; Славяновская, Ессентуки №4 и №20, Лужанская — за 1 час до еды. Минеральные воды применяются по 1/2–2/3 стакана, комнатной температуры, без газа</p>	<p>НАПИТКИ</p>	<p>Алкогольные напитки, крепкий чай, кофе, соки: апельсиновый, грейпфрутовый, яблочный, виноградный, гранатовый, абрикосовый, мультивитамин</p>

Основные направления и принципы лечения панкреатитов изложены в разделе «Острый панкреатит». Эти принципы сохраняются и в лечении обострения ХП. Терапию следует начинать с базисного лечения, к которой мы относим:

- этиотропные мероприятия;
- коррекцию оттока секрета из протоковой системы ПЖ;
- антибактериальные средства;
- мембраностабилизаторы.

Этиотропные мероприятия возможны при вторичных панкреатитах и обычно состоят в оперативном устранении причины заболевания. К таким вмешательствам можно отнести традиционную или лапароскопическую холецистэктомию при ЖКБ, оперативное устранение холедохолиаза, папиллостеноза, гастродуоденальных язв (лечение пептической язвы, безусловно, следует начинать с консервативного — с антихеликобактерных средств, которые эффективны в подавляющей части случаев). Кроме того хирургические вмешательства являются этиотропными при панкреатитах, развившихся вследствие дуоденостаза

(например, при дуоденостазе после резекции желудка по Бильрот II декомпрессию ДПК обеспечивают путём реконструкции желудочно-кишечного соустья по Ру или редуоденизации). При панкреатитах, связанных с парафатеральными дивертикулами, проводят их удаление, резекцию желудка с гастроэнтероанастомозом по Ру или оперативное выключение ДПК из процесса пищеварения с сохранением желудка. Этиотропным по отношению к панкреатиту является также оперативное лечение гиперпаратиреоза.

Коррекция оттока секрета ПЖ проводится с помощью эндоскопической терапии, если нарушения носят органический характер (рубцовый стеноз сфинктера Одди, кальцинаты в вирсунговом протоке и т. д.) или путём медикаментозного лечения, если нарушения носят функциональный характер (дуоденостаз, спазм или недостаточность сфинктера Одди). Если вопрос о том, связано ли нарушение оттока секрета ПЖ с функциональными или органическими нарушениями, решить сложно, то начинают с консервативных мероприятий. При их неэффективности проводят ЭРХПГ и/или ЭУС (если они не были проведены раньше) и решают вопрос об эндоскопическом лечении панкреатита.

Слабое спазмолитическое действие в отношении сфинктера Одди оказывают Но-шпа, папаверин, блокаторы кальциевых каналов (Дицетел, Спазмомен), более выраженное — холинолитики (атропин, Гастроцепин), ксантины (Эуфиллин), нитраты, эфедрин, Баралгин, новокаин. Кроме того, препараты пентоксифиллина обладают антицитокинным эффектом, однако назначать их при гиперферментемических панкреатитах следует с большой осторожностью из-за способности стимулировать внешнюю секрецию ПЖ через механизм цАМФ.

Среди препаратов, снижающих тонус сфинктера Одди, обращает на себя внимание Одестон (гимекромон-

7-гидрокси-4-метилкумарин). Препарат оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер жёлчного пузыря, а также усиливает образование и отделение жёлчи, т. е. снижает давление во внутри- и внепечёночной билиарной системе. Препарат не влияет на другие гладкие мышцы.

Выраженным спазмолитическим действием в отношении сфинктера Одди обладает Дюспаталин (мебеверин). Доказано, что этот препарат в 20–40 эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди. Кроме того, Дюспаталин нормализует тонус гладких мышц, т. е. устраняет спазм, не вызывая гипотонии. Это связано с двойным механизмом действия: снижение проницаемости для ионов натрия является основой антиспастического эффекта, а не прямое уменьшение оттока ионов калия объясняет то, что Дюспаталин не вызывает гипотонию. Спазмолитическое действие Дюспаталина доказано не только экспериментально, но и клинически (уровень доказательности А).

При недостаточности сфинктера Одди (дуодено- или билиопанкреатический рефлюкс) следует назначать прокинетики: метоклопрамид, Мотилиум, сульпирид в средних терапевтических дозах (их влияние на сфинктер Одди не доказано, но других средств нет).

На практике часто трудно решить, что предпочесть — спазмолитики или гастрокинетики. Этот вопрос помогает решить кроме ЭРХПГ и ЭУС, проба с морфином и нитроглицерином. Если морфин усиливает боль, а нитроглицерин — уменьшает, то следует думать о спазме сфинктера Одди.

Эндоскопическая терапия панкреатитов, без преувеличения, совершила революцию в лечении заболевания. Она оказывается эффективной у 85–90% больных обструктивным ХП, т. е. при «болезни больших протоков».

Показаниями для выполнения эндоскопических вмешательств при панкреатитах и их следствиях являются:

— сдавление холедоха увеличенной плотной головкой ПЖ с развитием холестаза, желтухи (дистальный холедохостеноз);

— папиллостеноз, стриктуры препапиллярного отдела, множественные и одиночные камни главного протока ПЖ;

— панкреатиты 4-го и 5-го типов по Кембриджской классификации;

— свищи ПЖ, исходящие из дистальных отделов вирсунгова протока;

— кисты и псевдокисты, расположенные парадуоденально либо в ретрогастральном пространстве и выпячивающие стенку органа.

Первым способом эндоскопического лечения панкреатитов была папиллосфинктеротомия, которая приводит к декомпрессии протоковой системы ПЖ у больных со стенозирующими папиллитами, стриктурами дистальной части вирсунгова протока. Однако у 10% больных развиваются недостаточность сфинктера Одди с азробилией, холангитом и усилением панкреатической боли, кровотечение. Для уменьшения риска ранних осложнений целесообразно назначение Сандостатина по 0,1 мг 3 раза в сутки подкожно в течение 2 суток после вмешательства. К поздним осложнениям относят рубцовый стеноз сфинктера Одди (в 12–15% случаев), для коррекции которого нередко приходится повторять папиллосфинктеротомию.

В последние годы папиллосфинктеротомия проводится и как самостоятельный способ лечения, и как один из этапов, облегчающий дальнейшие манипуляции в протоке ПЖ: извлечение из него камней, дилатацию протока; эндопротезирование его при стриктурах, камнях, сдавлениях псевдокистами, при pancreas divisum; эндоскопическое дренирование псевдокист ПЖ (транспапиллярное, внутреннее

с выведением содержимого кисты через дренаж в желудок или ДПК). Эндоскопическое лечение кальцифицирующего и обструктивного ХП часто комбинируют с ультразвуковой или лазерной литотрипсией, что позволяет извлекать из протоков фрагменты раздробленных кальцинатов и кальцификатов. При сдавлении холедоха увеличенной ПЖ устанавливают билиарный эндопротез.

В базисную терапию обострения ХП включаются антибактериальные средства. Принципы выбора этих средств при панкреатитах рассмотрены в разделе «Острый панкреатит».

После определения объёма базисной терапии необходимо перейти к коррекции ФИД, который является центральным звеном патогенеза гиперферментемических панкреатитов.

ФИД влечёт за собой многочисленные нарушения гомеостаза. Поэтому лечение панкреатической атаки следует начинать с коррекции ФИД, который развивается прежде всего в ткани ПЖ и лишь затем в крови. Следовательно, основным патогенетическим принципом лечения гиперферментных панкреатитов является снижение функциональной активности ацинарных клеток — подавление продукции ими ферментов. Этот принцип — создание функционального покоя ПЖ. При уменьшении синтеза ферментов создаются условия для ограничения очага аутолиза и как следствие этого, для снижения выраженности ФИД в крови. Этот принцип следует учитывать и при обструктивном ХП, так как уменьшение объёма секреции ПЖ, наряду с обеспечением его беспрепятственного оттока, способствует протоковой декомпрессии.

Функциональный покой ПЖ может быть обеспечен двумя путями: снижением стимулирующих влияний на внешнесекреторную функцию и воздействием на сами панкреациты.

1. Снижение стимулирующих влияний на внешне-секреторную функцию ПЖ.

Созданию функционального покоя ПЖ способствует диета со значительным ограничением жира (см. выше), а при выраженном болевом синдроме — голод.

Для создания функционального покоя ПЖ назначают регуляторные пептиды — соматостатин, кальцитонин, даларгин.

Соматостатин (Сандостатин, Октреотид) — выражено подавляет продукцию секретина, панкреозимина, соляной кислоты, пепсина, нервную стимуляцию ПЖ, стимулирует высвобождение кальцитонина, препятствует входу кальция в панкреатиты и гастринциты. В результате этого значительно снижается синтез ПЖ ферментов, бикарбонатов, уменьшается объём секрета.

В практику лечения панкреатитов в последние годы входят пролонгированные формы Сандостатина — например, Сандостатин ЛАР, инъекция которого производится один раз в месяц.

Даларгин — синтетический аналог лейэнкефалина — снижает желудочную и панкреатическую секрецию. Кроме того, имеет анальгезирующую, антидепрессивную активность.

Кальцитонин (микальчик) — снижает продукцию ферментов ПЖ за счет уменьшения уровня кальция в крови (подавляет его выход из костей). Препарат особенно показан при гиперпаратиреозе; не влияет на моторику желудочно-кишечного тракта, обладает анальгетическим эффектом.

Глюкагон — уменьшает желудочную и панкреатическую секрецию, регулирует кровоток в ПЖ, способствует снижению уровня кальция в крови. Кроме того, прямо влияет на панкреатиты.

Для снижения стимулирующих влияний на внешнюю секрецию ПЖ можно также назначать следующие препараты:

Блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин и их аналоги) — снижают желудочную секрецию и, тем самым, уменьшают секретивную стимуляцию ПЖ. Кроме того, они прямо влияют на панкреатиты.

M-холинолитики (атропин, метацин, платифиллин, Бускопан, Гастроцепин и др.) — издавна применяются при гиперферментных панкреатитах, т. к. ПЖ имеет преимущественно вагусную иннервацию. Препараты уменьшают реакцию внутренних органов на парасимпатическую импульсацию. В результате значительно снижаются желудочная и панкреатическая секреция (прямое действие), развивается спазмолитический эффект, в том числе в отношении сфинктера Одди.

Блокаторы протонной помпы (омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол) — резко подавляют синтез соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка, из-за чего существенно снижают выработку секрета и внешнесекреторную активность ПЖ. В результате препараты оказывают выраженный обезболивающий эффект при панкреатитах у больных, резистентных к блокаторам H₂-гистаминовых рецепторов. Развитие временного гипо- или анацидного состояния, особенно при лечении омепразолом, может привести к усугублению вздутия живота и учащению стула, что ограничивает период назначения блокаторов протонной помпы при панкреатитах до 8–10 дней.

Антациды — снижают продукцию секрета под влиянием соляной кислоты, чем способствуют функциональному покою ПЖ. На наш взгляд, антациды показаны всем больным гиперферментными панкреатитами, независимо от состояния желудочной секреции (кроме случаев ахилии).

β-адренергические блокаторы (анаприлин, обзидан и др.) — также тормозят внешнюю секрецию ПЖ и липо-

лиз. Их назначают при сочетании панкреатита с гипертонической болезнью, ИБС, тахиаритмиями;

Ферментные препараты — угнетают продукцию собственных ферментов ПЖ по типу обратной связи. Экспериментально доказано, что присутствие протеаз в просвете ДПК ингибирует высвобождение холецистокинина и угнетает секрецию панкреатических ферментов. Для уменьшения боли за рубежом широко применяют «безоболочечные» препараты (виоказе, котазим), а для обеспечения сохранения активности ферментов при прохождении препарата через желудок, т. е. для защиты их от действия соляной кислоты и пепсина, ФП необходимо сочетать со средствами, подавляющими желудочную секрецию — блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов, протонной помпы, антациды. Для купирования боли при ХП назначают и другие ФП с высокой активностью протеаз, например, Креон — современный минимикросферический ФП, имеющий существенные преимущества перед ФП предыдущих поколений, например, перед однооболочечными таблетированными препаратами.

Блокаторы рецепторов ХК-ПЗ на ацинарных клетках ПЖ — резко снижают продукцию ферментов панкреатитами. Эта группа препаратов (Локсиглюмид, Девазепид и др.) — новое перспективное направление лечения гиперферментных панкреатитов.

2. Подавление функции ацинарных клеток непосредственным воздействием на них:

Антиметаболиты (5-фторурацил, Фторафур) — избирательно накапливаются в панкреатитах и угнетают в них синтез ферментов.

Панкреатическая рибонуклеаза — включается в секреторный цикл, вызывает обратимое нарушение белкового синтеза, вследствие чего подавляет функциональную активность ПЖ, уменьшает боль и интоксикацию уже в первые часы после введения.

Антагонисты кальция (неселективные — верапамил, нифедипин, селективные — дицетел, спазмомен) — тормозят проникновение ионов кальция в клетки, в том числе ацинарные, нарушая в них биоэнергетические процессы. Кроме того, финоптин уменьшает синтез панкреозимина. В результате действия препаратов снижается продукция ферментов ПЖ.

Регионарная искусственная гипотермия области ПЖ снижает метаболизм в ней, приостанавливает активацию панкреатических ферментов и кининовой системы, уменьшает отек органа и, в связи с этим, обладает анальгетическим эффектом.

Регионарная лучевая рентген-терапия также тормозит продукцию ферментов ПЖ. Этот вариант лечения используют редко — при выраженном болевом синдроме, не поддающемся другой терапии.

Важнейшее следствие ФИД в ткани ПЖ — активация ККС, приводящая к нарушению микроциркуляции, усугублению отёка органа, нарушению соотношения между коагуляцией и фибринолизом, гипергистаминемии и гиперсеротонинемии. Традиционными средствами торможения активности ККС являются антиферментные препараты или ингибиторы протеаз. Однако их применение в лечении панкреатитов резко ограничено (см. раздел «Острый панкреатит»). Однако полностью от ингибиторов протеаз отказываться не следует. Они оказывают выраженный противоотёчный эффект в отношении ПЖ в условиях «кининового взрыва», поэтому уменьшают боль. Кроме того, апротинин временно угнетает внутриклеточный синтез белка, а значит и экзокринную функцию ПЖ, уменьшает дисфункцию тромбоцитов, является одним из основных средств купирования геморрагических проявлений ДВС-синдрома, когда скорость фибринолиза выше скорости свёртывания.

Симптоматическое лечение ХП складывается из заместительной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ и купирования болевого синдрома

Выбор препарата для заместительной терапии определяется следующими факторами:

Составом препарата.

Формой выпуска (минимикросферы, микросферы, микротаблетки, двухоболочечные препараты).

Уровнем рН, состоянием моторики ДПК.

Адекватностью дозы и продолжительностью приёма.

Для обеспечения нормального процесса пищеварения необходимо создать в ДПК содержание ферментов, составляющее 10–20% от выделяющихся при максимальной стимуляции ПЖ у здоровых. Соответствующая доза составляет 8–10 г панкреатина (100–150 тысяч Ед. FIP липазы) в сутки. При абсолютной недостаточности ПЖ больному необходимо получать более 25 г панкреатина (400 тысяч Ед. FIP липазы) в сутки, однако максимальная суточная доза не должна превышать 1–1,5 млн. Ед. FIP липазы.

При подборе препарата и его дозы для конкретного больного необходимо, прежде всего, оценить состояние внешней секреции ПЖ. Для этого проводят СПЗТ или другие тесты (мы используем эуфиллин-кальциевый) и выясняют продукция каких (или какого) ферментов снижена.

Если невозможно оценить состояние внешнесекреторной функции прямыми методами (зондовым тестом или определением фекальной эластазы), то можно воспользоваться непрямыми (дыхательными тестами или копрограммой и др.). Кроме того, при выборе препарата следует оценивать состояние пациента, реакцию на предшествующий прием ферментных средств.

Всё же определяющим ферментом при подборе препарата для заместительной терапии является липаза. Это связано с тем, что при заболеваниях ПЖ продукция и секреция

липазы страдают раньше, чем амилалитических и протеолитических ферментов; липаза быстрее и более выражено инактивируется при закислении ДПК из-за снижения продукции панкреатических бикарбонатов; гидролиз липазы при её пассаже по кишке происходит раньше, чем амилазы и протеаз; при снижении рН в ДПК происходит преципитация жёлчных кислот, что усугубляет нарушение всасывания жира; экстрапанкреатические источники липазы (например, слюнная и желудочная) не могут компенсировать снижения активности панкреатической липазы.

Подбор начальной дозы липазы осуществляется следующим образом:

минимальное снижение дебит-часа липазы (не менее 5000 ед/час), бикарбонаты — норма, стеатореи нет, нормальный или гиперсекреторный тип секреции ПЖ, эластаза I в кале — в норме → 0–30 тыс. Ед. FIP липазы в сутки (препараты, содержащие до 10 тыс. Ед. FIP липазы в капсуле);

умеренное снижение дебит-часа липазы (3500–5000 ед/час), бикарбонаты — снижены, стеатореи нет, обструктивный тип секреции ПЖ, эластаза I в кале 100–200 мкг/г → 30–90 тыс. Ед. FIP липазы в сутки (препараты, содержащие 10 тыс. Ед. FIP липазы и более в капсуле);

выраженное снижение дебит-часа липазы (менее 3500 ед/час), бикарбонаты снижены, есть стеаторея, гипосекреторный тип секреции ПЖ, эластаза I в кале < 100 мкг/г → более 90 тыс. Ед. FIP липазы в сутки (препараты, содержащие 25 тыс. Ед. FIP липазы и более в капсуле).

Кроме активности липазы выбор препарата для заместительной терапии зависит от:

Уровня продукции других ферментов (оценка функционального состояния ПЖ) — принцип компенсации.

Содержания протеаз (трипсин, химотрипсин ускоряют инактивацию липазы).

Варианта нарушений стула (большие дозы липазы крепят, жёлчегонные компоненты слабят).

Уровня желудочной секреции:

при низкой секреции показаны панзинорм, ораза, абомин, ацидин-пепсин, пепсидил, пепсин К;

при высокой секреции показаны препараты с кислотоустойчивой оболочкой (Креон), препараты, содержащие антацидные компоненты.

Выраженности метеоризма. При выраженном метеоризме следует назначать препараты, содержащие:

симетикон, диметикон;

целлюлазу, гемицеллюлазу (Фестал);

активированный уголь.

Дисфункции жёлчного пузыря:

при гипотонически-гипокинетической форме показаны препараты, содержащие жёлчные кислоты (Фестал).

ФП, содержащие желчные кислоты в период обострения ХП противопоказаны, т. к. могут усиливать активацию панкреатических ферментов. Эти препараты назначают в период реконвалесценции или вне обострения ХП.

Учитывая, что основное значение при подборе ФП имеет активность липазы в нём, нужно помнить, что липаза — «нежный» фермент и необходимо позаботиться о сохранении её активности в пищеварительном тракте.

Основной фактор инактивации ферментов — кислая среда желудка. Следует учитывать, что при $\text{pH} < 4,0-4,5$ происходит инактивация панкреатических ферментов. Кроме того активность липазы снижается при высоком содержании протеаз в препарате. Инактивация ферментов возможна не только в желудке, но и при снижении pH вследствие микробной контаминации тонкой кишки, при выраженном снижении продукции бикарбонатов ПЖ и закислении содержимого ДПК. В этой же ситуации происходит осаждение жёлчных кислот, оказывающих защитное

действие в отношении липазы и трипсина. Преципитация солей жёлчных кислот приводит к нарушению эмульгации жиров, уменьшению мицелл жёлчных и жирных кислот со снижением их всасывания.

Способы сохранения активности ферментов, входящих в ФП, и прежде всего, липазы:

- кислотоустойчивая оболочка;
- параллельное назначение антисекреторных средств (H_2 -блокаторы, алюминий-содержащие антациды);
- ферменты растительного и фунгального происхождения;
- увеличение соотношения липаза/протеаза;
- соотношение колипаза/липаза не менее 1;
- ингибирование химотрипсина.

Чрезвычайно важна форма выпуска ФП для заместительной терапии. Необходимо, чтобы препарат был двухоболочечным. При этом первая оболочка — капсула, содержащая минимикросферы, растворяется в кислой среде и высвобождает их в полости желудка. Этим обеспечивается хорошее смешивание с химусом уже в желудке. Вторая — энтеросолюбильная оболочка — растворяется в дуоденальном просвете, вследствие чего в нём высвобождаются активные ферменты. Принципиален малый размер микросфер, т. к. необходима их беспрепятственная эвакуация из желудка вместе с химусом. Доказано, что при диаметре микросфер более 2,5 мм, а тем более при назначении таблеток, они задерживаются в желудке, т. е. развивается асинхронизм химуса и ФП. Креон, являющийся золотым стандартом в заместительной терапии, имеет микросферы диаметром 0,7–1,6 мм, причём у 80% из них диаметр не превышает 1,25 мм, в связи с чем микросферы Креона являются минимикросферами.

Принципиальная важность малого размера минимикросфер и меньшая эффективность таблетированных препаратов для заместительной терапии обусловлены тем, что

таблетки в кислотоустойчивой оболочке поступают в ДПК после химуса.

Малый размер микросфер, кроме адекватного смешивания ФП с химусом, обеспечивает большую площадь соприкосновения ферментов с пищевым субстратом. Микросферы должны иметь собственную кислотоустойчивую оболочку для сохранения активности ферментов в полости желудка. В то же время, эта оболочка должна быть энтеросолюбивой, т. е. растворяться и освобождать ферменты при pH 5,5–6,0.

Выше в качестве «золотого стандарта» ФП для заместительной терапии рассматривался Креон. Высокая эффективность препарата обусловлена не только минимикросферической формой выпуска, энтеросолюбивой оболочкой минимикросфер, но и, конечно, высокой активностью ферментов. Так, Креон 10 000 имеет 10 000 Ед. FIP липазы, 8 000 Ед. FIP амилазы и 600 Ед. FIP протеаз. Креон 25 000 содержит 25 000 Ед. FIP липазы, 18 000 Ед. FIP амилазы и 1 000 Ед. FIP протеаз.

На практике целесообразно использовать «шаги» коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ (рис. 29).

Как *оценивать результаты* заместительной терапии? Целесообразно использовать следующие критерии:

- прекращение похудания или увеличение массы тела;
- уменьшение (исчезновение) послабления стула или его нормализация;
- уменьшение диспепсии;
- улучшение результатов копроскопии, дыхательных тестов и др.

Причины *недостаточной эффективности* заместительной терапии могут быть следующими:

- несоблюдение диеты (продолжение употребления в пищу большого количества жиров);
- неаккуратный прием препарата (не при каждом приеме пищи, не в начале еды);

Рис. 29. «Шаги» коррекции экзокринной недостаточности ПЖ

I	ограничение жиров до 40-60 г в сутки	→	улучшение
II	коррекция желудочной секреции при гипоацидности	→	улучшение
III	стимуляция препаратами кальция, ксантинами, холецистокинин-октапептидом, депо-секретином и др. при отсутствии обструкции	→	улучшение
IV	липаза 20 000 ЕД в сутки	→	улучшение
V	увеличение дозы липазы в 2-4 раза	→	улучшение
Va	убедиться в выполнении больным рекомендаций, уточнить срок годности препарата	→	улучшение
VI	добавить антисекреторные препараты: вначале антациды, затем H_2 -блокаторы	→	улучшение
VII	деконтаминация тонкой и толстой кишки	→	улучшение
VIII	ограничение жиров до 20-30 г в сутки	→	улучшение
IX	уточнение диагноза	→	улучшение

неправильный выбор препарата или его инактивация в желудке, ДПК;
десинхронизация транзита препарата с химусом;
прием препарата с закончившимся сроком годности;
некорректируемая ФП стеаторея (например, целиакия, лямблиоз).

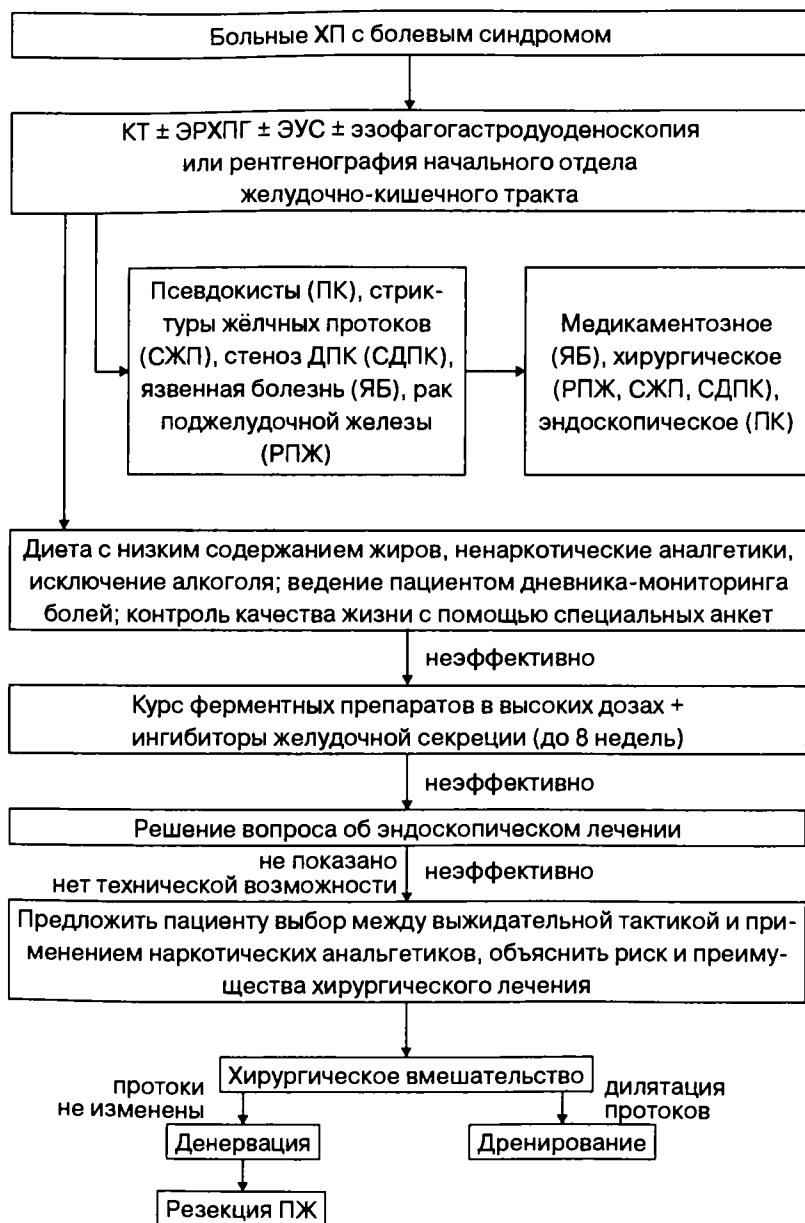
Выделим принципиальные подходы к купированию боли при ХП. Все они так или иначе сводятся к двум вариантам алгоритмов. Первый из них рекомендован Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией (рис. 30), второй — разработан профессорами S. T. Amann, R. P. Toskes из Университета Флориды, США (рис. 31). Однако, и эти алгоритмы существенно различаются лишь на первом этапе. Согласно первому алгоритму (рис. 30) больному ХП для определения тактики купирования боли следует провести целый ряд инструментальных методов обследования — как неинвазивных (КТ, рентгенографию верхних отделов пищеварительного тракта), так и инвазивных (ЭРХПГ, эндоскопию, ЭУС). По результатам этих исследований, часть больных направляется для проведения хирургического вмешательства (если обнаружены стриктуры жёлчных протоков, дуоденальный стеноз, опухоль ПЖ), у части пациентов следует рассмотреть вопрос об эндоскопическом лечении (если выявлена псевдокиста ПЖ). Больные, у которых имеют место эрозивно-язвенные изменения гастродуоденальной слизистой, а также все остальные больные должны получать медикаментозную терапию, а также выполнять некоторые немедикаментозные рекомендации. Согласно второму алгоритму (рис. 31) вначале следует убедиться в правильности диагноза ХП. Однако, для этого рекомендуется предпочесть только неинвазивные тесты (функциональные исследования, выявление кальцификатов ПЖ с помощью УЗИ, КТ). При установлении диагноза ХП неинвазивными методами назначают «пробное» лечение.

Далее оба алгоритма «сливаются», и первыми лечебными действиями рекомендуют отказ от алкоголя, диету с низким содержанием жиров, ненаркотические анальгетики, ФП. Кроме того, больным предлагается вести мониторинг-дневник, а также отвечать на специальные опросники для контроля качества жизни. Различия между двумя алгоритмами на этом этапе незначительны. Так, хотя во втором алгоритме не указаны отказ от алкоголя, диета, контроль качества жизни, они изложены в комментариях к нему, как обязательные мероприятия. В первом алгоритме вначале рекомендуются немедикаментозные меры, перечисленные выше, и назначение ненаркотических анальгетиков, и лишь при их неэффективности — дополнение терапии приёмом ФП. Отличаются лишь сроки, на которые следует назначить это первое «пробное» лечение (согласно первому алгоритму — на 8 недель, а согласно второму алгоритму — на 4 недели) (рис. 30, 31).

Проанализируем эти первые лечебные действия по купированию панкреатической боли. С одной стороны, отказ от алкоголя способствует исчезновению или значительно уменьшению боли в 50–75% случаев ХП, обеспечивает улучшение ответа на анальгетики. С другой стороны, алкоголь имеет анальгезирующие свойства, вызывает эйфорию, в связи с чем некоторые больные ХП определяют для себя «анальгезирующую» дозу. Однако, безусловно, приём алкоголя, являющегося этиологическим фактором ХП, способствует прогрессированию заболевания, поэтому отказ от алкоголя должен быть полным и пожизненным.

Диетические мероприятия, способствующие уменьшению болевого синдрома, включают две принципиальные рекомендации — ограничение потребления жиров до 50–60–75 г/сут (преимущество следует отдавать растительным жирам, ограничивая животные жиры) и дробный приём небольших объёмов пищи.

Рис. 30. Алгоритм купирования болевого синдрома при ХП (рекомендации Американской Гастроэнтерологической Ассоциации).



В связи со значением окислительного стресса при ХП рекомендуют обогащать пищу антиоксидантами (витамины D, C, E, селен, метионин). Эта мера является безопасной и не увеличивает значительно стоимость рациона, но её эффективность в отношении уменьшения боли при ХП доказана в контролируемых исследованиях (уровень доказательности В).

Уменьшению боли способствует включение в рацион среднецепочечных триглицеридов и гидрализованых пептидов.

Среди ненаркотических анальгетиков эффективность в купировании боли у больных ХП доказана для парацетамола и метамизола (уровень доказательности А). Первый препарат назначают по 0,5–1,0 г 3–4 раза в день, второй — по 2 мл 50% раствора в/м 3–4 раза в сутки. Выбор парацетамола обусловлен его выраженными анальгетическим, противовоспалительным свойствами, безопасностью. Интересно, что принимать парацетамол для купирования боли при ХП рекомендуют за 1 час до еды.

Рис. 31. Алгоритм купирования боли при ХП
(по S. T. Amman, P. P. Toskes, 1998)



При неэффективности парацетамола и метамизола для выбора анальгетиков следует обратиться к рекомендациям ВОЗ (табл. 14). С позиций доказательной медицины для купирования боли при ХП эффективен трамадол внутрь 800 мг/сут (уровень доказательности А), антидепрессант amitриптилин 75–150 мг/сут (уровень доказательности А). При некупируемых болях может понадобиться назначение «больших опиоидов», а в тяжёлых случаях — даже средств для внутривенного наркоза. Кроме того, важно следовать дозам анальгетиков, рекомендованным Консенсусом Общества гастроэнтерологов Германии (табл. 15).

Таблица 14

Рекомендации ВОЗ по купированию боли

Шаги	Анальгетики и дополнительные средства	Препараты
I. Умеренная боль	Периферические анальгетики	Парацетамол, метамизол (анальгин)
II. Сильная боль (шаг I неэффективен)	Периферические анальгетики + анальгетики центрального действия	Парацетамол, метамизол + пентазоцин (фортрал, фортвин)
IIIa. Более сильная боль (шаг II неэффективен)	Лёгкие опиоиды	Трамадол (трамал), тилидин
IIIb.* Более сильная боль (шаг IIIa неэффективен)	Нейролептики и/или антидепрессанты	Левопромацин, кломипрамин
IV. Сильнейшая, нестерпимая боль (шаг III неэффективен)	Опиоиды	Бупренорфин (бупронал), морфин

* Дополнение нейролептиками и/или антидепрессантами может быть проведено к любому шагу (не только IIIa)

Таблица 15

**Суточные и максимальные дозы анальгетиков
для купирования боли при ХП
(Консенсус Общества гастроэнтерологов Германии)**

Название	Суточная доза	Максимальная доза
<i>Парацетамол</i>	2–3 р. × 500–1000 мг	4000 (6000) мг
<i>Метамизол</i>	1–4 р. × 500–1000 мг	4000 (6000) мг
<i>Трамадол</i>	До 4 р. × 100 мг 2–3 р. × 200 мг (ретард)	400 (600) мг
<i>Бупренорфин</i>	3–4 р. × 0,2–0,4 мг	Максимальная разовая доза 6–9 мкг/кг
<i>Пентазоцин</i>	6–7 р. × 50 мг	350 мг
<i>Тилидин</i>	3 р. × 50–200 мг	600 мг
<i>Морфин</i>	Индивидуальная ежедневная доза	По необходимости
<i>Левопромацин</i>	3–5 р. × 10 мг	300 мг
<i>Кломипрамин</i>	1 р. × 50–100 мг	100 мг

Необходимость превышения этих доз, т. е. недостаточная их эффективность у конкретного больного, заставляет врача задуматься о правильности лечения. В частности, вновь проанализировать патогенетическую терапию и, возможно, избрать другую тактику. Ведь повышение эффективности патогенетического лечения, безусловно, будет способствовать уменьшению боли и позволит снизить дозу анальгетиков.

Для купирования боли при ХП, согласно обоим алгоритмам (рис. 30, 31), следует назначать безоболочечные ФП с высоким содержанием протеаз в сочетании с антисекреторными средствами для предотвращения инактивации ферментов препарата в кислом содержимом желудка. Для уменьшения выраженности боли эффективны также мини-микросферические ФП и, прежде всего, Креон, имеющий высокую активность протеаз.

При боли из-за отёка, инфильтрации ткани ПЖ и внутривенной гипертензии необходимо назначать ФП в больших дозах: безоболочечные средства — не менее 8 таблеток на приём.

При панкреатической боли, связанной с отёком, инфильтрацией ПЖ, эффективны также и минимикросферические препараты — Креон — о чём было сказано выше. Особенно целесообразен Креон при сочетании болевого синдрома с панкреатической недостаточностью.

Кроме отказа от алкоголя, диеты с низким содержанием жира, ненаркотических (реже наркотических) анальгетиков и ФП, первые шаги купирования панкреатической боли при ХП включают ведение мониторинг-дневника и контроль качества жизни пациента с помощью специальных опросников (рис. 30). При ведении мониторинг-дневника больной отмечает время приёма и качественный состав пищи (блюдо), а также время физической, эмоциональной нагрузки, время возникновения болей, средства, которыми удалось их купировать. Этот дневник служит для выявления и в последующем возможного устранения провоцирующих боль факторов. Контроль качества жизни необходим для объективизации эффективности или, напротив, неэффективности лечения в отношении болевого синдрома, т. к. другими методами сложно оценить выраженность боли, её динамику в процессе лечения.

При эффективности «пробного» лечения его следует продолжить в течение 6 месяцев (рис. 31), после чего, при отсутствии боли его можно отменить. Если боли не возобновятся, то далее можно ограничиться лишь отказом от алкоголя и уменьшением количества жиров в суточном рационе. Если же после отмены лечения боли возобновятся, то следует вернуться к терапии в прежнем объёме. Согласно тому же второму алгоритму (рис. 31), в случае неэффективности «пробного» лечения или невозможности чёткого подтверж-

дения диагноза ХП с помощью только неинвазивных тестов, проводят ЭРХПГ для решения вопроса: является ли ХП у конкретного пациента «болезнью малых протоков» или «болезнью больших протоков», т. к. тактика купирования боли при этих вариантах заболевания существенно различается.

Согласно первому алгоритму (рис. 30), при неэффективности «пробного» лечения встаёт вопрос об эндоскопическом лечении, если оно показано, а показано оно при «болезни больших протоков» (ЭРХПГ при следовании первому алгоритму была выполнена ещё до начала лечения). Т. е. фактически и согласно первому, и согласно второму алгоритмам (рис. 30, 31) после «пробного» лечения больные делятся на тех, кому следует проводить протоковую декомпрессию, т. е. мероприятия, направленные на снижение внутрипротокового давления (при «болезни больших протоков»), и на тех, кому такие мероприятия не показаны в связи с их бесперспективностью, абсолютной нецелесообразностью (при «болезни малых протоков»).

Протоковая декомпрессия может быть проведена эндоскопическим или хирургическим путём. Начинают, безусловно, с эндоскопического лечения ХП, показания к которому указаны выше.

При болях, связанных с кистами и псевдокистами ПЖ, также проводят их эндоскопическое дренирование, в результате которого боль уменьшается или исчезает в 58–100% случаев. Для уменьшения напряжения стенок кист применяют также их чрескожное дренирование.

В случае отсутствия показаний или технической возможности проведения протоковой декомпрессии эндоскопическими методами больному следует предложить выбор между выжидательной тактикой в расчёте на постепенное самостоятельное стихание боли и применением наркотических анальгетиков, а также обсудить вопрос о хирургической декомпрессии (рис. 30, 31). Причём, доказано, что хи-

рургическая декомпрессия эффективней эндоскопической в отношении купирования болей при ХП.

К методам хирургической декомпрессии относят наложение панкреатодигестивных анастомозов, причём чаще проводят продольную панкреатоеюностомию. Недостатком этого вмешательства являются частые осложнения: кишечное содержимое, проникая в протоковую систему ПЖ, вызывает бактериальные осложнения; неконтролируемое поступление панкреатического секрета в кишку вызывает язвообразование в ней, причём язвы склонны к кровотечениям. При кистах ПЖ, в случае невозможности эндоскопического дренирования, проводят дренирование хирургическим путём (цистогастростомия, цистодуоденостомия, цистоеюностомия и др.).

Согласно первому алгоритму (рис. 30), денервирующие манипуляции целесообразны только при «болезни малых протоков», а согласно второму (рис. 31) — при обоих вариантах ХП.

При ХП возможен широкий спектр денервирующих манипуляций: от новокаиновых блокад (паранефральная через крупную связку печени, сакроспинальная, эпидуральная и др.), блокады и алкоголизации солнечного сплетения, его нейролизиса, введения кортикостероидов в область этого сплетения, до оперативной денервации (соляроганглионэктомия, постганглионарная симпатэктомия, торакоскопическая одно- или двухсторонняя симпатоспланхэктомия, др.). Следует использовать новокаиновые блокады не только с лечебной, но и с диагностической и прогностической целью.

Достаточно эффективен при панкреатитах новокаин. Это связано с тем, что, кроме анестезирующего эффекта, он тормозит активность фосфолипазы A_2 , снижает давление в протоках ПЖ, уменьшает тонус сфинктера Одди, оказывает антигистаминное действие. Новокаин назначают внутривенно (0,25% раствор — 150–200 мл капельно или 0,5%

раствор — 30–50 мл струйно медленно или капельно); в виде гемонновокаиновых паравертебральных блокад на уровне Th_{VIII}–Th_{XII} смесью 10 мл 1–2% раствора новокаина и 10 мл гемолизированной крови больного, в виде новокаиновых блокад панкреатодуоденальной зоны, перечисленных выше.

Общим недостатком операций и других денервирующих манипуляций на преганглионарных отделах вегетативной нервной системы является возникающее нарушение иннервации других органов и их анестезия, что может сопровождаться отсутствием болевого синдрома при возможном развитии внутрибрюшной катастрофы. Поэтому при ХП целесообразно стремиться к денервации только ПЖ, пересекая только постганглионарные нервные стволы.

Некоторые авторы к медикаментозным денервирующим средствам относят амитриптилин, доксепин.

Кроме протоковой декомпрессии и денервирующих манипуляций при «болезни больших протоков» показаны ФП (Креон) в сочетании с анальгетиками, антисекреторные средства и, при необходимости, Октреотид (рис. 31).

При «болезни малых протоков» также назначают ФП, анальгетики, антисекреторные средства, октреотид, проводят денервирующие мероприятия. Кроме того, рекомендуется парентеральное питание (рис. 31).

Парентеральное питание проводят белковыми гидролизатами и жировыми эмульсиями, которые имеют и антиферментное значение, являясь мишенями для иммобилизации циркулирующей в крови липазы.

Парентеральное питание должно включать гипертонический раствор декстрозы; кристаллические аминокислоты; эмульсии жиров для предотвращения дефицита жирных кислот (за исключением больных панкреатитом, вызванным гиперлипидемией); ежедневную норму электролитов, витаминов и микроэлементов; инсулин для контроля за гипергликемией.

При неэффективности этих вариантов терапии показано хирургическое вмешательство, но, в отличие от «болезни больших протоков», при которой показаны дренирующие операции, обеспечивающие протоковую декомпрессию, при «болезни малых протоков» проводят резекции ПЖ или радикальное удаление кист (псевдокист), если боль связана с ними (рис. 30, 31).

Хирургические методы купирования боли при «болезни малых протоков» сводятся к различным вариантам резекции ПЖ.

Т. к. при обострении ХП развиваются гипергистаминемия и гиперсеротонинемия, то боль может уменьшаться при парентеральном введении антигистаминных препаратов (димедрола, пипольфена и др.), а также при лечении перитолом, который имеет и антигистаминные, и антисеротониновые свойства (по 4 мг 3 раза в день). В ряде случаев уменьшению боли способствует тиосульфат натрия, который назначают в виде 10 мл 30% раствора внутривенно медленно 10–12 дней. Препарат способствует рассасыванию очагов аутолиза, стимулирует регенерацию, снижает ферментемию.

Для купирования болевого синдрома различные авторы предлагают для внутривенного капельного введения литические смеси. Приводим рецепты некоторых из них.

- | | |
|--------------------------|---------------|
| 1. Хлористый натрий 0,9% | — 300,0–500,0 |
| Новокаин 0,25% | — 100,0 |
| Атропина сульфат 0,1% | — 1,0 |
| Эуфиллин 2,4% | — 10,0 |
| Аскорбиновая кислота 5% | — 5,0 |
| Кокарбоксилаза | — 100 мг. |
| 2. Хлористый натрий 0,9% | — 300,0–500,0 |
| Баралгин | — 5,0 |
| Димедрол 1% | — 1,0–2,0 |
| Магния сульфат 25% | — 5,0 |
| Аскорбиновая кислота 5% | — 5,0 |

Новокаин 0,5%	— 20,0
3. Натрия хлорид 0,9%	— 500,0
Атропина сульфат 0,1%	— 1,0
Промедол 2%	— 1,0
Папаверина гидрохлорид 2%	— 2,0
Анальгин 50%	— 2,0
4. Натрия хлорид 0,9%	— 500,0
Баралгин	— 5,0
Димедрол 1%	— 1,0
Папаверина гидрохлорид 2%	— 2,0
Магния сульфат 25%	— 5,0
Аскорбиновая кислота 5%	— 5,0
Липоевая кислота 0,5%	— 2,0
Новокаин 0,5%	— 10,0
5. Натрия хлорид 0,9%	— 500,0
Анальгин 50%	— 2,0
Папаверина гидрохлорид 2%	— 2,0
Церукал	— 2,0
(или эглонил	— 2,0)
Кокарбоксилаза	— 100 мг
Аскорбиновая кислота 5%	— 5,0
Панангин	— 10,0.
6. Новокаин 0,25%	— 200,0
Контрикал	— 30–50 тыс. ЕД
Гепарин	— 5 тыс. ЕД
Реополиглюкин	— 100,0
Атропин 0,1%	— 1,0
Димедрол 1%	— 2,0
Промедол 2%	— 2,0
7. Новокаин 0,25%	— 200,0
Контрикал	— 10 тыс. ЕД
Но-шпа	— 2,0
5-фторурацил	— 250 мг
Преднизолон	— 30 мг

Некоторые авторы для уменьшения отёка ПЖ и боли рекомендуют мочегонные (диакарб, триампур, реже — фуросемид, маннитол).

Для борьбы с болью не следует пренебрегать таким простым способом как холод на область ПЖ.

При резистентном болевом синдроме применяют лучевую терапию на проекцию ПЖ.

В заключение обсуждения тактики купирования панкреатической боли при ХП хотим остановиться на спорном вопросе об ингибиторах протеаз. На наш взгляд, врачи часто без достаточных оснований назначают естественные ингибиторы протеаз в тех случаях, когда можно было бы уменьшить ФИД только средствами, создающими функциональный покой ПЖ. В то же время, необоснованное применение контрикала, гордокса ускоряет эволюцию ХП в гипоферментный панкреатит, то есть способствует прогрессированию функциональной недостаточности ПЖ. Возможно, это связано с аутоиммунными нарушениями, которые провоцируют эти препараты. Проблема чрезмерного увлечения естественными антиферментными препаратами в большей мере касается ХП, так как при любом ОП назначение этих средств обоснованно. Наш клинический опыт лечения больных ХП свидетельствует об эффективности естественных ингибиторов протеаз у больных с четко очерченными рецидивами, так как при этом в патогенезе панкреатической атаки обычно доминирует отёк ПЖ. Но эти препараты малоэффективны при болевых, непрерывно рецидивирующих формах ХП, так как в этих случаях боль чаще обусловлена парапанкреатитом, соляропатией с постоянным раздражением нервных окончаний. Вновь повторяем, что вопрос о назначении ингибиторов протеаз встает только при наличии феномена «уклонения» ферментов в кровь. Ряд работ вообще свидетельствует о том, что эффект ингибиторов протеаз, Соматостатина не выше, чем у плацебо.

После обсуждения вопросов консервативного, эндоскопического лечения ХП, а также хирургических методов лечения для купирования панкреатической боли, рассмотрим показания к хирургическому вмешательству при ХП, так как они не ограничиваются только тяжелым болевым синдромом.

Показаниями к хирургическому вмешательству при ХП являются:

кальциноз ПЖ и камни протоков с выраженным болевым синдромом;

нарушение проходимости и эктазия протока ПЖ;

возникновение обтурационной желтухи и холангита за счёт сдавления общего жёлчного протока;

сдавление и нарушение проходимости ДПК;

сегментарная портальная гипертензия за счёт сдавления и тромбоза вен бассейна воротной вены;

формирование кисты более 6 см в диаметре или свища ПЖ, не излечивающихся консервативными методами в течение 3 месяцев;

вторичный ХП, обусловленный ЖКБ, пенетрирующей гастродуоденальной язвой, дуоденостазом, абдоминальным ишемическим синдромом;

отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии, стойкий болевой синдром, не купирующийся анальгетиками, и значительная потеря массы тела;

сильный болевой синдром и похудание с частыми рецидивами панкреатита при отсутствии эффекта от консервативного лечения;

невозможность до операции исключить наличие злокачественной опухоли;

бактериально-гнойные осложнения при неэффективности медикаментозного, малого оперативного лечения.

А. А. Шалимов с соавт. (2000) предлагают следующую классификацию методов хирургического лечения при ХП:

Прямые оперативные вмешательства на ПЖ:

Операции на сфинктере печёчно-поджелудочной ампулы (сфинктеротомия, вирсунгопластика, стентирование протока ПЖ).

Внутреннее дренирование протоков ПЖ (панкреатодигестивные анастомозы).

Резекции ПЖ различного объёма:

дистальная (левосторонняя) резекция, вплоть до субтотальной;

панкреатодуоденальная резекция;

секторальная (парциальная) резекция большей части головки ПЖ (с сохранением ДПК и дистального отдела железы);

сегментарная резекция ПЖ при сдавлении портальных сосудов;

парциальная резекция головки и тела ПЖ с формированием соустья между вирсунговым протоком и тощей кишкой;

тотальная дуоденопанкреатэктомия.

Операции при кистах ПЖ:

наружное дренирование кист;

внутреннее дренирование кист (цистогастростомия, цистоеюностомия, цистодуоденостомия);

эндоскопическая сфинктеротомия со стентированием протока ПЖ;

радикальное удаление кист.

Операции при наружных свищах ПЖ, окклюзия протоковой системы железы.

Операции на смежных с ПЖ органах, сосудах и нервах:

Операции на жёлчных путях (при калькулёзном холецистите, холедохолитиазе и др.).

Операции на пищеварительном тракте (при дуоденостенозе, гастродуоденальных язвах, дивертикулах и т. д.).

Операции на верхней брыжеечной и чревной артериях (выделение артерии из спаек, тромбэндартерэктомия, пластика артерий с последующим наложением заплаты, резекция суженной части с вшиванием дистального отрезка в аорту либо наложением обходного шунта).

Операции на вегетативной нервной системе:

- ваготомия;
- спланхникэктомия;
- резекция левого полулунного узла;
- постганглионарная невротомия;
- маргинальная невротомия.

В фазу стойкой ремиссии больным назначают физиолечение: УВЧ и индуктотермию в слаботепловой дозе, ультразвук на проекцию ПЖ. Следует учесть, что тепловые и электропроцедуры иногда могут спровоцировать обострение ХП. Эффективны углекислые, радоновые, жемчужные, хвойные ванны. После выписки из стационара назначают гидрокарбонатные воды малой и средней минерализации (Боржоми, Славяновскую, Поляну Купель, Поляну Квасову, Сваляву, Лужанскую и др.).

В периоде стойкой ремиссии больным целесообразно получить санаторно-курортное лечение (Моршин, Трускавец, Свалява, Березовские Минеральные Воды, Кавказские Минеральные Воды и др.). При сниженной желудочной секреции эффективно лечение на курортах Миргород, Куяльник.

После прохождения вышеописанного восстановительного лечения больные находятся под диспансерным наблюдением. 2 раза в году — весной и осенью — целесообразно проводить профилактические осмотры, УЗИ органов брюшной полости, курсы лечения фитопрепаратами, антиоксидантами, ФП. В периоде реконвалесценции после обострения ХП высокую эффективность показал антигомотоксический препарат *Momordica compositum*. Длительность наблюдения больных после ОП — не менее года, больных ХП — не менее 3–4 лет.

7. ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

По Международной гистологической классификации опухолей (Женева, 1983) опухоли ПЖ делят на:

Эпителиальные опухоли.

Доброкачественные:

аденома;

цистаденома.

Злокачественные:

аденокарцинома;

плоскоклеточный рак;

цистаденокарцинома;

ацинарно-клеточный рак;

недифференцированный рак.

Опухоли островков ПЖ.

Неэпителиальные опухоли.

Различные другие типы опухолей.

Неклассифицируемые опухоли.

Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей.

Метастатические опухоли.

Аномалии эпителия.

Опухелеподобные процессы.

Кистозные образования:

врожденная киста;

ретенционная киста;

псевдокиста;

паразитарная киста.

Липоматозная псевдогипертрофия (липоматоз).

Рак ПЖ. Рак ПЖ — труднодиагностируемое заболевание. Это связано с тем, что не только пальпацией, но и ин-

струментальными методами (УЗИ, КТ) рак ПЖ выявляется поздно и плохо. В момент постановки диагноза только у 10–15% больных нет метастазов, но лишь 3–7% больных оперируются. Рак ПЖ является причиной 5% смертей, вызванных раком. Частота же заболевания прогрессивно растет. Так, за последние 20–30 лет частота рака ПЖ увеличилась в различных странах в 2–4 раза. Заболеваемость раком ПЖ занимает по частоте седьмое место в мире среди всех онкологических заболеваний (в США — четвертое). Рак ПЖ составляет 12% всех опухолей пищеварительного тракта, занимая среди них по частоте 7-е место у женщин и 5-е среди мужчин. Ежегодно в мире заболевают 170–190 тыс. человек. Заболеваемость раком ПЖ в Украине составляет 8,2 на 100 тыс. населения, что соответствует 9-му месту в структуре онкологических заболеваний; среди опухолей пищеварительной системы рак ПЖ находится на 3-м месте (после рака желудка и толстой кишки). Средняя продолжительность жизни после выявления первых симптомов составляет 6 месяцев. Причем, 30% больных умирают в течение 1 месяца, выживаемость в течение года — 8%, в течение 5 лет — 1–2%. Рак ПЖ в 90% обнаруживается у лиц старше 40 лет и в 1,5 раза чаще у мужчин.

Этиология и патогенез рака ПЖ не выяснены. К факторам риска относят курение (среди курильщиков заболевание развивается в 2,5 раза чаще), злоупотребление алкоголем, крепким кофе, частое употребление в пищу жареного, жирного, мясного.

Пища с высоким содержанием соли, высушенных, перезаренных продуктов, очищенных сахаров или продуктов соевого происхождения также может увеличить риск рака ПЖ.

Уменьшение частоты возникновения рака ПЖ отмечается при высоком потреблении фруктов, особенно цитрусовых, пищи содержащей клетчатку и витамин С.

Обнаружено, что натуральный продукт лимонин, содержащийся в цитрусовых, является мощным ингибитором K-ras-онкопротеинов. Данные о роли употребления кофе и алкоголя в развитии рака ПЖ являются противоречивыми, и большинство исследований, проведенных в последние 15 лет, не выявили достоверного увеличения риска заболевания, связанного с ними.

Воздействие некоторых химических соединений, применяемых в промышленности и сельском хозяйстве может привести к увеличению риска рака ПЖ, среди них: 2-нафтиламин, бензидин и производные бензина, хлоргидрин, ароматические гидрокарбонаты и акриламид. Длительный контакт с ароматическими аминами приводит к повышению риска рака ПЖ у людей некоторых профессий (нефтехимики, химики, парикмахеры) и др. Кроме того, некоторые специальности (например, рабочие рудничного, цементного производства, садовники, рабочие текстильной промышленности) связаны с увеличенным риском рака ПЖ, хотя факторы риска остаются неизвестными.

Имеют значение и эндогенные факторы — сахарный диабет, ХП, генетическая предрасположенность. Последний фактор лежит в основе большего риска заболевания раком ПЖ у лиц, страдающих НП или сахарным диабетом (рак ПЖ развивается в 2 раза чаще у больных сахарным диабетом), имеющих семейный анамнез в отношении онкологических заболеваний (не только ПЖ, но особенно колоректального рака). Раком ПЖ заболевают 3–5% больных ХП, а 20-летний анамнез ХП повышает риск возникновения рака ПЖ в 5 раз; доказано, что 40% больных кальцифицирующим панкреатитом старше 70 лет заболевают раком ПЖ. К факторам риска относят также изолированный амилоидоз островков ПЖ.

Некоторые наследственные опухолевые синдромы также связаны с увеличенным риском возникновения рака

ПЖ, так, например, один из них — синдром наследственного рака молочной железы и яичников, который связан с мутациями в генах BRCA-1 и BRCA-2. Мутации в гене BRCA-2 обнаружены у 10% больных семейным раком ПЖ и у 7% больных из общей популяции. Такие мутации BRCA-2 представляют собой наиболее часто встречающуюся наследственную предрасположенность к раку ПЖ и приводят к десятикратному увеличению риска заболевания в сравнении с общей популяцией.

Другой наследственный опухолевый синдром, связанный с раком ПЖ, синдром Пейтца-Егерса, который наследуется по аутосомно-доминантному типу и обусловлен мутациями в LKB1/STK11 гене опухолевой супрессии в хромосоме 19P13. Синдром характеризуется наличием множественных полипов (гамартом) желудочно-кишечного тракта, пигментацией слизистых и кожных покровов и связан с увеличенным риском возникновения опухолей толстой кишки. Риск развития рака ПЖ у пациентов с этим синдромом достаточно высок, но точно не определен.

Синдром семейной атипичной множественной меланомы (FAMMM) является редким аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным мутацией в p16 гене опухолевой супрессии в хромосоме 9p21 и связан с развитием многочисленных невусов, некоторые из которых представляют собой меланому. FAMMPC — это новое название синдрома FAMMM, связанного с развитием рака ПЖ. У пациентов с этим синдромом наблюдалось развитие как раннего, так и позднего рака ПЖ.

Наследственный неполипозный рак толстой кишки является аутосомно-доминантным заболеванием, обусловленным генными мутациями, приводящими к увеличению риска развития колоректального рака и других видов опухолей, включая рак эндометрия, яичников и ПЖ, однако степень риска также остается неизученной.

Имеются наблюдения семейного рака ПЖ, при которых не отмечались наследственные опухолевые синдромы или панкреатиты, предполагается, что локус восприимчивости для аутосомно-доминантного рака ПЖ находится на хромосоме 4Q32-34.

Проведенные недавно исследования также указывают на наличие возможной связи между бактерией *Helicobacter pylori* и раком ПЖ. Инфекция *Helicobacter pylori* может привести к развитию субклинического панкреатита и может увеличивать уровень секреции гастрина, обладающего трофическим эффектом в отношении ПЖ.

Считают, что с учетом устранения экзогенных факторов риска около 40% случаев рака ПЖ может быть предупреждено.

Патоморфология рака и предрака ПЖ. В большинстве случаев рак локализуется в головке ПЖ (63,8%), реже поражается тело (23,1%) и еще реже — хвост (7,2%). В остальных 5,9% встречаются сочетанные поражения, иногда распространяющиеся на всю железу.

Гистологически рак может возникать из экзокринной части ПЖ, из эндокринной ткани — островков Лангерганса — и из эпителия выводных протоков. Опухоли экзо- и эндокринной ткани в чистом виде встречаются редко, чаще имеют место смешанные экзокринно-эндокринные раки.

К чисто экзокринному раку относится ацинарно-клеточный рак, копирующий строение ацинусов ПЖ, но отличающийся более низкой дифференцировкой клеток. Рак из эндокринных клеток островкового аппарата ПЖ встречается редко.

Самым частым источником возникновения рака является протоковый эпителий.

Макроскопически рак головки ПЖ имеет вид узла неправильной формы с нечеткими границами, плотной консистенции, на разрезе волокнистого строения,

белесовато-серого цвета. Размеры узла варьируют и могут достигать 10 см в диаметре. В хвосте и теле чаще встречается диффузно-инфильтративная форма опухоли. При любой локализации рака в ПЖ опухоль обладает инфильтративным ростом, часто прорастает оставшуюся часть ПЖ и распространяется на прилежащие ткани и органы.

Гистологически рак ПЖ чаще всего имеет строение аденокарциномы с разной степенью тканевой и клеточной дифференцировки и разным количеством и характером стромы.

При иммуногистохимическом исследовании операционного или биопсийного материала в эпителии протоков находят экспрессию p53, фактора роста опухоли альфа и EGF.

Рак ПЖ сдавливает, а затем и прорастает протоки ПЖ и желчный проток, что приводит к нарушению функции ПЖ, развитию панкреатита, панкреосклероза и образованию кист, а также к нарушению функции печени, желтухе, холангиту, а иногда к хроническому гепатиту и циррозу печени.

Метастазирует рак ПЖ рано и дает обширные распространенные метастазы, сначала лимфогенные — в парапанкреатические и другие лимфатические узлы, а затем и гематогенные — в печень, желчный пузырь, легкие, костную систему; возможны метастазы Вирхова (в надключичную область слева), Шнитцлера (брюшина малого таза), Крукенберга (яичник); часты имплантированные метастазы по брюшине с развитием асцита.

Среди предраковых изменений ПЖ наиболее значимой является дисплазия. Эти изменения чаще обнаруживаются в экзокринной части ПЖ — в эпителии протоков, реже — в ацинарных клетках. Термин «дисплазия» характеризует нарушение нормального клеточного роста с потерей единообразия клеток и возникновением так на-

зываемой «архитектурной анархии». Морфологическое исследование ПЖ с диспластическими изменениями ее экзокринной части обнаруживает участки хаотичного расположения эпителиальных клеток протоков или ацинарных клеток с явлениями клеточного полиморфизма: их вариабельностью в размерах и форме, наличием в некоторых клетках крупных гиперхромных ядер.

В настоящее время панкреатическую дисплазию обозначают как PanIN. Выделяют 3 степени PanIN:

PanIN I — интраэпителиальная протоковая гиперплазия;

PanIN II — дисплазия низкой степени;

PanIN III — дисплазия высокой степени или карцинома in situ.

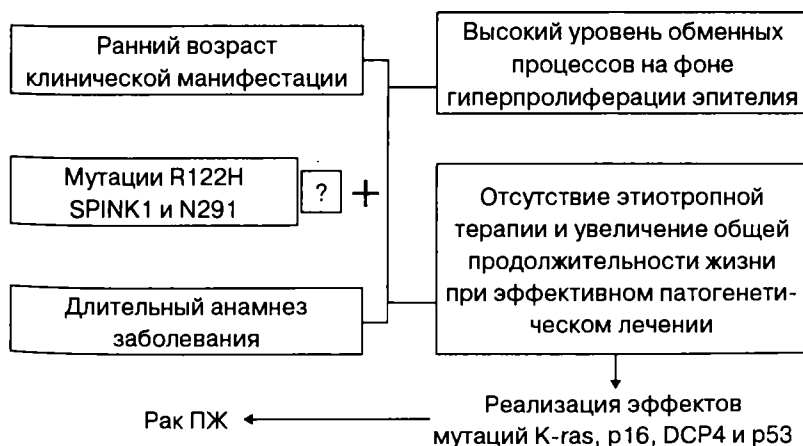
Помимо дисплазии могут встречаться гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия протокового эпителия. Эти изменения сопровождаются участками междолькового и межацинарного склероза, полями фиброза с «замурованными» в них протоками и ацинусами, клеточными инфильтратами и липоматозом. Т. е. дисплазия предракового эпителия и ацинарных клеток часто развиваются на фоне ХП, особенно сопровождающегося вторичным сахарным диабетом.

Онкогенез рака ПЖ. В последние годы изучены биомолекулярные особенности рака ПЖ. У 1/3 больных ядра опухолевых клеток имеют диплоидный набор хромосом, в 2/3 — анеуплоидный, причем у последних прогноз хуже. У 70% больных отмечены мутации гена опухолевой супрессии p53 и у 83–95% — мутации в 12 кодоне онкогена K-ras. Последний онкоген кодирует белок, гомологичный EGF и TGF. Мутации K-ras онкогена и факторы роста встречаются не только в опухолевых клетках, но и в клетках, прилежащих к опухоли, а также в зонах гиперплазии протокового эпителия при ХП.

В настоящее время известны 4 гена, ответственных за развитие рака ПЖ: K-ras, p16, p53, DPC4. Высокий (до 95%) показатель мутации K-ras был выявлен только при раке ПЖ, поэтому поиск этих мутаций считают генетическим маркером рака ПЖ и ключевым ранним этапом в прогрессировании опухолевого процесса. Если K-ras является онкогеном, и мутация проявляется усилением его функции, т. е. прогрессией онкогенеза, то остальные три из вышеперечисленных генов являются супрессорами опухолевого роста, и их мутации приводят к «расторжению» неопластического процесса. TGF и EGF в комплексе с K-ras и DPC4 регулируют деление клетки в фазе G1, включаясь в контроль опухолевого роста. Онкогенетическое действие K-ras и неспособность p53 и p16 быть посредниками опухолесупрессивного действия приводят к нарушению регуляции процесса деления клетки от фазы G1 до S в определенных «контрольных» точках.

Выше уже упоминалось, особенно НП, предрасполагает к развитию рака ПЖ. Патогенез развития рака ПЖ у таких больных представлен на рис. 32.

Рис. 32. Причины высокой частоты рака ПЖ при НП
(по И.В. Маеву с соавт., 2005)



Классификация. В МКБ-10 раку ПЖ присвоен шифр C25 (C25.0 — злокачественное новообразование головки, C25.1 — тела, C25.2 — хвоста ПЖ).

Течение заболевания делят на 4 стадии:

- I стадия — опухоль не превышает в диаметре 3 см.
- II стадия — опухоль более 3 см в диаметре, но не выходит за пределы органа.
- IIIа стадия — инфильтративный рост опухоли в окружающие ткани и органы.
- IIIб стадия — метастазы опухоли в регионарные лимфатические узлы.
- IV стадия — отдаленные метастазы.

Возможно также использование классификации TNM:

- T_x — оценка наличия и размеров опухоли не проведена
- T₀ — опухоль не выявляется
- T_{is} — карцинома in situ
- T₁ — опухоль ≤ 2 см в пределах ПЖ
- T₂ — опухоль > 2 см в пределах ПЖ
- T₃ — опухоль распространяется на ДПК, общий желчный проток и/или перипанкреатическую клетчатку
- T₄ — опухоль распространяется на желудок, селезенку, ободочную кишку и/или прилежащие сосуды.
- N_x — выявление метастазов регионарных лимфоузлов не проведено
- N₀ — метастазы в регионарных лимфоузлах не выявляются
- N₁ — метастазы в регионарных лимфоузлах
- N_{1a} — метастазы в единичном регионарном лимфоузле
- N_{1b} — метастазы в нескольких регионарных лимфоузлах
- M_x — выявление отдаленных метастазов не проведено
- M₀ — отдаленные метастазы не выявляются
- M₁ — отдаленные метастазы

Клинические проявления. Жалобы больных в ранней стадии заболевания крайне неопределенны и неспецифичны. Развитие же более четких, специфических проявлений заболевания обычно свидетельствует о далеко зашедшей стадии опухоли.

Изменение общего состояния больных. Для рака ПЖ характерна нарастающая общая слабость, потеря «жизненного тонуса», похудание. Последнее особенно выражено, приводит к раковой кахексии, так как обусловлено не только интоксикацией, но и снижением функциональной активности ПЖ. Выделяют чисто кахексическую форму заболевания, когда больной не ощущает болей, а лежит на кровати истощенный, равнодушный ко всему, отказываясь от пищи.

Несмотря на то, что данные литературы свидетельствуют о частоте лихорадки при раке ПЖ, мы в преджелтушном периоде наблюдали ее редко в виде субфебрилитета. Высокая лихорадка появляется у некоторых больных с развитием механической желтухи или предшествует ей из-за холангита на фоне нарушения оттока желчи. Высокая лихорадка может также развиваться при распаде опухоли, множественных метастазах.

Болевой синдром имеет место у большинства больных раком ПЖ. Однако более интенсивные боли характерны для опухоли тела и хвоста органа. Особенности болевого синдрома связаны с причинами его возникновения. Главная причина — прорастание новообразованием нервных элементов самой ПЖ, нервных сплетений забрюшинного пространства (солнечное сплетение), близлежащих органов. В связи с этим боли постоянные, мучительные, облегчаются лишь наркотическими средствами («морфинные» боли). Боли усиливаются по ночам, в положении больного лежа на спине, а облегчаются в положении лежа на боку, на животе или сидя согнувшись с прижатыми к животу коле-

нями (в этом положении уменьшается давление на солнечное сплетение).

Еще одна причина болей — прорастание опухолью вирсунгова протока и нарушение оттока панкреатического секрета, растяжение капсулы. У таких больных боли чаще локализуются в левом подреберье, усиливаются после еды, так как в это время увеличивается объем секрета. Такие боли похожи на боли при панкреатите, имеют сходную иррадиацию — в левую половину поясницы, в левую руку, ключицу и т. п. В первые дни нарушения оттока секрета может развиваться клиника ОП. Поэтому ОП, развившийся без предшествующего приема алкоголя или обильной жирной пищи, должен настораживать врача. В дальнейшем приступы резких панкреатических болей могут повторяться. Иногда, по нашим данным, больных беспокоит только иррадиирующая боль — боль в пояснице, что заставляет пациентов обращаться к невропатологу.

Диспептический синдром также не имеет специфических особенностей, хотя различные его проявления беспокоят всех больных. Прежде всего, обращает на себя внимание прогрессирующее снижение аппетита до анорексии (апогехиа pancreatica), отвращение к жирной пище. Больные жалуются на тошноту и рвоту, связанные как с интоксикацией, так иногда и с механической кишечной непроходимостью. Часты метеоризм, учащение стула из-за снижения внешнесекреторной функции ПЖ. Реже больные отмечают запоры. Диспептические явления нередко предшествуют желтухе, болям и усиливаются при их появлении. Не случайно диспепсию называют «прологом» рака ПЖ.

Синдромы сдавления и прорастания опухолью соседних органов. Желтуха — одно из основных проявлений рака головки ПЖ. Часто течение заболевания делят на преджелтушный и желтушный периоды. Время появления желтухи зависит от особенностей взаимоотношений опу-

холи и общего желчного протока и колеблется от 1 до 5 месяцев от начала заболевания. Чем дальше от холедоха находится опухоль, тем позже развивается желтуха. При локализации новообразования в нижнем полюсе головки, а также если общий желчный проток не проходит через паренхиму ПЖ, желтухи может не быть. По отношению к болевому, диспептическому синдромам, малым признакам, желтуха обычно «запаздывает» на 3–4 месяца.

Вначале желтуха носит чисто механический характер — больных беспокоит кожный зуд, в крови повышаются уровни щелочной фосфатазы, желчных кислот, холестерина, ГГТП, прямого билирубина, в кале отсутствует стеркобилин, нарастает содержание желчных пигментов в моче. Позже развивается холангит вследствие восходящей инфекции из зоны опухоли, а также активации в условиях холестаза ранее имевшейся инфекции желчных путей. В последних случаях холангит может «опережать» желтуху. Постепенно к механической желтухе присоединяется паренхиматозный компонент — повышается уровень трансаминаз, непрямого билирубина. Развиваются геморрагический синдром в виде носовых кровотечений, подкожных геморрагий; изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (расширение границ относительной тупости сердца, глухость тонов, брадикардия, экстрасистолия, артериальная гипотония, диффузные изменения миокарда на ЭКГ), функциональные нарушения со стороны нервной системы (головная боль, апатия, раздражительность, нарушения сна, изменения психики). Синдром желтухи дополняется выявляемыми при объективном исследовании увеличением печени и симптомом Курвуазье (подробнее об объективном исследовании см. ниже).

Сдавление опухолью ДПК и, реже, желудка, приводит к развитию высокой механической кишечной непроходимости с соответствующими ей клиническими проявлениями.

Прорастание стенок желудка и ДПК новообразованием может проявляться желудочно-кишечным кровотечением или опухолевой перфорацией с последующим перитонитом.

Сдавление опухолью воротной, селезеночной вен проявляется портальной гипертензией — асцитом, варикозным расширением вен пищевода и кардиального отдела желудка с возможным кровотечением из них, спленомегалией, тромбозом селезеночной и, реже, воротной вен. В далеко зашедших случаях тромбоз селезеночной вены сопровождается инфарктом селезенки, субкапсулярной гематомой и даже разрывом селезенки. Прорастание опухоли в крупные сосуды приводит к кровотечению в брюшную полость.

Эндокринные нарушения чаще имеют место при раке тела и хвоста ПЖ и проявляются быстро прогрессирующим сахарным диабетом. Так, 15% больных раком тела и хвоста ПЖ беспокоит жажда. Уровень глюкозы крови становится неуправляемым, быстро нарастает, что связано с инфильтрацией, разрушением опухолью островков Лангерганса.

Тромбозы и тромбозы вен и вен внутренних органов особенно характерны для рака тела и хвоста ПЖ. Патогенез флеботромбозов связывают с нарушением равновесия между коагуляцией и фибринолизом, так как опухолевые клетки освобождают тромбопластин, который способствует компенсаторному повышению фибринолиза. В результате флеботромбозы развиваются у 56% больных раком тела ПЖ. Возможен ДВС-синдром.

Чаще развиваются тромбозы вен конечностей, реже — тазовых, нижней полой, воротной, селезеночной, подключичных, брыжеечных вен и др. Тромбозы являются непосредственной причиной смерти 10–12% больных раком ПЖ.

Мигрирующие венозные тромбозы, особенно в нижних конечностях, не поддающиеся лечению антикоагулянтами,

при отсутствии явных причин этих тромбозов и симптомов других заболеваний подозрительны в отношении злокачественных опухолей и, особенно, рака ПЖ.

Симптомы, связанные с метастазированием рака ПЖ. Чаще опухоль метастазирует в лимфатические узлы брюшной полости и забрюшинного пространства, печень, брюшину (еще одна причина развития асцита), селезенку, толстую кишку, легкие, плевру, кости и т. д.

Панкреатическая энцефалопатия изредка предшествует другой симптоматике и проявляется различными психическими нарушениями (агрессивность, галлюцинации, бред, апатия и др.). Эти симптомы относят, наряду с торможением пищевого центра, к паранеопластическим реакциям. Психические нарушения могут быть связаны также с интоксикацией (особенно при механической желтухе), с систематическим введением наркотических анальгетиков при сильных болях.

Вышеперечисленные синдромы складываются как из жалоб больных, так и из результатов объективного и лабораторно-инструментального обследования.

Объективное исследование. При осмотре больного обращают на себя внимание пониженное питание, бледность, а позже желтушность кожи с зеленоватым оттенком. Увеличение периферических лимфоузлов определяется редко.

Патология со стороны грудной полости сводится к лево- или двустороннему экссудативному плевриту, очаговым изменениям в легких при метастазировании. Симптомы поражения сердечно-сосудистой системы описаны выше.

При пальпации примерно у половины больных выявляются болезненность и напряжение мышц брюшной стенки в проекции ПЖ. Пальпировать опухоль удается в 15–30% случаев, причем чаще при локализации её в теле органа и достижении новообразованием размеров 5–6 см. Пальпация опухоли ПЖ возможна лишь при отличном владении

техникой прощупывания. Пальпируемая опухоль обычно определяется в глубине верхнего этажа брюшной полости в виде округлого или продолговатого неподвижного образования с нечеткими бугристыми контурами. При пальпации боль может иррадиировать в левую половину поясницы, левое плечо, ключицу и т. д. Характерным считают также передаточную пульсацию аорты при пальпации.

У 70% больных определяется увеличение печени вследствие внутриспеченочного холестаза или метастазов в нее. В первом случае печень несколько уплотнена, поверхность гладкая, край заострен, болезненный. Во втором случае поверхность печени бугристая, консистенция плотная.

Важное диагностическое значение имеет симптом Курвуазье, который по нашим данным, определяется у 50–60% больных раком головки ПЖ. Вообще симптом Курвуазье может быть выявлен при закупорке пузырного или общего желчного протока любой этиологии, но является более типичным для рака ПЖ. Так, при ЖКБ стенки желчного пузыря часто склерозированы вследствие длительного холецистита и не способны к значительному растяжению. При вскрытии умерших от рака ПЖ желчный пузырь обнаруживают увеличенным значительно чаще (в 80–90% случаев). То есть, можно говорить о «скрытом» симптоме Курвуазье, когда пальпация пузыря затруднена особенностями его анатомического расположения, напряжением мышц брюшной стенки.

Выделяют панкреатобилиарный синдром Бара-Пика, который складывается из симптомов рака головки ПЖ (боли в животе, диспепсия, похудание, сахарный диабет) в сочетании с поражением желчного пузыря и печени (механическая желтуха, увеличение печени, болезненная водянка желчного пузыря).

При объективном исследовании у 10–15% больных определяется асцит, который, как указано выше, развива-

ется вследствие канцероматоза брюшины или нарушения портального кровообращения.

Диагностика. В общем анализе крови у больных — лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ. Иногда выявляется умеренный тромбоцитоз. Уровень общего белка сыворотки крови изменяется редко, чаще имеет место диспротеинемия с увеличением содержания альфа- и гамма-глобулинов. Для рака ПЖ характерно резкое и стойкое нарастание в крови уровня экскреторных ферментов и других маркеров холестаза: щелочной фосфатазы, ГГТП, холестерина, липопротеина X, желчных кислот. Может отмечаться и умеренное увеличение концентрации в крови индикаторных ферментов — АЛТ, АСТ, 5-й фракции ЛДГ и др. Однако при раке ПЖ рост уровня последней группы ферментов менее значителен и постоянен, чем экскреторных. В связи с этим соотношение ГГТП/АСТ при раке ПЖ больше единицы. Н.Н. Блохин (1982) рекомендует также использовать для дифференциальной диагностики коэффициент АСТ+АЛТ/ГДГ (глутаматдегидрогеназа). При механической желтухе этот показатель ниже 20, а при остром вирусном гепатите — выше 50.

Для диагностики рака ПЖ определенное значение имеет определение содержания в крови СЕА и СА 19-9. Диагностическое значение этих онкомаркеров описано в разделе «Лабораторная диагностика». Некоторое диагностическое значение имеет определение содержания в сыворотке крови тестостерона и дегидротестостерона. В норме их соотношение около 10, а в 70% случаев рака ПЖ — ниже 5. Этот тест более специфичен, но менее чувствителен, чем другие маркеры.

Изучение функционального состояния ПЖ не имеет решающего значения для диагностики рака ПЖ. При поражении значительного количества ацинусов развивается гипофункциональный синдром с соответствующим ему сниже-

нием панкреатоспецифических ферментов крови, ферментов в дуоденальном содержимом при проведении СПЗТ, креатореей, стеатореей, прогрессирующим сахарным диабетом.

При нарушении оттока секрета ПЖ развивается канцерогенный ОП. В этих случаях определяется «уклонение» ферментов в кровь, регистрируется нижний обтурационный тип секреции ПЖ и другие биохимические симптомы, характерные для гиперферментемических панкреатитов.

В последние годы большое диагностическое значение придают обнаружению мутировавших генов p53 и K-ras в панкреатическом соке.

Некоторую информативность при раке ПЖ имеют рентгенологические методы. Однако рентгенологические признаки являются поздними, так как определяются при значительном размере опухоли и смещении, сдавлении ею или прорастании соседних органов — желудка, ДПК, холедоха. Эти симптомы могут быть выявлены при обычном рентген-исследовании желудка и ДПК с контрастированием бариевой взвесью, но чаще определяются с помощью

*Рис. 33. Контрастная дуоденаграфия
в условиях медикаментозной гипотонии (метод Лиотта).
Видны сужения просвета ДПК с изменением рельефа слизистой.
Заключение: опухоль головки ПЖ с прорастанием в ДПК*



гипотонической дуоденографии, методом Лиотта (рис. 33). Так, на рак ПЖ могут указывать дуоденостаз, смещение желудка кверху, кпереди и вправо, стеноз его выходного отдела, вдавление, инфильтрация в области задней стенки желудка, симптомы Кейза (дефект наполнения по малой кривизне желудка или дефект округлой формы по его задней стенке), Фростберга, «кулис», «развернутость» кольца ДПК, стеноз ДПК, инфильтрация и изъязвление её стенки.

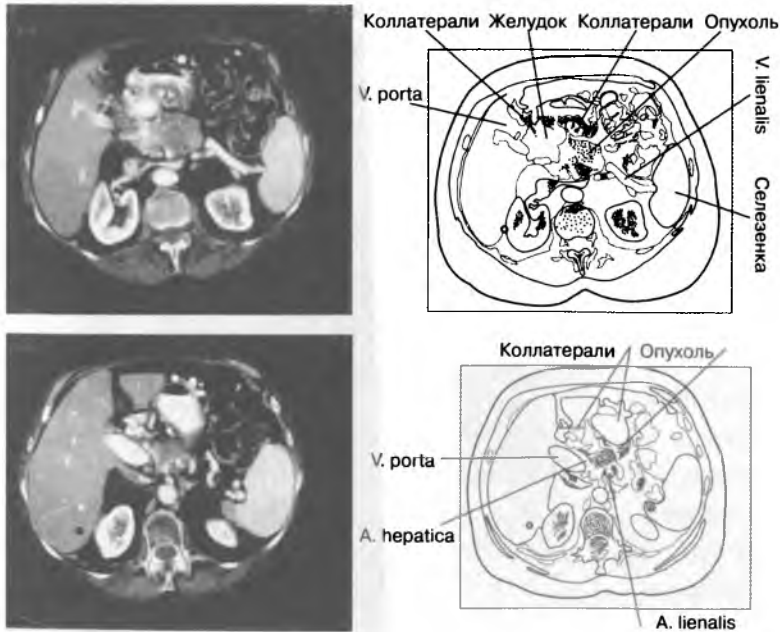
Большой разрешающей способностью обладает КТ — опухоль ПЖ выявляется, если ее размер составляет более 2 см. На рак ПЖ указывает локальное увеличение размеров органа, уменьшение парапанкреатической клетчатки, очаговый участок патологической плотности, увеличение регионарных лимфоузлов, бугристость контуров, расширение холедоха, внутривисцеральных желчных протоков, увеличение желчного пузыря, симптом «силуэта» (отсутствие четких границ соседних органов) и др. (рис. 34). Одним из самых значимых исследований для диагностики рака ПЖ является ЭРХПГ. Косвенные признаки опухоли могут быть обнаружены уже при проведении эндоскопии (деформация и вдавление каменистой плотности с неровной поверхностью задней стенки пилороантрального отдела желудка, задней стенки луковицы ДПК, внутренней стенки вертикального отдела ДПК; при прорастании ДПК — отсутствие перистальтики в области вдавления, изъязвление слизистой).

При ЭРХПГ, МРХПГ выделяют 4 типа изменений: обструктивный, стенозирующий, «оголенный» проток, деструкция боковых протоков при неизменном главном протоке. Обструктивный тип развивается, если опухоль локализуется в вирсунговом протоке или вблизи от него. При этом имеет место «обрыв» протока или отсутствие изображения (рис. 35). Стенозирующий тип — ограниченный неравномерный стеноз главного протока, «изъязвлен-

юсть» его контуров с деструкцией боковых протоков, смещение вирсунгова протока, престенотическое расширение. Ходная картина может определяться и при ХП (дифференциальная диагностика представлена в разделе «Дифференциальная диагностика ПЖ»). Если опухоль инфильтрирует главный проток, обтурируя боковые, то развивается картина «оголенного» протока. Деструкция боковых ветвей при неизменном вирсунговом протоке имеет место,

*Рис. 34. КТ больного с раком ПЖ с инвазией сосудов
(по A. Forbes et al., 2005)*

- а) На более каудальном срезе КТ определяется неомогенная масса низкой плотности в области перехода головки в тело ПЖ. Верхняя мезентериальная вена не определяется. Контрастированные коллатеральные сосуды указывают на наличие обструкции селезеночной и верхней мезентериальных вен.
- б) Более высокий срез — опухоль окружает селезеночную и печеночную артерии. Видны множественные коллатерали вокруг желудка и вдоль эпатодуоденальной связки вследствие сдавления селезеночной и верхней мезентериальной вен (по A. Forbes et al., 2005).



если опухоль расположена на периферии ПЖ. При этом нарушается рисунок боковых ветвей в области новообразования. При распаде опухоли контраст заполняет полость с неравномерными контурами. ЭРХПГ позволяет получить секрет ПЖ для цитологического, иммуноцитохимического, биомолекулярного исследования.

Для диагностики рака ПЖ чаще, чем для диагностики панкреатитов применяют ангиографию, в частности, чревной артерии. Метод позволяет решить вопрос о вовлечении в процесс сосудов и о резектабельности опухоли.

Рис. 35. При ЭРХПГ определяется рак ПЖ, вызывающий стриктуры панкреатического и общего желчного протоков. Обструкция ретроградному продвижению контраста и стриктура главного панкреатического протока определяются в области головки ПЖ. Параллельно выявляется стриктура холедоха. Общий печеночный проток резко расширен проксимальнее стриктуры (D). Так называемый симптом «двойного протока», характерный для рака ПЖ (по А. Forbes et al., 2005)



Информативны, но технически сложны чрескожные холецистохолангиография (через желчный пузырь), гепатохолангиография (через жёлчные протоки), лапароскопия с введением лапароскопа в полость малого сальника, лапароскопическая холецистогепатохолангиография, панкреатоскопия. Во время оперативного вмешательства проводят интраоперационную холецистохолангиографию.

Широкое распространение для диагностики рака ПЖ получило ее УЗИ. Эхопризнаками заболевания являются увеличение размеров одного из отделов железы (реже диффузное увеличение), нечеткость и неравномерность контуров, очаговые изменения в виде участков неоднородной структуры и измененной, по сравнению с окружающей тканью, эхогенностью, расширение вирсунгова протока, увеличение регионарных лимфоузлов, признаки холестаза (расширение желчных протоков, увеличение желчного пузыря), асцит, реже увеличение диаметра селезеночной вены, спленомегалия. Ультразвуковые симптомы неспецифичны, нередко сходны с эхографическими признаками панкреатита. Эхогенность опухолевой ткани может мало отличаться от окружающей нормальной ткани ПЖ, что также снижает диагностическую ценность исследования.

Высокой информативностью в отношении рака ПЖ обладает МРТ, с помощью которого определяют опухоль размером несколько миллиметров.

В последнее десятилетие разработаны новые высокоинформативные инструментальные методы диагностики рака ПЖ. Среди них прежде всего следует указать на ЭУС ПЖ, которая дает возможность детально изучить структуру органа, состояние протоковой системы и выявить опухоль размером до 5 мм (рис. 36). Еще большую чувствительность имеет внутрипротоковое УЗИ, когда датчик вводят в вирсунгов проток. Повышает качество диагностики рака ПЖ лапароскопическая сонография, которая позволяет выявить опухоль, рас-

положенную в толще паренхимы или в протоковой системе, даже при внешне неизмененном органе. Чувствительность лапароскопического УЗИ в 1,8–2 раза выше, чем традиционного — трансабдоминального. Развитием принципа лапароскопической сонографии является оперативное УЗИ, которое проводят во время хирургического вмешательства для решения вопроса об объеме операции. Разработана аппаратура и техника проведения внутрисосудистого УЗИ, при котором эхолокация проводится датчиком, введенным в нижнюю полую или портальную вену. Это исследование показано для выявления прорастания опухолью сосудов и чревного сплетения. В ряде случаев вместо ангиографии для диагностики рака ПЖ используют цветное доплеровское исследование, которое неинвазивно и высоко информативно.

Рис. 36. При ЭУС выявлена ранняя стадия внутрипротоковой карциномы ПЖ, которая не определялась при трансабдоминальном УЗИ и КТ (по А. Forbes et al., 2005)



Дифференциальная диагностика проводится с заболеваниями, сопровождающимися желтухой (ЖКБ, гемолитической, паренхиматозной желтухой), а также с ХП, кистами ПЖ, ее доброкачественными опухолями.

Хирургическое лечение рака ПЖ. Единственной реальной надеждой на длительную выживаемость при раке ПЖ, по общему мнению, является хирургическое лечение, однако, его возможности, вследствие поздней диагностики и склонности опухолей к местной распространенности и отдаленному метастазированию, чрезвычайно ограничены. Операбельность рака ПЖ, составлявшая в 60–80-х годах XX в. 15–16%, до настоящего времени не изменилась.

На сегодняшний день стандартными в хирургии рака ПЖ считаются: операция Whipple, стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция, пилоросохраняющая панкреатодуоденальная резекция, панкреатэктомия, расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция.

Резекция головки ПЖ с сохранением ДПК и общего желчного протока, экономная (клиновидная) панкреатодуоденальная резекция, выполняемые по поводу рака ПЖ, считаются онкологически и функционально неадекватными.

Обязательным условием для радикального хирургического лечения является купирование механической желтухи и уровень общего билирубина в крови больных не выше 70 мкмоль/л.

Панкреатодуоденэктомия, используемая в настоящее время в США и многих других странах, является модификацией операции Whipple, техника операции состоит из шести этапов, самым онкологически важным и сложным из них является шестой, при котором ПЖ пересекается и препарат удаляется от области венозного верхнебрыжеечно-портального соустья и правой стенки верхней брыжеечной артерии.

Резектабельность при протоковой аденокарциноме головки ПЖ составляет 5–20% (до 30% при агрессивной хирургической тактике). Резектабельность при серозной и муцинозной цистаденокарциноме, внутрипротоковом папиллярно-муцинозном раке, солидном псевдопапиллярном раке головки ПЖ достигает 90%.

В отличие от рака желудка и колоректального рака, данных, подтверждающих целесообразность паллиативной резекции при аденокарциноме ПЖ, не получено. Благодаря достижениям последних лет в технике операции, анестезии и интенсивной терапии, уровень послеоперационной смертности составляет после панкреатодуоденэктомии от 2% до 7,8–10%.

При развитии механической желтухи применяют следующие паллиативные вмешательства:

эндоскопическую папиллосфинктеротомию,

ЭРХПГ и назобилиарное дренирование;

чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков с чрескожной чреспеченочной холангиографией, различные варианты эндопротезирования желчных протоков;

холецистостомию под контролем УЗИ, КТ или лапароскопа;

интраоперационные методы декомпрессии желчных протоков при проведении паллиативных и радикальных операций.

В связи с тем, что большинство больных раком ПЖ поступают в поздние сроки от появления механической желтухи, многие исследователи считают оптимальным проведение лечения в два этапа. На первом этапе выполняется временная наружная или внутренняя декомпрессия билиарной системы, а на втором, после ликвидации механической желтухи, выполняется плановая радикальная операция.

Подобная тактика позволяет снизить количество послеоперационных осложнений и уровень общей летальности.

В настоящее время наиболее предпочтительными считаются малоинвазивные способы декомпрессии желчевыводящих путей, прежде всего эндоскопические и чрескожные.

Билиодигестивные анастомозы — хирургические вмешательства, направленные на декомпрессию желчевыводящей системы и обеспечение оттока желчи. Они могут выполняться как первый этап перед радикальной операцией при двухэтапном лечении, или являются самостоятельным, чаще паллиативным оперативным пособием. Показания к наложению желчеотводящего соустья и выбор способа операции должны определяться индивидуально, в соответствии с конкретной ситуацией при наличии механической желтухи. Холецистоэнтероанастомоз формируется чаще всего с тонкой кишкой и применяется для внутреннего отведения желчи при стенозировании дистальных отделов общего желчного протока. При этом главными условиями, обеспечивающими возможность наложения анастомоза, являются: наличие желчного пузыря, отсутствие распространения на него опухолевой ткани, проходимость пузырного и общего печеночного протоков.

Для формирования холецистоэнтероанастомоза целесообразно применять наиболее простую и надежную методику — наложение широкого пузырно-кишечного соустья с межкишечным анастомозом и отключением приводящей петли тощей кишки.

Для формирования холедохоанастомоза применяются два основных варианта операции: наложение холедохоэнтероанастомоза на отключенной петле по Ру или использование длинной кишечной петли с Брауновским соустьем и выключением приводящей петли.

В Донецком противоопухолевом центре разработана и с успехом применяется методика холедоходуоденосто-

мии на временном дренаже, который в течение нескольких суток (до заживления анастомоза) позволяет поддерживать проходимость желчных путей, а затем самопроизвольно эвакуируется через тонкую кишку.

Клинико-патологоанатомические данные свидетельствуют о том, что при протоковой аденокарциноме ПЖ после операции, вследствие отрыва опухолевых клеток, быстро наступает инвазия окружающих тканей и опухолевая диссеминация. Поэтому, высокая частота метастазов в печени и рецидивов заставляет сделать вывод о недостаточной эффективности чисто хирургического лечения рака ПЖ.

Комбинированное лечение больных протоковым раком головки ПЖ основывается на сочетании методов хирургического лечения и применении радио- и химиотерапии в различных режимах.

В лучевой терапии рака ПЖ применяются следующие основные методики: дистанционная лучевая терапия в комбинации с радиочувствительными химиотерапевтическими агентами; интраоперационная лучевая терапия; трехмерная конформная лучевая терапия. Чаще применяется продленный послеоперационный курс мелкими фракциями до суммарной очаговой дозы 40–50 Гр.

В ряде исследований показана целесообразность дальнейшего совершенствования методов дистанционной лучевой терапии местнораспространенного нерезектабельного рака ПЖ на фоне введения радиосенсибилизирующих препаратов: 5-фторурацила, гемцитабина, доксорубицина, паклитаксела.

Трехмерная конформная лучевая терапия представляется весьма перспективным методом в лечении местнораспространенного рака ПЖ. Применение трехмерной конформной лучевой терапии с компьютерным контролем дает возможность достигнуть более точного совмещения

дозного поля и опухоли, с еще большей редукцией дозы в нормальных окружающих органах и тканях.

Применение этой техники при раке ПЖ находится в стадии разработки. Представляется, что использование конформного облучения позволит улучшить результаты лечения.

Лишь 5% больных раком ПЖ являются потенциально операбельными, при этом у 80–86% больных, подвергшихся только хирургическому лечению, в дальнейшем развивается рецидив заболевания поэтому продолжительность их жизни не превышает 3–6 мес.

Лекарственная терапия рака ПЖ остается сложным разделом современной онкологии. Анализ имеющихся данных по эффективности полихимиотерапии в большинстве случаев затруднен из-за несовершенства дизайна большинства проведенных в прошлом исследований. До настоящего времени не существует общепринятых стандартных режимов химиотерапии первой линии при раке ПЖ. Из препаратов, изучавшихся при этой патологии, определенную эффективность продемонстрировали: 5-фторурацил, митомицин С, стрептозотозин, доксорубицин и метил-CCNU — частота объективных эффектов при их использовании составляет не более 15–28%. Вместе с тем не вызывает сомнений, что при диссеминированном раке ПЖ химиотерапия в сравнении с симптоматическим лечением позволяет увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество.

В связи с тем, что адьювантное лечение может быть проведено не всем оперированным больным, ведется поиск эффективных схем неадьювантной терапии. В их основе — применение дистанционной предоперационной лучевой или химиолучевой терапии. Наиболее часто применяются короткие курсы в режиме крупного фракционирования или расщепленные курсы мелкими фракциями, из химиопрепаратов применяются: 5-фторурацил, митомицин С, цисплатин, стрептозотозин, гемцитабин. Имеются

сообщения о том, что из числа больных с сомнительной операбельностью 20–64% после неоадьювантной терапии удаётся выполнить операцию. Медиана выживаемости колеблется в пределах от 16 до 21 месяцев, что сравнимо с адьювантной системной химиолучевой терапией.

Отдаленные результаты лечения. Длительность выживания при раке ПЖ зависит от распространенности заболевания и общего состояния здоровья пациента в момент постановки диагноза. Уровень выживаемости пациентов после выполнения хирургической резекции при локализованном неметастатическом раке головки ПЖ составляет около 20 % и медиана выживаемости — от 17 до 21 мес. Медиана выживаемости у пациентов с местнораспространенным неметастатическим раком ПЖ составляет от 6 до 10 мес. Увеличение выживаемости пациентов с местнораспространенным раком ПЖ отмечено при лечении 5-фторурацилом в сравнении с отсутствием лечения или лучевой терапией. У пациентов с метастазами медиана выживаемости составляет от 3 до 6 мес. При сочетании послеоперационной лучевой терапии с радикальной операцией медиана продолжительности жизни возрастает 20 мес.

Отдалённые результаты хирургического лечения больных экзокринным раком головки ПЖ зависят от микроскопической формы опухоли, локализации и распространённости опухолевого процесса. Прогностически значимыми факторами принято считать наличие опухолевых элементов по краю резекции ПЖ, метастазы в регионарные лимфатические узлы, инвазию капсулы ПЖ и крупных сосудов, низкую дифференцировку опухоли, размеры опухоли более 4 см, интраоперационную кровопотерю более 2 л или гемотрансфузию 4 и более доз эритроцитарной массы. По данным японских авторов при гистологически подтвержденной инвазии сосудов двухлетняя выживаемость уменьшается в 2 раза, а трехлетняя равна 0.

После стандартной гастропанкреатодуоденальной резекции медиана жизни достигает 14 мес., средняя продолжительность жизни 17,2 мес., после обходных анастомозов — медиана 4 мес., средняя продолжительность жизни 6,7 мес.

Эндокринные опухоли ПЖ.

Множественные эндокринные неоплазмы (МЭН). МЭН нередко генетически обусловлены, выражаются в том, что у одного человека одновременно или последовательно две или более эндокринных желез подвергаются гиперплазии или опухолевому превращению.

В 1954 году Вермер описал аденоматоз эндокринных желез с поражением нескольких членов семьи в 2 последовательных поколениях. Это врожденное заболевание, называемое также синдромом Вермера, а в настоящее время множественной эндокринной неоплазией типа 1 (МЭН-1), наследуется по аутосомно-доминантному признаку с пенетрантностью более 95% и одинаковым распределением по полу. Этот синдром в классическом варианте характеризуется триадой неоплазии, поражающей паратиреоидные железы (90–97%); кишечно-панкреатическую эндокринную систему (30–80%) — множественные доброкачественные и злокачественные опухоли островков ПЖ; переднюю долю гипофиза (15–50%). У этих пациентов может быть поражение только одного типа желез или любая их комбинация, но также могут развиваться опухоли в любых эндокринных и неэндокринных тканях. Меняясь по частоте, это могут быть липомы, карциноид верхних и средних отделов пищеварительного тракта, опухоли щитовидной железы, надпочечников, опухоли эпендимы спинного мозга, ренальная ангиомиолипома и лейомиома пищевода.

МЭН-2 (синдром Сиппла) — заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу, для которого характерно сочетание медуллярной тиреоидной карциномы (медуллярный рак щитовидной железы) с феохромоцитомой и в не-

которых случаях с гиперпаратиреозом, связанным с гиперплазией (аденомой) паращитовидных желез. Медуллярный рак щитовидной железы происходит от парафолликулярных тиреоидных С-клеток, которые секретируют кальцитонин. У пациентов, страдающих медуллярным раком щитовидной железы, обнаруживается повышение в сыворотке крови уровня кальцитонина — как базального, так и после стимуляции пентагастрином. Уровень сывороточного кальцитонина является хорошим маркером медуллярного рака щитовидной железы и может быть использован и в начальной диагностике, и в послеоперационном периоде в качестве признака персистирования или рецидива заболевания. Семейные формы составляют около 25% всех случаев медуллярного рака щитовидной железы. В основном это пациенты с множественной эндокринной неоплазией типа 2А (МЭН-2А), причём отличием от спорадического рака щитовидной железы является его билатеральность и предшествующая общая гиперплазия С-клеток. Феохромоцитома встречается у 50% пациентов с эндокринной неоплазией 2А типа. Как и медуллярный рак щитовидной железы, она билатеральная и мультицентричная с предшествующей диффузной и (или) узловой гиперплазией.

Множественные эндокринные неоплазии типа 2В (синдром Горлина или МЭН-3) характеризуются сочетанием медуллярного рака щитовидной железы с мукозными невромами, интестинальным ганглионейроматозом и неврологическими расстройствами. Нередко у этих пациентов имеет место агрессивное течение заболевания.

В диагностике различных типов МЭН имеет значение генетическое тестирование.

Лечение состоит в сочетании высоких доз сандостатина, химиотерапии и оперативного лечения.

Инсулинома — опухоль β -клеток островкового аппарата ПЖ, секретирующая избыточное количество инсулина,

в результате чего развивается гипогликемический синдром.

Гиперинсулинизм приводит к повышению фиксации гликогена в печени и мышцах. Вследствие этого в кровь поступает недостаточное количество глюкозы. Недостаточное снабжение головного мозга углеводами (в норме на функции мозга расходуется около 20% всей глюкозы) уменьшает переход в него кислорода и приводит к функциональному нарушению, прежде всего, высшей нервной деятельности, а затем и других функций головного мозга вплоть до развития в его клетках (в наиболее дифференцированных элементах коры) необратимых изменений. Дефицит глюкозы в организме приводит к гибели нервных клеток уже через несколько часов, а прекращение поступления глюкозы в кору больших полушарий — к необратимым изменениям в ее клетках через 5–7 минут.

Клиническая картина включает две группы проявлений. В первую очередь, комплекс симптомов, связанных со сверхактивностью в вегетативной нервной системе, что является выражением компенсаторного выброса больших количеств адреналина в кровь. Во вторую очередь, гипогликемическое состояние сопровождается расстройствами ЦНС (апатия, нарушение равновесия, потеря ориентации, возбуждение, неправильное поведение, маниакальные состояния, бред, судороги, кома). Клинические проявления гипогликемии при инсулиноме разделяют на 3 вида, выделяя отдельно психические нарушения.

Симптомы первой группы связаны с расстройством вегетативной нервной системы. Они проявляются обильным потоотделением, бледностью, слюнотечением, тошнотой, общим возбуждением, слабостью, головокружением, иногда обморочным состоянием, понижением артериального давления. Во вторую группу отнесены такие расстройства ЦНС, как головные боли, диплопия, дрожание, судороги,

коматозное состояние, появление патологических рефлексов. Симптомы психических расстройств составляют третью группу. Они выражаются в чувстве страха, повышенной раздражительности, возбудимости, дезориентации, спутанности сознания, амнезии. Могут иметь место галлюцинации и маниакальные психозы.

Для инсулиномы патогномонична триада Уиппла: возникновение приступов спонтанной гипогликемии натощак, после мышечной работы или через 2 часа после еды; падение содержания сахара в крови во время приступа ниже 2,5 ммоль/л; купирование приступа введением глюкозы или приёмом сахара.

Для диагностики гиперинсулинизма проводят исследование глюкозы в крови натощак и в течение суток при обычном режиме питания, определяют содержание глюкозы в крови во время приступа, проводят пробу с голоданием. Можно использовать пробы с толбутамидом, лейцином, соматостатином, а также тест с подавлением С-пептида.

Для уточнения локализации инсулиномы применяют ангиографию, КТ ПЖ и катетеризацию портальной системы. К главным ангиографическим признакам инсулином относится гиперваскуляризация этих новообразований и их метастазов. Выявляемость инсулином с помощью ангиографии достигает 60–90%. С большей вероятностью определяются лишь новообразования более 2 см. В случае инсулиномы диаметром менее 1 см нередко получают ложноотрицательные результаты. С помощью КТ положительный результат достигается в 50–60% случаев. При отрицательных результатах ангиографии и КТ используют технически сложный метод катетеризации портальной системы с целью определения иммунореактивной инсулин и С-пептида в венах различных отделов ПЖ. Максимальный уровень С-пептида в одном из отделов железы может свидетельствовать о наличии в нем инсулиномы.

Выявляемость инсулином повысилась с введением в клиническую практику ЭУС, скинтиграфии с октреосканом (при таком варианте скинтиграфии опухоль даже минимальных размеров выявляется благодаря тому, что имеет соматостатиновые рецепторы, а октреоскан представляет собой радиоактивный октреотид — соматостатин).

В качестве неспецифического маркера нейроэндокринных опухолей ПЖ используют определение в крови содержания прогормона-гликопротеина хромогранина А. Его уровень в крови повышается при любой секретирующей или не секретирующей гормоны эндокринной опухоли ПЖ. Показатель повышается параллельно коэффициенту пролиферации, поэтому может служить прогностическим критерием.

Лечение инсулиномы оперативное (инсулиномэктомия). Гипогликемию купируют традиционными для этого средствами.

Гастронома — синдром Золлингера-Эллисона. Гастрономы относятся к паразэндокринным опухолям ПЖ, продуцирующим эктопический гормон (гастрин), который в нормальных условиях клетками островков не секретируется.

Гастрономы в 80–85% случаев локализуются в ПЖ, в 30–60% они солитарны. Вне ПЖ опухоли располагаются в 20–30% случаев, наиболее часто (15–20%) — в подслизистом слое ДПК или желудка. Опухоли в ДПК, как правило, обнаруживаются проксимальнее большого дуоденального сосочка, величина их составляет несколько миллиметров. Они растут медленно и обладают незначительной злокачественностью. Описаны случаи расположения гастрономы в печени, воротах селезенки, в зоне связки Трейтца и ячниках.

Клиническая картина характеризуется симптомами тяжело протекающей язвы ДПК или желудка с упорными болями в эпигастральной области, рвотой, похуданием,

с диареей, эзофагитом. 75% язв находятся в начальном отделе ДПК, около 25% обнаруживается в дистальном отделе ДПК и в начальном отделе тощей кишки. Лишь в 6% наблюдений язва локализуется в желудке. Часто возникают множественные язвы. Характерна также упорная водянистая диарея. В некоторых случаях на передний план в клинической картине могут выступать проявления, связанные со злокачественным перерождением опухоли или метастазированием. В 10–40% случаев гастриномы связаны с другими эндокринными опухолями в виде МЭН.

Диагностика синдрома Золлингера-Эллисона основана на выявлении множественных язв ДПК, значительного повышения базальной желудочной секреции, а также на высоком уровне гастрин в крови.

Выработка соляной кислоты у больных за сутки колеблется в пределах 150–300 ммоль, за это время выделяется 2000–14000 мл желудочного сока с преобладанием ночной секреции. Средний объем ночной желудочной секреции при синдроме Золлингера-Эллисона составляет 2500 мл, тогда как при пептической язве он равен 1000 мл, а у здорового человека — 250 мл. Увеличение базальной секреции до 20–25 ммоль и выше, а также отношение базальной секреции к стимулированной, превышающее 0,6, являются важными признаками синдрома.

С целью дифференциальной диагностики используются дополнительные провокационные тесты пищевой нагрузкой, кальцием, секретинном, глюкагоном. Проба с острой гиперкальциемией (в течение 3 часов на изотоническом растворе внутривенно вводят 4,5 мл/кг 10% раствора глюконата кальция) основана на очень высокой чувствительности больных с гастриномой к солям кальция. Вливание вызывает резкое увеличение концентрации гастрин в сыворотке крови и значительное усиление кислотовыделения.

Для визуализации гастриномы применяют УЗИ, КТ, МРТ, ЭУС. Однако наиболее чувствительным методом остается селективная ангиография.

Лечение — оперативное. Однако, учитывая, что внепанкреатические гастриномы в 40–60% случаев не находят даже на операции, иногда приходится проводить гастрэктомия с ваготомией и пилоропластикой. После резекции желудка, ушивания язв очень высока вероятность их рецидивов.

В качестве антисекреторных средств используют сандостатин, реже — H_2 -блокаторы, блокаторы протонной помпы в больших дозах.

При злокачественных гастриномах показана химиотерапия стрептозоцином и 5-фторурацилом.

Соматостатинома — опухоль, исходящая из D-клеток ПЖ и секретирующая соматостатин. Заболеванию проявляется развитием легкого сахарного диабета, ЖКБ, диареи и стеатореи. Характерны гипоацидность, диспептические явления, анемия, похудание.

В диагностике используют определение уровня соматостатина, глюкозы, инсулина, глюкагона в крови, изучение желудочной секреции, УЗИ, ЭУС, КТ, ангиографию.

Лечение — оперативное. В качестве химиотерапевтических средств применяют стрептозоцин, эпирубицин, 5-фторурацил.

Глюкагонома — опухоль из α -клеток, секретирующая глюкагон. В отличие от других эндокринных опухолей ПЖ, размеры глюкагономы более значительны — 3–6 см. Чаще опухоль локализуется в хвосте ПЖ.

Клиническая картина складывается из легкого сахарного диабета, обусловленного усилением расщепления гликогена, поражения кожи (некротическая мигрирующая эритема), глоссита, хейлита, стоматита, анемии, диареи, потери веса, рецидивирующего тромбоза глубоких

вен. У части больных развиваются запоры из-за подавления глюкагоном кишечной перистальтики.

Диагноз основан на выявлении повышенного уровня глюкагона в крови. Характерно снижение уровня аминокислот в крови, особенно аланина и глутамина. Гипоаминоацидемия связана с накоплением ряда аминокислот в печени и является прямым следствием повышенной глюкагонемии. Поражение кожи объясняется уменьшением концентрации свободных аминокислот в эпидерме.

Определенное диагностическое значение имеет гипохолестеринемия. Известно, что глюкагон уменьшает уровень холестерина и триглицеридов, влияя на метаболизм липопротеинов с очень низкой относительной плотностью. У больных с глюкагономами часто обнаруживается гипопроteinемия.

В подозрительных случаях необходимо определять уровень цинка в плазме крови, который обычно умеренно снижен. Значение пониженного уровня цинка состоит в том, что аналогичные поражения кожи наблюдаются и при *acrodermatitis enteropathica*, при котором имеет место недостаточность цинка.

Применяют УЗИ, КТ, сканирование с октреосканом, ЭУС, чрескожную порталную флебографию со взятием крови из разных участков вен ПЖ.

Симптоматическое лечение направлено, в первую очередь, на купирование поражения кожи. Для этого назначают сульфат цинка. В ряде случаев эффективен Сандостатин. Для компенсации гипоаминоацидемии назначают белковые заменители. Необходима коррекция гликемии.

Лечение — хирургическое, однако полностью удаленной является лишь одна треть глюкагоном. Опухоль часто рецидивирует, быстро появляются метастазы в печень. В качестве химиотерапии используется один 5-фторурацил или в комбинации с туберцидином, а также винкристин,

циклофосфамид. Широко применяется стрептозоцин, который эффективен примерно в 1/3 случаев (1,5 г на 1 м² поверхности тела в течение 6 недель.).

Випома. В небольшом количестве островковой части ПЖ находятся D₁-клетки. Опухоль, развивающаяся из них, продуцирует вазоактивный интестинальный пептид (VIP — ВИП). Эта опухоль и называется випомой (синдром Вернера-Моррисона; панкреатическая холера).

Випомы составляют 3–4% эндокринных опухолей ПЖ. Синдром проявляется наличием секреторной диареи (жидкий водянистый кал не менее 0,7 л в сутки в течение 3 недель), гипокалиемией и метаболическим ацидозом. Диарея при випомах объясняется усилением выделения панкреатического и кишечного соков, экскреции жидкости и электролитов тонкой кишкой под воздействием ВИП. Имеет значение и гипо- или ахлоргидрия вследствие подавления желудочной секреции. Может отмечаться снижение артериального давления из-за мощного сосудорасширяющего действия пептида. У 50% больных наблюдаются симптомы диабета, у 20% — приступы «флеш» (приступообразное покраснение лица и верхней части туловища).

Диагноз ставится при обнаружении высокого уровня ВИП в крови. В некоторых случаях опухоль, вызывающая синдром Вернера-Моррисона, представляет собой ганглионейрому, ганглионейробластому (особенно у детей), атипичную феохромоцитому, локализирующуюся в грудной клетке, ретроперитонеально или в мозговом веществе надпочечников. При отсутствии высокого уровня ВИП в плазме крови и опухоли ПЖ говорят о т. н. псевдосиндроме Вернера-Моррисона.

Консервативное лечение состоит в назначении стрептозоцина или его комбинации с 5-фторурацилом. Хирургическое лечение — удаление випомы или дистальная субтотальная панкреатэктомия.

Панкреатическая полипептидома — эндокринная опухоль островков ПЖ, продуцирующая панкреатический ПП.

Небольшие по размерам опухоли, продуцирующие ПП, можно заподозрить, если уровень его в плазме крови повышен в течение нескольких месяцев. После удаления опухоли уровень ПП снижается до нормы. У большинства больных с опухолями, секретирующими ПП, отмечаются боли в верхней части живота, желудочно-кишечные кровотечения, уменьшение массы тела, желтуха или диарея.

При опухолях ПЖ, продуцирующих ПП, производится энуклеация опухоли или резекция железы. Более благоприятным является удаление опухоли, которая предшествует химиотерапии (стрептозоцин).

Карциноидные опухоли происходят из энтерохромаффинных клеток и продуцируют серотонин. Карциноидные опухоли крайне редко локализируются в ПЖ и проявляются классической триадой: 1) приступы гиперемии и приливов крови к лицу, туловищу, нередко сопровождающиеся бронхоспазмом и обусловленные периодическим выбросом больших количеств брадикинина, простагландинов, 5-гидрокситриптофана; 2) диарея, возникающая вследствие гипермоторики кишечника на фоне избыточной секреции серотонина (кал у таких больных может быть до 20–30 раз в сутки); 3) развитие эндокардиального фиброза с отложением карциноидных бляшек на створках трехстворчатого клапана, клапана легочной артерии, что приводит к формированию трикуспидальной недостаточности и стенозу легочной артерии (за счет прямого действия серотонина). К другим, часто встречающимся признакам, можно отнести стенокардию вследствие спазма коронарных артерий, снижение артериального давления, артропатию, пелагроподобное поражение кожи.

Диагностика состоит в выявлении повышенного выделения метаболита серотонина — 5-оксииндолуксусной

кислоты — с мочой (более 150 мг/сут); в обнаружении увеличенного содержания серотонина в крови. Проводят эхокардиоскопию, УЗИ, КТ. Наиболее информативно гистологическое исследование.

Лечение — оперативное. После операции возможно развитие криза (сердечно-сосудистая недостаточность, парез желудка и кишечника и т. д.), который купируется введением 0,1–0,5 мг сандостатина.

Консервативное лечение — диета с ограничением продуктов, содержащих много серотонина (грецкие орехи, бананы, киви и др.); антагонисты серотонина — ципрогептадин (12–16 мг/сут), метисергид (6–8 мг/сут); сандостатин; химиотерапия (комбинация стрептозоцина с 5-фторурацилом).

Редчайшей опухолью ПЖ является *панкреатическая кортикотропинома* — эктопический АКТГ-синдром. Опухоль продуцирует АКТГ, меланостимулирующий гормон, инсулин, гастрин и другие пептиды. Больным проводят адrenaлэктомию.

Панкреатическая паратиреотропинома — эктопический гиперкальциемический синдром. Консервативное лечение аналогично гиперпаратиреозу, но предпочтительно оперативное удаление опухоли.

Нефункционирующие нейроэндокринные опухоли. Под данным термином подразумевают нейроэндокринные опухоли ПЖ, не сопровождающиеся специфическими клиническими проявлениями. Постановка диагноза нефункционирующих или клинически «немых» нейроэндокринных новообразований связана с наибольшими сложностями, так как они обычно не сопровождаются специфическим синдромом гормональной гиперфункции и гормонозависимыми симптомами. К таким опухолям относят большинство РР-клеточных, А- и D-клеточных опухолей. Отсутствие характерных эндокринных синдромов может

объясняться рядом причин: 1) секрецией клетками опухоли недостаточного количества гормона; 2) секрецией гормона, не вызывающего определенных симптомов; 3) секрецией функционально инертного прогормона; 4) дефектностью механизмов реализации гормонов. Поэтому, хотя в клетках большинства подобных опухолей иммуногистохимически удается определить тот или иной гормон, в плазме крови его уровень часто не отличается от нормы или повышен незначительно и, хотя клинически опухоли являются «нефункциональными», их иногда называют функционирующими бессиндромными.

Клинически «немые» эндокринные опухоли ПЖ являются медленно растущими и потенциально злокачественными новообразованиями. Размеры опухолей обычно превышают размеры других нейроэндокринных опухолей ПЖ. Данные новообразования в ранних стадиях не сопровождаются какими-либо субъективными неприятными ощущениями, в связи с чем к моменту появления жалоб больных и установления диагноза они обычно достигают 3,5–20 см (в среднем 10 см). К этому времени более 60% опухолей проявляются уже довольно выраженными, хотя и неспецифическими клиническими признаками болезни: тупыми болями в эпигастральной области, симптомами ХП, стеатореей, гепатомегалией, механической желтухой, нарушением пассажа пищи по ДПК, желудочно-кишечными кровотечениями. В 20–30% случаев нефункционирующие опухоли ПЖ обнаруживают в рамках синдрома МЭН-1, в 15% случаев — случайно.

Часто опухоли доступны пальпации. Диагностика обычно бывает поздней, и к моменту выявления до 90% новообразований уже являются злокачественными, выявляются метастазы (чаще в печень), сосудистая и/или периневральная инвазия, признаки местного распространения с вовлечением окружающих органов и тканей. Только 2%

опухолей в момент постановки диагноза являются доброкачественными.

Основными способами диагностики являются УЗИ, ЭУС и КТ, чувствительность которых значительно выше, чем при гормонально-активных образованиях.

При данном типе опухолей лечение хирургическое. Учитывая, что злокачественные нефункционирующие нейроэндокринные опухоли выявляются в 70–92% случаев, обычно применяют обширную дистальную или панкреатодуоденальную резекцию. Принимая во внимание относительно доброкачественное течение этих опухолей даже при запущенных стадиях заболевания, применяют наряду с операцией на ПЖ обширную резекцию печени и даже трансплантацию печени при ее метастатическом поражении.

8. КИСТЫ И ПСЕВДОКИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Этиология, патогенез и морфология кист ПЖ.

Согласно Международной гистологической классификации опухолей (Женева, 1983) кистозные образования ПЖ относятся к опухолеподобным процессам и по этиологии и морфологии делятся на врожденные, ретенционные, паразитарные кисты и псевдокисты.

Врожденные кисты выстланы одним слоем одноморфных эпителиальных клеток. Эти кисты могут быть дермоидными и энтерокистомами, одиночными и множественными (поликистоз), проявлением кистозного фиброза ПЖ, панкреатического кистоза.

Ретенционные кисты выстланы эпителием и являются следствием обтурации протоков. Например, при муковисцидозе, обструктивном ХП.

Псевдокисты — кистозные образования, лишенные эпителиальной выстилки. Причиной их развития является некроз ткани ПЖ вследствие ОП, травмы органа.

Посттравматические кисты — гематомы, содержащие панкреатические ферменты. Такие псевдокисты склонны к нагноению, поэтому требуют срочного лечения, антибиотикотерапии, в отличие от кист после ОП, при которых возможна выжидательная тактика. Особый вариант посттравматических псевдокист представляют ятрогенные псевдокисты после оперативных вмешательств. Такие псевдокисты — это затеки желчи (после операций на желчных путях, особенно после лапароскопической холецистэктомии), панкреатического секрета (после резекции ПЖ) или

осумкованная перитонеальная жидкость (после обширных операций в брюшной полости). Ятрогенные псевдокисты вызывают вторичный панкреатит. Клиника, динамика процесса и тактика лечения не отличается от таковых при других псевдокистах.

Реже причиной образования псевдокисты является артериосклероз сосудов ПЖ.

Паразитарная киста обычно является эхинококковой, крайне редко цистицерковой.

Полостными образованиями являются и различные опухоли ПЖ — цистаденома, цистаденокарцинома, хориокарцинома, некоторые виды саркомы, гемангиома, лимфангиома и др.

Согласно МКБ-10 истинная киста ПЖ имеет шифр K86.2, псевдокиста — K86.3.

Размеры кист разнообразны — от микроскопических до 40–50 см в диаметре; они содержат от 50 мл до 6–8 л жидкости.

Наибольший практический интерес представляют псевдокисты, которые являются следствием очага некроза панкреатической ткани. После ОП (чаще алкогольного) псевдокисты развиваются в 8–50 % случаев. На месте очага некроза образуется полость, содержащая жидкость. В состав содержимого входит детрит, кровь, секрет ПЖ, богатый ферментами, поэтому жидкость мутная, коричневого цвета.

В развитии такой псевдокисты выделяют 4 стадии, что важно для выбора лечебной тактики, а также для правильной оценки динамики клинических проявлений и вероятности развития осложнений.

I стадия — формирование начальной полости кисты в центре очага воспалительной инфильтрации и аутолиза. Инфильтрат ограничен грануляционной оболочкой. Эта стадия продолжается 4–6 недель.

II стадия — полость ограничивается рыхлой соединительнотканной капсулой. Продолжается резорбция инфильтрата (2,5–3 месяца от начала заболевания).

III стадия — формируется плотная фиброзная капсула псевдокисты («созревание»). Воспалительный инфильтрат, как правило, отсутствует. Этот период заканчивается к полугоду от начала процесса.

IV стадия — псевдокиста окончательно «созревает». Капсула ее становится прочной, относительно легко отделяется от окружающих тканей. Продолжительность периода — 6–12 месяцев от начала заболевания.

Постнекротические псевдокисты обычно локализуются в ткани ПЖ, то есть являются интрапанкреатическими. Частота расположения псевдокист в различных отделах ПЖ варьирует по данным различных авторов. По нашим данным, постнекротические псевдокисты чаще находят в области тела и хвоста ПЖ (в 65–68% случаев). Псевдокисты могут быть и экстрапанкреатическими, когда воспаление распространяется за пределы ПЖ. Такие псевдокисты ПЖ — по сути осумкованные оментиты, стенками которых являются различные органы, в том числе ПЖ. Экстрапанкреатические псевдокисты могут локализоваться также под печенью, в корне брыжейки, в средостении (при проникновении ферментативного экссудата в грудную полость через пищеводное отверстие диафрагмы), в плевральной полости, под капсулой селезенки, почки.

Для выбора тактики лечения важно разделение псевдокист на острые (существуют до 2–3 месяцев), подострые (3–6 месяцев), хронические (существуют более 6 месяцев). Способность резорбции больше у острых псевдокист, меньше у подострых, практически отсутствует у хронических.

Как указывалось выше, ретенционные кисты обычно развиваются на фоне обструктивного ХП. Такие кисты

также могут быть следствием рубцового стеноза сфинктера Одди, закупорки панкреатического протока конкрементом, опухолью фатерова соска, муковисцидоза и т. д. Эти кисты чаще локализуются в головке ПЖ, их содержимое серозное, прозрачное. При ХП могут развиваться не только ретенционные кисты, но и псевдокисты. Это происходит в тех случаях, когда повышенное внутрипротоковое давление приводит не к расширению, а к повреждению протоков с истечением секрета ПЖ за пределы протоковой системы. В результате снижается внутрипротоковое давление и ограничивается зона распространения панкреонекроза. То есть, в известной мере такой процесс является компенсаторным. Однако, и псевдокиста, имеющая такой патогенез, требует лечения в полном объеме (см. ниже).

Клиника кист и псевдокист ПЖ определяется их размером, локализацией, расположением по отношению к другим органам брюшной полости, а также причиной развития, то есть, возможно, продолжающимся панкреатитом или другим основным заболеванием.

В 10–20% случаев кисты ПЖ протекают бессимптомно. Чаще это кисты небольшого размера (менее 5 см в диаметре), не оказывающие давления на соседние органы и нервные сплетения. У остальных больных имеет место болевой синдром. При острой псевдокисте в первый период ее формирования боли особенно интенсивны, то есть являются «хвостом» ОП или атаки ХП. Затем боли становятся тупыми. Некоторые больные отмечают лишь чувство дискомфорта в эпигастрии или подреберьях. Ретенционная киста при ХП, как правило, не вызывает интенсивных болей. У этих больных постепенно, без предшествующего ОП или травмы живота в анамнезе, развиваются неопределенные неприятные ощущения, тяжесть, дискомфорт в эпигастрии, подреберьях. И при острых, и при хронических кистах периодически на фоне тупых болей в животе могут

развиваться приступы резких болей, связанные, вероятно, с выраженной гипертензией в системе протоков ПЖ. Приступы болей могут также протекать по типу желчной колики при сдавлении холедоха кистой и выраженном подъеме давления в желчевыводящих путях. Кроме того, сильные боли в животе могут указывать на возникновение осложнений кисты ПЖ (разрыв, нагноение, кровоизлияние в полость кисты и т. д.).

При давлении кисты на солнечное сплетение боли становятся постоянными, жгучими, максимум их находится под мечевидным отростком с иррадиацией в спину, в грудную клетку. Такие боли ничем не купируются, кроме наркотических анальгетиков («морфинные боли»). Больные избегают любого давления на эпигастральную область, так как боль усиливается даже от тесной одежды. Нередко больные занимают вынужденное колено-локтевое положение. Такие боли указывают также на возможность малигнизации кисты.

Локализация болей зависит от расположения кисты. При кистах головки ПЖ чаще беспокоят боли в правом подреберье, а при кистах тела и хвоста ПЖ — в эпигастрии и левом подреберье. Иррадиация болей типичная «панкреатическая» — в левую половину поясницы, в предсердечную область, в левую ключицу, плечо и т. д. Вообще же болевой синдром во многом обусловлен продолжающимся патологическим процессом в ПЖ и поэтому имеет те же особенности, что и болевой синдром при гиперферментемических панкреатитах (при острой кисте) или при гипоферментных панкреатитах (при хронической кисте). Так, часто боли усиливаются после еды, особенно жирной, жареной, острой.

Из диспептических явлений следует отметить тошноту, рвоту (ею часто заканчивается приступ болей), вздутие живота, чередование запоров и поносов. При сдав-

лении кистой просвета кишок доминируют запоры, при прогрессировании внешнесекреторной недостаточности ПЖ — учащение стула. Нередко больных беспокоят боли в животе типа кишечной колики, отрыжка, потеря аппетита, изжога.

Типичны жалобы на прогрессирующую потерю массы тела, общую слабость. Эти явления обычно связаны с малабсорбцией при снижении экзокринной функции ПЖ. Реже причиной похудения может быть ситофобия, вторичный сахарный диабет, малигнизация кисты. Возможна жалоба на субфебрилитет.

Многие авторы считают специфическим симптомом кист ПЖ сиалорею — чрезмерное слюноотделение.

Иногда больные жалуются на наличие пальпируемой «опухоли» в животе. Однако в настоящее время такая жалоба встречается крайне редко, так как кисты выявляются современными методиками (УЗИ, КТ) и подвергаются лечению значительно раньше, чем достигают таких размеров, когда становятся доступными для пальпации самим больным.

При панкреатических кистах больше, чем при других заболеваниях ПЖ, выражен синдром сдавливания соседних органов. С этим синдромом связаны жалобы на желтушность кожи, зуд (сдавление холедоха), отеки на ногах (сдавление воротной вены), одышку (высокое стояние диафрагмы, прорыв кисты в плевральную полость), задержку мочи (сдавление мочеточников). В жалобах больных отражаются также явления частичной и, реже, полной кишечной непроходимости из-за сдавливания кистой просвета кишечника.

Для диагностики кист ПЖ важное значение имеет объективное исследование. Осмотр живота при больших кистах ПЖ изредка выявляет ассиметрию, выпячивание в зоне расположения кисты.

Пальпация кисты является поздним симптомом. Она пальпируется чаще в эпигастрии между мечевидным отростком и пупком в виде малоблезненного гладкого образования эластической консистенции. При малом напряжении капсулы кисты может определяться флюктуация. Пальпируемое образование малоподвижно, редко смещается при глубоком дыхании, характерна передаточная пульсация аорты. При пальпации кисты больной ощущает боль в спине, учащается пульс, снижается артериальное давление, что связано с давлением кисты на солнечное сплетение. Иногда пальпация кисты носит интермиттирующий характер, то есть образование периодически перестает пальпироваться. Этот симптом указывает на связь кисты с протоковой системой ПЖ с периодическим дренированием. Редко пальпация выявляет «панкреатический асцит», спленомегалию.

При больших кистах, приближающихся к передней брюшной стенке, можно определить овальную зону приглушения в эпигастрии, окруженную тимпанитом. Последний образован примыкающими к кисте полыми органами, чаще желудком и поперечно-ободочной кишкой.

Диагностика. Лабораторные исследования не играют большой роли в диагностике кист ПЖ. При общеклиническом исследовании крови могут выявляться умеренный лейкоцитоз, ускоренная СОЭ, редко незначительная гипохромная анемия. При прогрессировании последней следует думать о неопластической кисте, а при нарастании лейкоцитоза и СОЭ — об инфицировании содержимого кисты. При нарушении оттока желчи повышаются уровни билирубина, щелочной фосфатазы крови.

Функциональное состояние ПЖ определяется причиной образования кисты, то есть чаще всего гиперферментемическим или гипоферментным панкреатитом. При формировании острой кисты на фоне ОП или атаки

ХП длительно после купирования болевого синдрома (более двух недель) удерживается гиперферментемия, гиперамилазурия. При этом выявляют умеренное снижение дебит-часа панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, то есть имеет место феномен «уклонения» ферментов в кровь. В дальнейшем концентрация ферментов в крови, моче и в ДПК зависит от течения панкреатита. При ретенционных кистах ПЖ, развившихся на фоне обструктивного ХП, определяется гипофункциональный синдром, также связанный с основным заболеванием.

Выраженность функциональных нарушений ПЖ зависит также от величины охвата кистой массы железы. Понятно, что чем больший объем ПЖ занят кистой или кистами, тем ниже продукция панкреатических ферментов и гормонов. Так, при кистозном фиброзе ПЖ (муковисцидозе) внешнесекреторная активность органа резко снижена. Снижение экзокринной функции ПЖ имеет место и при ее врожденном поликистозе, который часто сочетается с поликистозом печени и почек. Эндокринная функция ПЖ при кистах снижается редко.

Некоторое диагностическое значение имеет исследование жидкости, полученной из кисты. Удельный вес жидкости из истинной кисты — 1010–1015, в псевдокистах несколько выше. Реакция щелочная, реже нейтральная. В жидкости истинных кист обнаруживают хлопья фибрина, умеренное количество лейкоцитов. Жидкость псевдокист содержит больше эритроцитов, лейкоцитов, капли жира, иногда холестерина. В жидкости, полученной и из истинных кист, и из псевдокист, определяются панкреатические ферменты. При отсутствии последних панкреатическое происхождение кисты сомнительно. Особенно важное значение имеет цитологическое исследование жидкости на атипичные клетки.

При подозрении на эхинококковую кисту необходима постановка специфических серологических тестов, ПЦР и микроскопия содержимого кисты (поиск сколексов).

Для диагностики кист ПЖ сохраняет свою диагностическую ценность рентгенологическое исследование. При обзорной рентгеноскопии брюшной полости очертания кисты определяются лишь при ее обызвествлении. Более информативно контрастное исследование желудка, ДПК с пассажем по тонкой кишке, особенно в условиях медикаментозной гипотонии.

Сложным является вопрос о целесообразности проведения ЭРХПГ. С одной стороны, это исследование дает важную информацию о наличии или отсутствии связи кисты с протоковой системой ПЖ, что принципиально для выбора тактики лечения. С другой стороны, при проведении этого исследования велика опасность инфицирования кисты.

Реже для диагностики кист ПЖ используют ретроперитонеопневмографию, целиакографию, холецистохолангиографию, а при сдавлении мочеточников и развитии гидронефроза — урографию.

Рентген-исследование органов грудной клетки выявляет высокое стояние левого купола диафрагмы и ограничение его подвижности. У 20% больных определяется жидкость в левой плевральной полости, реже и в правой, что объясняют реактивным плевритом, нарушением лимфооттока или прорывом кисты ПЖ в плевральную полость. В последнем случае плевральная жидкость содержит панкреатические ферменты.

УЗИ в настоящее время является одним из самых важных методов диагностики кист ПЖ. Более информативной является ЭУС. Основным эхографическим признаком псевдокисты ПЖ является эхонегативный очаг с гладкими четкими контурами, не имеющий эхопозитивной стенки. За

дорзальной стенкой очага отмечается усиление эхоструктуры. Форма кист чаще округлая, но при наличии препятствия форма кисты зависит от свободного пространства и может быть самой разнообразной. У больших кист необходимо найти ее шейку, чтобы уточнить источник кисты.

УЗИ позволяет проследить динамику развития кисты. Вначале на месте некроза ПЖ появляется эконегативное образование с эхосигналами от детрита. Усиление эхосигналов за дорзальной стенкой выражено слабо или отсутствует. Позже детрит и эхосигналы в просвете кисты исчезают, а усиление эхосигналов за дорзальной стенкой становится отчетливым.

Сонографические данные важны для дифференциальной диагностики псевдокисты с цистоаденомой или цистаденокарциномой. Так, псевдокисты чаще расположены в головке, теле ПЖ, являются экстрапанкреатическими, одиночными, имеют эконегативную структуру, кроме того, выявляются признаки панкреатита. Опухолевые кисты, напротив, чаще локализируются в теле и хвосте ПЖ, интрапанкреатические, множественные (многокамерные), имеют небольшой размер и бедную эхоструктуру, окружающая ткань интактна. При распадающемся раке ПЖ, в отличие от псевдокисты, контур железы неровный, отсутствует усиление эхосигналов за дорзальной стенкой.

При выявлении на УЗИ кисты более 7 см в диаметре неясного анатомического происхождения необходимо проводить КТ с пероральным контрастированием. КТ может быть необходима также для уточнения топографических взаимоотношений кисты с соседними органами. КТ-картина «зрелых» псевдокист представляет собой скопление жидкости, ограниченной капсулой различной толщины и плотности (рис. 37).

При эндоскопии иногда определяется «вдавнение» извне стенки желудка или ДПК.

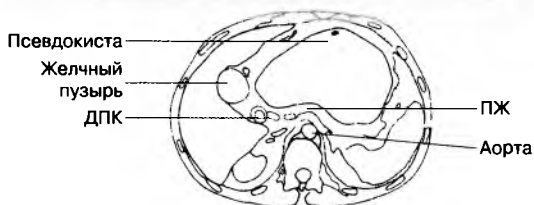


Рис. 37. При КТ определяется псевдокиста ПЖ огромных размеров, которая заполняет почти весь верхний этаж брюшной полости (по А. Forbes et al., 2005)

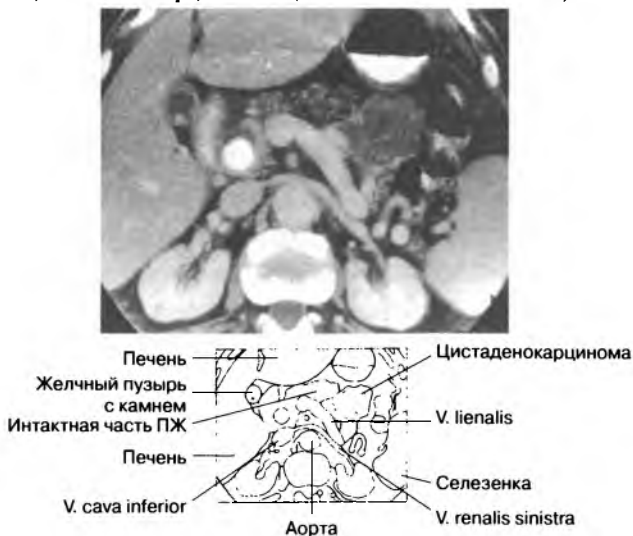
Дифференциальная диагностика проводится с опухолями желудка, поперечно-ободочной кишки, забрюшинного пространства, с кистами печени, почек, яичников, с водянкой желчного пузыря, аневризмой брюшного отдела аорты, спленомегалией различного происхождения. Однако современные инструментальные методы исследования (эндоскопия, фиброколоноскопия, УЗИ, КТ, урография, холецистохолангиография, аортография, целиакография, спленопортография и др.) позволяют установить правильный диагноз.

На практике наиболее сложной является дифференциальная диагностика кист ПЖ с ее раком или цистаденокарциномой.

Особенно сложна дифференциальная диагностика доброкачественных кист и псевдокист ПЖ с цистаденокарциномой. Следует учитывать, что бывшая первоначально доброкачественной киста может малигнизироваться, а также

возможно формирование ретенционной кисты дистальнее места обтурации протока опухолью. Дифференциально-диагностические критерии цистаденокарциномы сходны с таковыми рака ПЖ, так как злокачественные кисты также имеют инфильтративный рост и вызывают выраженные изменения общего состояния больных. Особенностью цистаденокарциномы является ее многокамерность (рис. 38), что реже имеет место при доброкачественных кистах и псевдокистах ПЖ. Следует подозревать, что кистозное образование ПЖ является цистаденокарциномой, если киста многокамерная, кальцифицирована, в анамнезе нет указаний на ОП или травму ПЖ, нет клиники, гиперферментемии и объективного подтверждения ХРП. Особое значение имеет КТ с пероральным контрастированием, которая дает возможность определить толщину стенок кисты. Если толщина задней и нижней стенок кисты более 2 см, то следует

Рис. 38. При КТ определяется многокамерная киста, исходящая из хвоста ПЖ. При оперативном лечении доказано, что киста является цистаденокарциномой (по A. Forbes et al., 2005)



думать о ее опухолевом происхождении. При ЭРХПГ для псевдокисты характерна связь с протоками ПЖ (в 65%), а при опухолевых кистах такая связь не выявляется. Решающей для дифференциальной диагностики является чрескожная тонкоигольная аспирация под контролем УЗИ или КТ с цитологическим исследованием.

Осложнения. Перфорация кист в брюшную полость проявляется резкими болями в животе, уменьшением размеров кисты, симптомами раздражения брюшины, то есть явлениями перитонита. «Панкреатический» асцит — результат точечной перфорации кисты в брюшную полость с медленным излиянием асептического содержимого.

Образование внутренних свищей — результат прорыва кисты в близлежащий полый орган (желудок, ДПК, толстую кишку, холедох). Кисты ПЖ могут вскрываться в мочевые пути, в плевральную полость. Возможен прорыв кист ПЖ в грудную полость через пищеводное отверстие диафрагмы. Клиника зависит от того, с каким органом сообщается полость кисты. При прорыве ее в желудок или ДПК возникают интенсивные боли в эпигастрии, рвота, повышение температуры, уменьшение размеров кисты. Иногда киста может затем вновь наполниться, то есть менять свои размеры — «интермиттирующая» киста. При опорожнении кисты в тонкую или толстую кишку возникает диарея. Если такое опорожнение произошло быстро, то стул становится обильным, с примесью жидкости шоколадного цвета. При прорыве кисты в холедох развивается желтуха, холангит. Образование цистовентрикулярных, цистоеюнальных, цистотрансверзальных фистул часто приводит к развитию незаживающих язв соответствующих органов из-за раздражения их слизистой панкреатическими ферментами. Такие язвы склонны к кровотечениям. Образование внутренних свищей может привести к развитию гнойников в брюшной полости, забрюшинном пространстве.

Нагноение кист ПЖ может быть первичным в том случае, если они являются исходом гнойного панкреатита, и вторичным, когда инфицирование содержимого кисты происходит гематогенным, лимфогенным или контактным путем (при ЭРХПГ, пункции кисты). Клиника нагноения кисты состоит в усилении болей, увеличении кисты, появлении гектической лихорадки, нарастании интоксикации, лейкоцитоза и СОЭ.

Кровотечения из сосудов кист ПЖ являются одним из самых тяжелых осложнений, нередко они заканчиваются летально. Непосредственной причиной возникновения кровотечений могут быть аррозия сосудов панкреатическими ферментами, разрыв кисты или ее травма без разрыва, подпеченочная портальная гипертензия. При кровотечении в полость кисты увеличиваются ее размеры, усиливаются боли, развиваются анемия, коллапс. При кровотечении в брюшную полость или в просвет желудочно-кишечного тракта возникает соответствующая клиника, не отличающаяся от проявлений кровотечения, развившегося как осложнение других заболеваний.

Редким осложнением является малигнизация кисты, клиника которой сходна с клиникой рака ПЖ и цистаденокарциномы.

Развитие резкого болевого синдрома в области кисты в сочетании с быстрым увеличением образования могут быть не только признаком нагноения кисты или кровотечения в ее полость. Такое сочетание может свидетельствовать о блокаде панкреатического протока проксимальнее места соединения с полостью кисты.

Осложнениями кист ПЖ могут быть также синдромы сдавления соседних органов — частичная или полная кишечная непроходимость, механическая желтуха, портальная гипертензия (подпеченочная) и др.

Все эти осложнения требуют срочного малого хирургического или оперативного вмешательства.

Течение псевдокист и вероятность развития осложнений зависят от скорости наполнения и резорбции содержимого, а также от объема дренирования псевдокисты. Эти факторы, в свою очередь, определяются течением основного заболевания (панкреатита), объемом секреции ПЖ больного, особенностями крово- и лимфообращения области кисты, связью ее полости с протоковой системой.

Острые псевдокисты в 40–60% случаев подвергаются резорбции, причем большинство из них резорбируются в первые 4–6 недель заболевания. В настоящее время доказано, что псевдокисты менее 5 см в диаметре, сохраняющиеся более 6 недель, редко имеют тенденцию к росту и крайне редко осложняются.

Тактика лечения псевдокисты зависит от того, в какой фазе развития она находится, связана ли ее полость с протоковой системой ПЖ. Кроме того, лечебная тактика базируется на современных представлениях о течении псевдокист. Следует также учитывать локализацию кисты (головка, тело или хвост ПЖ), патогенез ее развития (острая псевдокиста, как результат очагового панкреонекроза, или ретенционная киста, псевдокиста вследствие повреждения протока с экстравазацией содержимого). Для получения этой информации в комплекс обследования в современных клиниках включают ЭУС, КТ, ЭРХПГ, цистоскопию, цистографию, цитологическое исследование содержимого кисты.

В настоящее время применяют следующие методы лечения псевдокист и кист ПЖ.

Медикаментозный.

Современные малоинвазивные вмешательства:

наружное дренирование под сонографическим и КТ-контролем на различные сроки в зависимости от этиологии и объема кисты;

эндоскопическая декомпрессия (через фатеров сосок или эндоскопические цистогастротомия, цистодуо-

деностомия) с привлечением сонографии по показаниям.

«Большое» оперативное лечение.

В первом периоде развития псевдокисты любого размера, локализации иногда ограничиваются консервативной терапией, так как активные манипуляции с инфильтрированными тканями и некротическими массами, когда капсула еще не сформирована, могут привести к кровотечению; внутренние дренажи часто оказываются несостоятельными. В этот период показано раннее наружное дренирование чрескожным катетером под контролем УЗИ через безопасное «акустическое окно». Реже применяют оперативное наружное дренирование.

Чрескожная пункция с последующей катетеризацией полости псевдокисты является одним из эффективных средств лечения и в последующие периоды эволюции кисты.

Особенно целесообразно использовать наружное дренирование при кистах хвоста ПЖ, а также при кистах, не сообщающихся с протоками ПЖ. Катетер может находиться в полости кисты от нескольких недель до нескольких месяцев. Он позволяет проводить периодические промывания полости растворами антисептиков (1% раствор диоксида), новокаина, алкоголизацию псевдокисты, аспирацию ее содержимого, пломбирование полости кисты быстротвердеющими силиконовыми композициями.

Для уменьшения поступления секрета в полость псевдокисты и для лечения панкреатита во все фазы развития заболевания показана базисная диетическая и медикаментозная терапия, способствующая уменьшению объема продукции сока ПЖ. С этой целью диета ограничивается рамками стола № 5п по М.И. Певзнеру. Реже — при быстрорастущих кистах, при их осложнениях назначают голод, аспирацию желудочного содержимого с промыванием полости желудка щелочными растворами.

Медикаментозное лечение состоит в назначении препаратов, обеспечивающих «функциональный покой» ПЖ — блокаторов протонной помпы, H_2 -гистаминовых рецепторов, холинолитиков и т. д. Наиболее мощным средством подавления секреции ПЖ является Сандостатин. Его следует назначать при возникновении осложнений псевдокисты и при быстром увеличении их размеров, а также при наружных панкреатических свищах в дозе 50–100 мкг внутривенно или подкожно 2–3 раза в день до 20 дней. Повторяем, что медикаментозное лечение является базисным, то есть, показано при обнаружении любой псевдокисты. В ряде случаев консервативная терапия оказывается достаточной для резорбции псевдокисты, особенно связанных с вирусным протоком.

Выжидательная тактика проводится, как было указано выше, в первом периоде формирования псевдокисты. Эта же тактика и далее сохраняется в отношении бессимптомных псевдокист, диаметр которых не превышает 5 см. При таких псевдокистах не применяют активных методов лечения до тех пор, пока не появятся клинические проявления (боль, сдавление соседних органов), увеличение кисты или ее осложнения. При псевдокистах более 5 см в диаметре, а также при псевдокистах меньшего размера, но дающих явную клинику, во втором, третьем и четвертом периодах формирования применяют более активную лечебную тактику на фоне медикаментозного лечения.

Во втором и особенно третьем-четвертом периодах эволюции кисты показано внутреннее дренирование, которое производят как эндоскопически, так и оперативным путем. Эндоскопическое дренирование заключается в пункции стенки желудка или ДПК в области вдавления кистой с последующим введением в стому стента. Последний может находиться в анастомозе до 6–8 недель. Эндоскопическое внутреннее дренирование применяют при кистах голов-

ки и тела ПЖ, оно более эффективно при ретенционных кистах вирсунгова протока, при псевдокистах вследствие повреждения протока ПЖ с экстравазацией секрета в паренхиму у больных обструктивным ХП, при псевдокистах вследствие очагового панкреонекроза. Осложнениями эндоскопического внутреннего дренирования являются кровотечение, несостоятельность анастомоза с развитием перитонита. При цистогastro-, дуодено- и еюностомах, наложенных как эндоскопически, так и оперативным путем, возможно инфицирование содержимого псевдокисты вследствие поступления в её полость химуса. Раздражение слизистой пищеварительного канала приводит к развитию пептических язв, желудочно-кишечным кровотечениям. После спадения кисты нередко происходит рубцевание сосустья, что способствует рецидивированию процесса.

При псевдокистах и кистах, связанных с повреждением главного протока ПЖ, может быть произведено эндоскопическое дренирование через фатеров сосок после предварительной папиллосфинктеротомии с проведением катетера через место разрыва протока в полость псевдокисты. Однако эндопротез-дренаж в вирсунговом протоке на длительный срок оставлять нельзя, так как он нарушает отток секрета из боковых протоков.

Показаниями к лапаротомии с оперативным лечением являются кисты размером более 6–7 см. Операции целесообразны при быстро увеличивающихся в размерах, многокамерных, эхинококковых, длительно существующих (например, врожденных) кистах, а также в тех случаях, когда в полости кисты содержится много детрита (он нарушает проходимость катетера при чрескожном и эндоскопическом дренировании). Показаниями к операции являются также осложнения кист и псевдокист (кровотечение, перфорация, нагноение, сдавление соседних органов и др.), неэффективность других вариантов лечения, неоднократ-

ные рецидивы после чрескожного и эндоскопического дренирования.

Для лечения кист и псевдокист ПЖ применяют следующие типы операций:

наружное дренирование кисты — наружное дренирование с тампонадой по А.А. Вишневному, марсупиализация (вскрытие и вшивание кисты в рану передней брюшной стенки) и др.;

внутреннее дренирование кисты — цистогастроанастомоз, цистодуоденоанастомоз, цистоеюноанастомоз;

неполное удаление кисты — вскрытие и ушивание полости кисты, цистостомия с частичной резекцией и ушиванием оставшейся стенки кисты, «мостовидная» резекция по А.В. Мельникову и др.;

полное удаление кисты — цистэктомия, резекция части ПЖ с кистой.

Послеоперационная летальность составляет около 5%, рецидивы после различных видов операций — 10–30%. Осложнения — кровотечение, несостоятельность анастомозов, образование наружных панкреатических свищей. Летальность и вероятность осложнений зависят от правильности лечебной тактики в каждом конкретном случае и возрастают при использовании травматических инвазивных методов.

9. ВРОЖДЕННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Аномалии развития ПЖ встречаются редко. Они могут быть изолированной аномалией или входить в состав сложных дефектов развития. Выделяют следующие виды аномалий ПЖ: аномалии количества, расположения и хода панкреатических протоков; аномалии, обусловленные ненормальным расположением части элементов ПЖ отдельно от ее главной массы; изменения нормальной анатомической формы ПЖ; изменения топографии ПЖ в отношении других органов, обычно ДПК.

Pancreas divisum. Обычно диагноз *pancreas divisum* ставится по результатам ЭРХПГ. Аномалия заключается в том, что главный панкреатический проток тонкий и/или короткий, а основную роль по дренажу панкреатического секрета выполняет дополнительный санториниев проток. Этот проток также в силу своего небольшого диаметра и длины не в состоянии вместить весь секрет ПЖ, что приводит к внутрипротоковой гипертензии и ХП. Выделяют полную *pancreas divisum*, когда главный и добавочный панкреатический протоки между собой не сообщаются, и неполную *pancreas divisum*, когда протоки связаны между собой. *Pancreas divisum* — частая аномалия. Она имеет место у 5–10% населения различных стран. При наличии *pancreas divisum* риск развития ХП резко повышен, но все же аномалия является предрасполагающим, а не этиологическим фактором ХП. Если человек, имеющий *pancreas divisum*, злоупотребляет алкоголем, то ХП развивается почти обязательно.

Лечение эндоскопическое — проводят сфинктеротомию малого, реже большого дуоденального сосочка, стентирование протоков. Реже больных оперируют — проводят продольную панкреатоеюностомию или другие оперативные методы декомпрессии. Часть больных с непрерывно рецидивирующим ХП имеют pancreas divisum. Именно наличие аномалии не дает возможность достигнуть полной ремиссии. Больным с часто рецидивирующим ХП необходимо проводить ЭРХПГ для выявления pancreas divisum.

Кольцевидная ПЖ — pancreas annulare. ПЖ при этом в виде кольца, воротника охватывает средний или нижний отделы ДПК. В 30% случаев эта аномалия сочетается с пороками развития других органов. Течение кольцевидной ПЖ зависит от выраженности сдавления ДПК. При существенном сужении ее просвета уже у новорожденного имеют место явления высокой кишечной непроходимости. При менее выраженном сужении ДПК клинические проявления развиваются позже или даже вообще отсутствуют. Эти проявления связаны с нарушением пассажа по ДПК и застоем содержимого в желудке. С этим связаны рвота, отрыжка «тухлым», тяжесть в эпигастрии, явления хронической или рецидивирующей высокой кишечной непроходимости. Вероятность развития и выраженность этих явлений значительно возрастают при развитии панкреатита или опухоли кольцевидной ПЖ. У больных с кольцевидной ПЖ высок риск развития ХП, т. к. аномалия сопровождается особенностями протоковой системы с затруднением оттока панкреатического секрета. У одной трети больных обнаруживают язву желудка или ДПК с соответствующими им клиническими проявлениями. Редко имеют место механическая желтуха и холангит при сдавлении общего желчного протока. Наличие кольцевидной ПЖ может быть заподозрено при рентгенологическом исследовании желудка и ДПК со взвесью сульфата бария, особенно в условиях

медикаментозной гипотонии. При этом определяется ограниченное циркуляторное сужение с ровными контурами в нисходящем отделе ДПК на протяжении 2–3 см. Над сужением определяется расширение ДПК, желудка. Рельеф ДПК не нарушен. При эндоскопии также обнаруживают сужение участка ДПК без изменений рельефа слизистой. Диагноз подтверждают УЗИ, КТ, но наиболее информативной является ЭРХПГ, при которой визуализируются добавочный проток или ветви вирсунгова протока, идущие вокруг ДПК.

Лечение оперативное, но рассечение кольца ПЖ опасно из-за большой вероятности образования свищей. Поэтому накладывают обходные анастомозы — гастроеюностомы, дуоденоеюностомы.

Добавочная (аберрантная) ПЖ — (хористома) — *pancreas aberrans, heterotopia pancreatis*. Это самый частый порок ПЖ, который заключается в том, что образования из нормальной панкреатической ткани обнаруживаются в других органах (пищеварительной или других систем) без связи с основной ПЖ. Размер таких образований колеблется от 0,5 до 6 см, они расположены чаще под слизистой других органов, реже — в мышечном слое, под серозной оболочкой или «прорастают» стенку желудка или кишечника. Участки гетерогенной ПЖ часто имеют свой проток. Эти образования локализуются обычно в стенке желудка или ДПК, реже (по мере убывания) в стенке тощей кишки, дивертикуле Меккеля, подвздошной кишке, в печени, желчном пузыре, желчных протоках, в брыжейке, толстой кишке, селезенке, средостении. Клиника зависит от локализации, размера образования и от того, препятствует ли оно пассажу содержимого пищеварительного канала. Так, расположение гетеротропной ткани ПЖ в привратнике может привести к развитию явлений пилоростеноза. Локализация образования в дивертикулах приводит к диверти-

кулитам, кишечной непроходимости. Участки аберрантной ПЖ могут воспаляться, изъязвляться, некротизироваться, малигнизироваться с последующей перфорацией, кровотечением и т. д. То есть, клиника крайне неспецифична и разнообразна. При нормальном пассаже содержимого желудка и кишки, а также при отсутствии осложнений аберрантная ПЖ может клинически не проявляться.

При расположении аберрантной ПЖ в желудке или ДПК диагноз не представляет трудностей. Рентгенологически определяется округлый дефект наполнения с маленьким скоплением контраста в центре (устье выводного протока). При эндоскопии обнаруживают узел желтоватого цвета с вдавлением в центре. Окончательный диагноз ставится после гистологического исследования биоптата.

Лечение оперативное даже при отсутствии клинических проявлений, так как аберрантная ПЖ часто подвергается малигнизации.

Крайне редко определяется *гипоплазия ПЖ*, вплоть до ее отсутствия — *pancreas minus*. Обычно эта аномалия является одним из проявлений сложных дефектов развития, например, синдромов Швахмана, Кларка-Хэдвилда и др.

Синдром Швахмана — гипоплазия экзокринной части ПЖ (редко и островков Лангерганса) с липоматозом органа, гипоплазия костного мозга (панцитопения), жировой гепатоз печени, фиброэластоз миокарда, гипофизарная хондродистрофия, задержка роста, физического развития при нормальном умственном развитии, дизостоз метафизов трубчатых костей, экзема. Синдром может сочетаться с болезнью Гиршпрунга. Часто присоединяются инфекции дыхательных путей, оппортунистические инфекции как результат иммунодефицита. Клинически доминирует тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ (поносы, стеаторея и т. д.). Обычно больные не доживают до 10 лет, хотя редко описывают постепенное снижение тяжести со-

стояния пациентов и даже исчезновение проявлений внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Синдром Кларка-Хэвилда — панкреатический инфантилизм, характеризующийся атрофией ПЖ и гепатомегалией. Проявляется задержкой роста и развития, пониженным питанием, обильным жирным стулом.

Синдром Иогансона-Близарда — гипоплазия ПЖ с выраженной внешнесекреторной недостаточностью, аплазия крыльев носа, глухота, нанизм, отсутствие постоянных зубов, микросомия. Синдром часто сочетается с аноректальными аномалиями, аномалиями мочеполовой и сердечно-сосудистой систем. Особенностью является замещение ацинарных клеток жировой тканью при относительной сохранности инсулярного аппарата.

Врожденная сидеробластическая анемия с экзокринной недостаточностью ПЖ. При этом синдроме ацинарная ткань атрофирована, фиброзная — изменена. Резко снижена секреция панкреатических ферментов и бикарбонатов.

Уменьшение массы функционально активной паренхимы ПЖ может иметь место при ее врожденных кистах, особенно *при поликистозе*. Последний часто сочетается с поликистозом печени и почек и легко диагностируется при сонографии. Клинически заболевание проявляется более или менее выраженной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, редко может присоединяться и гипергликемия.

Заболевания ПЖ, обусловленные генетическими энзимными дефектами.

Синдром Андерсена связан с генетически детерминированным дефицитом амилаотрансглюкозидазы. Клинически схож с муковисцидозом, но протекает тяжелее, дети обычно умирают до возраста 6 лет. Характерны увеличенный живот после рождения, гепатомегалия, жирный кал, прогрессирующая атрофия ПЖ, коклюшеподобные бронхо-

пневмонии, бронхиты, бронхоэктазы, отставание в физическом развитии, гиповитаминозы, анемия, эозинофилия, глюкозурия, генерализованная водянка.

Врожденный дефицит амилазы проявляется диареей после приема в пищу продуктов, содержащих крахмал. Характерны дефицит массы тела, гиповитаминозы, дисбиоз кишечника. Активность амилазы снижена в крови, моче, в ДПК при СПЗТ. Активность липазы и трипсина в пределах нормы. При исключении продуктов, содержащих крахмал и адекватной заместительной терапии состояние больных остается удовлетворительным.

Врожденный дефицит липазы и колипазы проявляется обильными испражнениями желтого или оранжевого цвета с выраженной стеатореей. СПЗТ указывает на резкое снижение активности липазы при сохранении нормальных дебитов амилазы и трипсина. Эффективна заместительная терапия препаратами с большим содержанием липазы (Креон).

Врожденный дефицит трипсиногена протекает с креатореей, гипопроteinемией, анемией, нейтропенией, ретикулезом. Результаты СПЗТ обнаруживают снижение или отсутствие трипсина в ДПК. Возможно сочетание с дефицитом энтерокиназы.

Макроамилаземия — состояние, которое возникает вследствие присутствия в кровотоке активных в ферментном отношении макромолекулярных комплексов, включающих амилазу и, как правило, иммуноглобулины или полисахариды; эти комплексы вследствие большого размера плохо фильтруются почками и задерживаются в кровотоке. Это подтверждается высокой активностью амилазы крови и низкой активностью этого фермента в моче

Формы (степени) макроамилаземии:

тип I — классическая форма, которая была описана первой. Характеризуется устойчивой гиперамилаземией,

сниженным уровнем амилазы в моче и относительно высокой концентрацией макроамилазного комплекса (т.е. комплекса амилазы с белком) в сыворотке;

тип 2 — также характеризуется гиперамилаземией, но концентрация амилазы в моче может быть снижена незначительно, а соотношение макроамилазы (МА) и обычной амилазы в сыворотке крови гораздо меньше, чем при гиперамилаземии 1-го типа;

тип 3 — характеризуется нормальной активностью амилазы в сыворотке, нормальными показателями содержания амилазы в моче, а также обычно низким соотношением МА к обычной амилазе в сыворотке.

Макроамилаземия может быть как генетически обусловленной особенностью, так и приобретенным состоянием вследствие различных воспалительных, бактериальных заболеваний, а также результатом приема некоторых медикаментов (кортикостероидов, фуросемида, салицилатов, тетрациклина и др.).

Диагноз ставят при повышении показателей амилазы крови при снижении или нормальной активности фермента в моче. Соотношение клиренсов амилазы и креатинина менее 1%. Макроамилаземию подтверждают также с помощью хроматографии сыворотки крови и некоторых других методов (ультрацентрифугирования, электрофореза, изоэлектрического фокусирования, осаждения полиэтиленгликолем, оценки тепловой чувствительности амилазы, иммунологических методов).

Клиническое значение макроамилаземии состоит в том, что больным необоснованно ставят диагноз панкреатита и подвергают их различным ненужным диагностическим и лечебным процедурам. В то же время макроамилаземия не имеет клинических проявлений и не требует лечения. В связи с отсутствием необходимости в лечении, его разработка не проводится. В случаях приобретенной макроа-

милаземии она может быть транзиторной, т. е. исчезать без видимой причины.

Муковисцидоз (синдром Ландштейна-Фанкони-Андерсена) — генетически детерминированное аутосомно-рецессивное заболевание. В основе его — различные мутации CFTR. В норме в результате фосфорилирования и присоединения к нуклеотидсвязывающим субъединицам CFTR двух молекул АТФ белок меняет свою конформацию, открывая Cl^- -каналы клетки. CFTR локализуется преимущественно в апикальных мембранах эпителиоцитов интралобулярных протоков экзокринных желез и в результате своей активации обеспечивает цАМФ-зависимый транспорт ионов Cl^- из клетки в просвет протоков. Вслед за транспортом ионов Cl^- в просвет канальцев осуществляется пассивная диффузия катионов Na^+ и воды, активный транспорт ионов Na^+ с помощью Na^+/K^+ -АТФазы, а также обмен анионов Cl^- на катионы гидрокарбоната, что приводит к гидратации и защелачиванию первичного секрета экзокринных желез. Кроме того, CFTR регулирует активацию Na^+ -каналов, трансмембранный транспорт АТФ, построение цитоплазматической мембраны, эндо- и экзоцитоз, адгезию бактериальных клеток на клеточных мембранах, влияет на регуляцию функции гликозилтрансфераз внутриклеточных везикул, а также на апоптоз.

При мутации CFTR на клеточном уровне происходят недостаточная гидратация и защелачивание первичного секрета экзокринных желез, он меняет свои физико-химические свойства. Секрет становится вязким и густым, в нем увеличивается концентрация гликопротеинов, затрудняется его движение по протокам, которые обтурируются белковыми пробками, формируются расширения протоков над этими пробками. В ПЖ это приводит к тому, что, как правило, еще до рождения ребенка ее протоки оказываются

ся заблокированными, ферменты не достигают ДПК, происходит их аутоактивация в ткани ПЖ с ее аутолизом.

При муковисцидозе поражаются органы дыхания (бронхиты, бронхоэктазы, пневмонии, ателектазы, абсцессы легких), придаточные пазухи (риниты, синуситы, полипоз придаточных пазух), слезные и слюнные железы. У 75–80% больных муковисцидозом поражаются органы пищеварения. Более, чем у 3/4 больных муковисцидозом страдает ПЖ. Панкреатические протоки закупориваются вязким секретом, который скапливается в ацинусах. Последние расширяются с образованием мелких кист, дегенеративно изменяются, атрофируются, подвергаются фиброзу и жировому перерождению. Отсюда второе название муковисцидоза ПЖ — кистозный фиброз. Клинически этому процессу соответствует прогрессирующая внешне-секреторная недостаточность ПЖ.

При легком течении заболевания (у 10–15% больных) функция ПЖ снижается несущественно. Клинически у таких больных муковисцидоз проявляется ХП, атаки которого развиваются при очередном затруднении оттока секрета из-за закупорки протоков различного калибра.

Для муковисцидоза характерны и другие поражения органов пищеварения: кишечные (мекониальный илеус, синдром дистальной интестинальной обструкции, выпадение прямой кишки), хроническая патология печени с клиническими или гистологическими признаками билиарного цирроза. Развиваются нарушения питания: белково-энергетическая недостаточность, гипопротеинемия с отеками, вторичный дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К). У 30–76% больных муковисцидозом диагностируют гастроэзофагеальный рефлюкс.

Возможен синдром потери соли: острая солевая потеря с коллапсом, хронический метаболический алкалоз. Кроме того, формируется урогенитальная патология. Так, у мужчин

диагностируют обструктивную азооспермию, как следствие двустороннего отсутствия семявыносящих каналов. В связи с нарушением функции потовых желез у некоторых больных на коже образуются кристаллы соли. В условиях жаркого климата или при гипертермии чрезмерная потеря соли через кожу приводит к электролитным расстройствам, метаболическому алкалозу и повышению риска теплового удара.

Знание клиники, диагностика и лечение кистозного фиброза ПЖ становятся все более актуальными для гастроэнтерологов, так как средняя продолжительность жизни больных, по данным ВОЗ, составляет 31–34 года. В России в 2000 г. средняя продолжительность жизни больных муковисцидозом составила 25,2 года, а доля взрослых больных — 26,4%. Если в 50-х гг. прошлого столетия более 60% больных муковисцидозом умирали в возрасте до 1 года, то в настоящее время более 32% наблюдаемых в США больных — старше 18 лет, а в 2005 г. — 54%, среди них более 80% — старше 60 лет. Ранее же муковисцидозом занимались почти исключительно педиатры.

Клиника муковисцидоза складывается из общих проявлений (отставание в физическом развитии, бесплодие), поражения органов дыхания и пищеварения. Кистозный фиброз ПЖ проявляется типичным «панкреатическим стулом» (обильный, жирный, зловонный, клейкий, с остатками непереваренной пищи). В легких случаях такой стул появляется только после приема жирной пищи или в связи с интеркуррентными инфекциями.

В связи с выраженной малдигестией развиваются энергетический дефицит, низкая масса тела, нарушается усвоение жирорастворимых витаминов, эссенциальных жирных кислот, минеральных веществ, микроэлементов. Проявлениями этих процессов являются сухость и шелушение кожи, «куриная слепота», рахит, нарушение осанки и боли в спине (остеопатия). В подростковом возрасте и у взрос-

лых вследствие гиповитаминоза Е развиваются офтальмоплегия, мышечная дистрофия, дегенерация спинного мозга. Проявлением дефицита витамина К при муковисцидозе может быть геморрагический синдром. При нарушении усвоения железа наблюдается железодефицитная анемия. Сахарный диабет развивается реже, чем внешнесекреторная недостаточность ПЖ.

Клинические проявления, требующие дифференциальной диагностики для исключения муковисцидоза:

В грудном возрасте:

Рецидивирующие или хронические респираторные симптомы, такие как кашель или одышка

Рецидивирующая или хроническая пневмония

Отставание в физическом развитии

Неоформленный, обильный, маслянистый и зловонный стул

Хроническая диарея

Выпадение прямой кишки

Затяжная неонатальная желтуха

Солёный вкус кожи

Тепловой удар или дегидратация при жаркой погоде

Хроническая гипoeлектролитемия

Данные семейного анамнеза о смерти детей на первом году жизни или наличие сибсов со сходными клиническими проявлениями

Гипопротеинемия/отеки

У детей дошкольного возраста:

Стойкий кашель с или без гнойной мокроты

Диагностически неясная рецидивирующая или хроническая одышка

Отставание в весе и росте

Выпадение прямой кишки

Инвагинация

Хроническая диарея

Симптом «барабанных палочек»
Кристаллы соли на коже
Гипотоническая дегидратации
Гипоэлектролитемия и метаболический алкалоз
Гепатомегалия или диагностически неясное нарушение функции печени

У детей школьного возраста:

Хронические респираторные симптомы неясной этиологии
Pseudomonas aeruginosa в мокроте
Хронический синусит
Назальный полипоз
Бронхоэктазы
Симптом «барабанных палочек»
Хроническая диарея
Синдром дистальной интестинальной обструкции
Панкреатит
Выпадение прямой кишки
Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами
Гепатомегалия

У подростков и взрослых

Заболевание печени неясной этиологии
Гнойное заболевание легких неясной этиологии
Симптом «барабанных палочек»
Панкреатит
Синдром дистальной интестинальной обструкции
Сахарный диабет в сочетании с респираторными симптомами
Признаки цирроза печени и портальной гипертензии
Отставание в росте
Задержка полового развития
Стерильность с азооспермией у лиц мужского пола
Снижение фертильности у лиц женского пола

Важнейшим методом *диагностики* муковисцидоза является определение содержания натрия и хлоридов в поте («потовая» проба). Патогномичным является повышение их концентрации: натрия выше 70 ммоль/л и хлоридов выше 55–60 ммоль/л. В связи с неспецифичностью потовой пробы (может быть положительна при СПИДе, недостаточности функции надпочечников, псевдогипоальдостеронизме, адреногенитальном синдроме, синдроме Дауна, атопическом дерматите, гипотиреозе, гипопаратиреозе, целиакии, ХП и др.) в практику входят более чувствительные и специфичные тесты, в частности измерение величины разности назальных потенциалов. Характерны гипертриглицеридемия и гиперхолестеринемия. При изучении внешнесекреторной функции ПЖ зондовыми и беззондовыми методами определяется ее снижение, выраженное в разной степени в зависимости от тяжести заболевания. Снижение экзокринной функции ПЖ может достигать уровня «панкреатической ахилии», то есть отсутствия трипсина, липазы, амилазы в панкреатическом соке. У 13% больных в возрасте свыше 25 лет развивается сахарный диабет. Нарушение толерантности к глюкозе имеет место еще чаще.

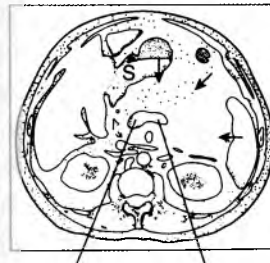
При сонографическом исследовании выявляют уплотнение, кистозное перерождение, атрофию или увеличение ПЖ. В кистах — эхонегативное содержимое. Определенное диагностическое значение имеют ирригоскопия (рис. 39), КТ (рис. 40).

Международные диагностические критерии муковисцидоза включают в настоящее время два блока: 1) один из характерных клинических симптомов, или случай муковисцидоза в семье, или положительный результат неонатального скрининга по иммунореактивному трипсину; 2) повышенная концентрация хлоридов пота (> 60 ммоль/л), или две идентифицированные мутации, или значение разности назальных потенциалов в пределах от -40 до -90 mV.

Рис. 39. Ирригоскопия. Мекониальный илеус (синдром дистальной интестинальной обструкции). Определяется резкое сужение просвета толстой кишки из-за наличия в кишке вязкого мекония. Выше места сужения видны раздутые газом петли тонкой кишки (по A. Forbes et al., 2005)



Рис. 40. КТ. Определяется замещение ПЖ жировой тканью (показано стрелками на схеме). Нормальная ткань ПЖ не визуализируется. Определяется давление извне на заднюю стенку желудка жировой тканью, которая заместила ПЖ. S — желудок (по A. Forbes et al., 2005)



Слияние портальной и селезеночной вен V. lienalis

Диагноз считается достоверным, если присутствует хотя бы по одному критерию из каждого блока.

Диагностика и лечение муковисцидоза должно проводиться в специальных центрах, которые должны иметь специальный штат и условия для обеспечения полномасштабной помощи больным, в том числе при развитии осложнений.

В лечении кистозного фиброза ПЖ важнейшее место занимает диетотерапия. Калораж пищи должен составлять 130–150% по сравнению с обычным. Это достигается увеличением частоты приемов пищи до 5–6 раз в сутки. В случаях тяжелой мальдигестии прибегают к парентеральному и энтеральному зондовому питанию (через назогастральный зонд, гастро- или еюностому). Необходимо дополнительно подсаливать пищу, потреблять до 2 л жидкости в сутки. Ранее основным принципом диеты было ограничение жира с компенсацией энергообеспечения за счет увеличения приема белка и легкоусвояемых углеводов. В настоящее время, напротив, рекомендуют повышать содержание в пище жиров растительного происхождения с компенсированием большими дозами ФП, так как доказано, что при последнем варианте диеты создаются лучшие условия для энергообеспечения и всасывания пищевых ингредиентов у больных муковисцидозом. Рекомендуют также специальные высококалорийные лечебные смеси и специальные продукты питания (на основе цельных белков молока, гидролизатов белка, полимеры глюкозы, полимеры глюкозы и жиров, жировые эмульсии, молочные коктейли, насыщенные фруктовые соки, напитки из глюкозы, триглицериды со средней длиной волны, которые всасываются без дополнительного расщепления и др.). Диетологические рекомендации для больных муковисцидозом представлены в табл. 16.

Таблица 16

**Диетологические рекомендации
по ведению больных муковисцидозом
в зависимости от их физического статуса**

<i>Возраст</i>	<i>< 2 лет</i>	<i>2–18 лет</i>	<i>> 18 лет</i>
Нормальное состояние питания — профилактическое консультирование	МРИ=90–110%	МРИ=90–110%	ИМТ* = 18,5–25 кг/м ² или отсутствие потери массы за короткое время
После пересмотра режима питания рассмотреть необходимость введения специальных смесей	Любое снижение темпов увеличения массы тела	МРИ = 85–89% или потеря массы тела в последние 4–6 месяцев наблюдения или отсутствие его нарастания через 6 месяцев наблюдения	ИМТ* < 18,5 кг/м ² или снижение массы тела на 5% за последние 2 месяца наблюдения
Агрессивное питание: через гастростому и назогастральный зонд; парентеральное питание	Невозможность улучшить нутритивный статус на фоне применения дополнительного энтерального питания	МРИ < 85% или падение массы тела ниже 2 перцентилей на фоне применения дополнительного энтерального питания	ИМТ* < 18,5 кг/м ² или снижение массы тела > 5% за короткий период (< 2 месяцев)

Примечания: ИМТ — индекс массы тела (отношение фактической массы тела к квадрату фактического роста; идеально применим у взрослых от 25 до 65 лет, может применяться в педиатрии, но не в неонатологии).

МРИ — массо-ростовой индекс (отношение фактической массы тела к идеальной по полу и возрасту).

Дополнительное питание рекомендуется детям с МРИ меньше 90% и взрослым с ИМТ меньше 18,5 кг/м².

Основой медикаментозной терапии кистозного фиброза ПЖ является заместительная ферментная терапия. При муковисцидозе используют только современные минимикросферические ФП, в частности, Креон, как «золотой стандарт» заместительной ферментной терапии. Важно, что Креон не имеет в своей оболочке эудрагита, который способствует развитию фиброзирующей колопатии. Поэтому в некоторых странах, например в Великобритании, назначение этих средств у детей до 15 лет запрещено, т. к. осложнение чаще имеет место в детском возрасте. Суточная доза Креона зависит от выраженности панкреатической недостаточности и составляет до 36 капсул Креона 25000 в сутки (табл. 17).

Таблица 17

**Рекомендации по подбору доз (Ед FIP липазы)
минимикросферических ФП
для больных муковисцидозом
(по J. M. Littlewood, 2000)**

<i>Дети грудного возраста</i>	<i>Дети старше 1 года</i>
Около 2500–3300 Ед. на 120 мл молока (молочной смеси), что примерно равно 400–800 Ед. липазы на г жира в питании	2000–6000 Ед./кг/сут Равноценно 500–4000 Ед. липазы на г жира в съеданной пище
	500–1000 Ед./кг на основной прием пищи
	250–500 Ед./кг на дополнительный прием пищи
Дозы выше 3000 Ед./кг на прием пищи или 10 000 Ед./кг в сутки говорят о необходимости дополнительного обследования пищеварительного тракта у больного муковисцидозом	
Дозы выше 6000 Ед./кг на прием пищи или 18 000–20 000 Ед./кг в сутки угрожаемы по развитию крайне редкого, но грозного осложнения — стриктуры толстого кишечника	

Показана муколитическая терапия (ацетилцистеин, стимуляторы выработки легочного сурфактанта — дорназальфа, которая выпускается в виде препарата Пульмозим).

Разработаны специальные рекомендации по антибиотикотерапии при муковисцидозе.

При белково-энергетической недостаточности показаны жирорастворимые витамины, препараты железа, белковые заменители.

При холестазах, циррозе печени наиболее эффективен Урсофальк.

При наличии гастроэзофагеального рефлюкса проводят обычную терапию ГЭРБ (ингибиторы протонной помпы, прокинетики).

Для лечения синдрома дистальной интестинальной обструкции (эквивалент термина «мекониальный илеус») также разработаны специальные рекомендации (табл. 18).

Таблица 18

**Рекомендации по лечению
синдрома дистальной интестинальной обструкции
у больных муковисцидозом**

(Стандарты терапии больных муковисцидозом:
Европейский Консенсус)

Нетяжелое состояние	
Лактулоза (Дюфалак)	до 1 года — 2,5 мл 1–5 лет — 5 мл 6–12 лет — 10 мл 2 раза в день
N-ацетилцистеин	200–600 мг 3 раза в день
Тяжелое состояние	
<i>Лечение только в условиях стационара под хирургическим наблюдением</i>	
<i>I. Высокоосмолярные растворы</i>	
1. Гастрографин	100 мл в клизме 3 раза в день
2. N-ацетилцистеин	20–50 мл 20% раствора + 50 мл 0,9% Sol. NaCl в клизме 2 раза в день
<i>II. Регидратационная терапия</i>	

Новые методы лечения муковисцидоза связаны с внедрением противовоспалительной терапии (глюкокорти-

коидов, нестероидных противовоспалительных средств), длительным приемом малых доз макролидов, фармакологическим моделированием ионного транспорта (Амилорид, уридинтрифосфат, аденозинтрифосфат), восстановлением функции белка CFTR (Фенилбутират, Милринон, Циклопентилксантин, Генестин).

В перспективе лечения муковисцидоза — методы генной инженерии.

10. СИНДРОМ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ (МАЛЬНУТРИЦИИ) ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В отличие от первичной недостаточности питания, обусловленной неадекватным потреблением питательных веществ, мальнутриция при ХП и других заболеваниях ПЖ (муковисцидозе, раке, крупных кистах ПЖ, синдроме Швахмана и т. д.) связана с нарушением ассимиляции нутриентов. Синдром недостаточности питания подразумевает широкий спектр трофологических нарушений, развивающихся вследствие белковой, витаминной недостаточности, изменений жирового, углеводного, минерального обменов. Клинические проявления в связи с этим также разнообразны: прогрессирующая потеря массы тела, астенический синдром, снижение профессиональной работоспособности, морфофункциональные изменения в органах пищеварения (атрофия слизистых, нарушение состава кишечной флоры и др.), циркуляторная лабильность, иммунодефициты, полигиповитаминозы, синдром эндокринной недостаточности, многочисленные нарушения структуры и функции практически всех органов и систем.

Следует иметь в виду, что в формировании симптомов мальнутриции при заболеваниях ПЖ участвует не только сама железа, но и сопутствующая патология других органов пищеварения, которая может предшествовать поражению ПЖ, развиваться параллельно или быть его следствием. В частности, это — органические и функциональные заболевания билиарной системы, гастриты, дуодениты,

пептические язвы, гепатиты и циррозы печени, нарушения состава кишечной флоры, абдоминальный ишемический синдром. В этих случаях речь идет о том, что кроме первичной панкреатической недостаточности, когда имеет место абсолютное снижение продукции ферментов ПЖ (уменьшение объема функционально активной паренхимы), развивается и вторичная панкреатическая недостаточность. Например, при гепатогенной и билиогенной вторичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ нарушается переваривание жиров панкреатической липазой при их недостаточном эмульгировании в случае дефицита желчных кислот в дуоденальном просвете.

Гастрогенная вторичная панкреатическая недостаточность формируется при кислотозависимых заболеваниях. При этой патологии закисляется просвет ДПК, и pH оказывается ниже уровня, необходимого для реализации активности ферментов ПЖ. При снижении желудочной секреции, напротив, уменьшается секретиновая стимуляция ПЖ и ее внешняя секреция. Атрофия и воспалительно-дистрофические изменения слизистой ДПК могут быть причиной недостаточной активации панкреатических протеаз энтерокиназой. При изменениях дуоденальной слизистой уменьшается продукция секретина и холецистокин-панкреозимина, что также приводит к снижению внешней секреции ПЖ (дуоденогенная панкреатическая недостаточность).

Энтерогенная недостаточность ПЖ формируется при синдроме избыточного бактериального роста. Попадание в толстую кишку остатков недостаточно переваренной пищи (в связи с дефицитом панкреатических ферментов) способствует развитию гниения и брожения, стимулирует пролиферацию в ней бактериальной флоры, за счет которой происходит расщепление нутриентов. Результатом является дисбиоз толстой кишки с возможным последую-

щим ретроградным проникновением бактерий в тонкую кишку через баугиниеву заслонку (в норме тонкая кишка содержит незначительное количество микроорганизмов). Формированию цеко-илеального рефлюкса способствует повышение давления в полости толстой кишки из-за скопления в ней газов — продуктов расщепления недостаточно гидролизованных нутриентов. Синдром избыточного бактериального роста наблюдается и при снижении желудочной секреции (у больных с атрофическими гастритами, перенесших резекцию желудка). Продукты бактериального расщепления недостаточно гидролизованных нутриентов (индол, скатол, фенол, крезол, сероводород, углекислый газ, водород, аммиак и т. д.) и эндотоксины бактерий усиливают перистальтику тонкой и толстой кишки, что приводит к ускорению пассажа химуса, уменьшению времени контакта панкреатических ферментов с нутриентами в сфере полостного и мембранного пищеварения. В результате переваривание еще более ухудшается. Это и есть основные механизмы энтерогенной панкреатической недостаточности.

Эндотоксины бактерий, особенно липополисахарид кишечной палочки, всасываясь в кровь, вызывают явления интоксикации и усугубляют воспалительно-деструктивные изменения паренхимы ПЖ, способствуют формированию неалкогольного стеатогепатита. Продукты бактериального расщепления компонентов химуса вызывают органические изменения слизистой кишки (дистрофия, воспаление). Это, в свою очередь, приводит к ухудшению всасывания продуктов гидролиза нутриентов. Следовательно, формируется мальабсорбция. Этому способствуют также образующиеся в большом количестве при синдроме избыточного бактериального роста и обсеменении тонкой кишки деконъюгированные желчные кислоты. Они также повреждают слизистую кишки.

Нарушения состава кишечной флоры могут участвовать в усугублении мальнутриции ещё одним путём — через снижение синтеза витаминов. Так, эшерихии, бифидо- и эубактерии участвуют в синтезе и всасывании витаминов К, группы В, фолиевой и никотиновой кислот. Лидером в отношении способности синтезировать витамины является кишечная палочка, которая участвует в продукции 9 витаминов: тиамина, рибофлавина, никотиновой и пантотеновой кислот, пиридоксина, биотина, фолиевой кислоты, цианкобаламина и витамина К. Бифидобактерии синтезируют аскорбиновую кислоту. Бифидо- и лактобактерии имеют антирахитические свойства, так как способствуют всасыванию кальция и витамина D. Кислая среда в полости толстой кишки, характерная для нормального состава кишечной флоры, способствует усвоению железа. Микрофлора кишечника участвует в поддержании нормального иммунитета. Так, бифидо- и лактобактерии стимулируют лимфоидный аппарат кишки, синтез иммуноглобулинов, интерферона, поддерживают активность лизоцима. В связи с этим развитие кишечного дисбиоза и синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике способствует прогрессированию мальнутриции. Все вышеописанные процессы, включающие развитие мальабсорбции при панкреатической недостаточности, синдрома избыточного бактериального роста, интоксикации, объединяются понятием «энтеропанкреатический синдром» (рис. 41).

При абдоминальном ишемическом синдроме к первичной панкреатической недостаточности присоединяется вторичная сосудистая. Так, при атеросклерозе брюшной аорты и ее непарных ветвей прогрессирует хроническая ишемия ПЖ, которая сопровождается замещением фиброзной тканью ацинусов и, соответственно, снижением внешней секреции органа.

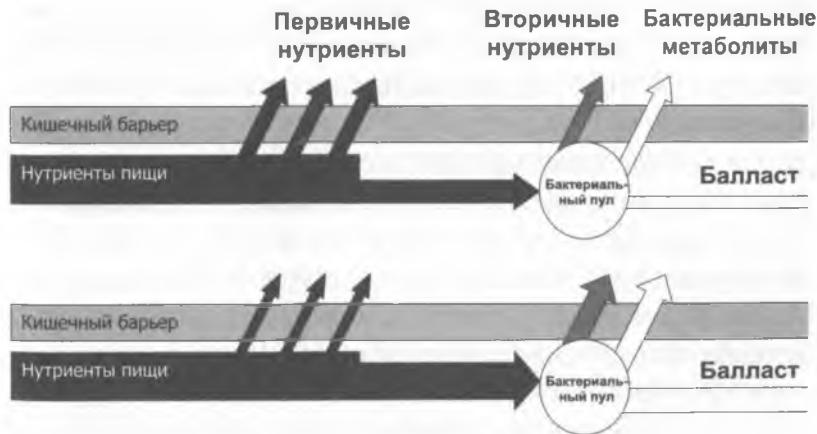
Панкреатическая недостаточность и связанная с ней мальнутриция могут быть достаточно тяжёлыми не только

при собственно патологии ПЖ, но и при вторичной панкреатической недостаточности. Например, для больных с гастрогенной недостаточностью ПЖ, перенесших резекцию желудка, характерно снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) до уровня остеопении, что свидетельствует о формировании у них вторичного остеопороза.

Все же при ХП и других заболеваниях ПЖ мальнутриция обусловлена в основном мальдигестией и в меньшей мере — мальабсорбцией. Другие органы пищеварения не всегда при этом играют отрицательную роль. В частности, слюнные железы, желудок, тонкая кишка могут частично компенсировать снижение продукции ферментов ПЖ за счет усиления синтеза одноподобных ферментов (слюнной амилазы, кишечной липазы и т. д.).

Центральное место в разнообразных патогенетических и клинических проявлениях мальнутриции при патологии ПЖ, как правило, занимает белково-энергетическая

Рис. 41. Соотношения первичных нутриентов и бактериальных метаболитов при физиологических (а) и патологических (б) состояниях организма (нарушения переваривания и всасывания) (по Г. Ф. Коротко, 2005)



недостаточность (БЭН). Согласно МКБ-10 выделяют три формы этой недостаточности: алиментарный маразм, квашиоркор, смешанный вариант — маразм-квашиоркор. Маразм — состояние энергетического дефицита или сочетание этого дефицита с уменьшением периферических запасов белка. Квашиоркор — дефицит висцеральных белков. Считают, что маразм представляет собой адекватную адаптивную реакцию на стресс, т. е. на нарушение питания. Квашиоркор — исход недостаточной адаптивной функции, особенно адreno-кортикоидной системы. Маразм диагностируют в основном по антропометрическим показателям, а квашиоркор — по биохимическим показателям белкового обмена. Основные характеристики маразма и квашиоркора представлены в табл. 19. При смешанной форме БЭН имеет место и периферический, и висцеральный белковый дефицит, а также энергетический дефицит.

Причиной маразма при заболеваниях ПЖ и, в частности, при ХП чаще является ситофобия. В этих случаях при выраженном болевом синдроме, который усиливается после приема пищи, больные боятся ее принимать. Кроме того, маразм может развиваться при неправильных диетических рекомендациях больному, когда больные фактически голодают, исключая из своего рациона белки, калорийную пищу. В случаях, когда прием пищи, в т. ч. высококалорийных продуктов (особенно жиров), провоцирует усиление болевого синдрома, следует наблюдать за больным и стараться расширить его рацион при уменьшении интенсивности боли. Если же пациент длительное время находится на жесткой диете, то это, безусловно, способствует развитию маразма. Причиной квашиоркора обычно является собственно внешнесекреторная недостаточность ПЖ, т. е. синдром мальнутриции. Особенно часто квашиоркор развивается при алкогольных заболеваниях ПЖ — при алкогольном ХП, когда панкреатическая недостаточность

сочетается с нарушением элементарных диетических рекомендаций, редким приемом пищи. У таких пациентов квашиоркор может сочетаться с маразмом. Смешанная форма БЭН также развивается при выраженном снижении экзокринной функции ПЖ в отсутствие адекватной заместительной терапии Креоном, а также после резекции ПЖ.

В диагностике БЭН выделяют 4 этапа (И. В. Маев с соавт., 2005):

Изучение жалоб и анамнеза пациента — период времени, в течение которого произошло похудание; снизилась ли масса тела внезапно или незаметно для больного; на сколько снизилась масса тела; характер и особенности питания пациента до начала похудения; диетические привычки; состояние аппетита до снижения массы тела и в процессе её снижения; анамнез вредных привычек; предшествующие эпизоды снижения массы тела или невозможности набрать вес на фоне лечения.

Физикальное обследование. На этом этапе проводят антропометрические измерения. Предложен целый ряд антропометрических показателей для оценки состояния преимущественно соматического пула белков (белков скелетных мышц) и запасов жира. В этом отношении используют индекс массы тела — индекс Кетле (отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах; этот индекс широко используют для оценки степени недостаточности питания — табл. 20); измерение толщины кожной складки в области двуглавой мышцы, трёхглавой мышцы, в подлопаточной области, под гребнем подвздошной кости, в области бедра, икроножной мышцы, живота; измерение окружностей плеча, бедра, голени. Отдельно определяют окружность мышц плеча в сантиметрах (она равна разнице между окружностью плеча в сантиметрах и произведением толщины кожно-жировой складки над трицепсом в миллиметрах и индекса 0,314). Считают, что окружность мышц

плеча меньше 23 см у мужчин и меньше 21 см у женщин свидетельствует о недостатке соматического белка в организме.

Таблица 19

Основные характеристики форм БЭН
(по В. А. Доценко с соавт., 2004)

Признаки	Маразм	Квашиоркор
<i>Отеки</i>	Отсутствуют	Есть
<i>Гепатомегалия</i>	Отсутствует	Есть
<i>Изменения кожи и волос</i>	Могут быть	Есть
<i>Вторичное поражение органов и систем</i>	Нет	Есть
<i>Антропометрические показатели</i>	Резко снижены	Могут быть снижены
<i>Концентрация белков плазмы (альбумин, трансферрин)</i>	В пределах нормы или незначительно снижены	Резко снижены
<i>Гемоглобин, гематокрит</i>	Снижены	Резко снижены
<i>Соотношение эссенциальные/неэссенциальные аминокислоты плазмы</i>	В пределах нормы	Повышено
<i>Уровень свободных жирных кислот плазмы</i>	Повышен	Резко повышен
<i>Уровень глюкозы</i>	Снижен при голодании более 6 ч.	
<i>Экскреция гидроксипролина, креатинина, 3-метилгистидина, азота с мочой</i>	Снижена	Снижена
<i>Гормональный спектр: инсулин</i>	В пределах нормы	Снижен
<i>соматостатин</i>	В пределах нормы или повышен	Повышен
<i>кортизон</i>	Повышен	В пределах нормы
<i>ТТГ</i>	Снижен	В пределах нормы

Таблица 20

**Характеристика недостаточного статуса питания
по показателю индекса массы тела (кг/м²)
(по В. А. Доценко с соавт., 2004)**

Характеристика нутритивного статуса	Значения индекса массы тела в возрасте	
	18–25 лет	26 лет и старше
Нормальный статус питания	19,5–22,9	20,0–25,9
Пониженный статус питания	18,5–19,4	19,0–19,9
Гипотрофия I степени	17,0–18,4	17,5–18,9
Гипотрофия II степени	15,0–16,9	15,5–17,4
Гипотрофия III степени	ниже 15,0	ниже 15,5

Расчётный этап. На этом этапе рассчитывают жировую и свободную от жира массу тела, общий объём жировой ткани, относительное содержание жира в организме (удельный вес). Удельный вес жировой ткани в организме взрослого человека находится в рамках 15–20%, причём в возрасте 18–40 лет он составляет 15–17%, а у людей более старшего возраста — 18–20%. Кроме того, рассчитывают индекс талия/бедро (длина окружности талии в метрах / длина бедра в метрах), который характеризует тип распределения жира в организме (абдоминальный, глютеофemorальный). В ряде случаев полезен трохантерный индекс (отношение роста пациента к длине его ноги; норма — 1,9–2,0). Если трохантерный индекс составляет меньше 1,9, то это свидетельствует о дефиците андрогенов в пубертатном периоде. Если индекс более 2,0, то это свидетельствует о врождённом избытке андрогенов. Конечно, все эти индексы следует применять при отсутствии генетически детерминированных заболеваний, существенно изменяющих конституциональную структуру человека (синдром Марфана и др.).

При необходимости на третьем этапе производят также расчёт величины энергозатрат пациента.

Клиническая оценка состояния питания пациента. На этом этапе определяют класс нарушения питания (табл. 21).

Таблица 21

Класс нарушения состояния питания пациента с БЭН
(по И. В. Маеву с соавт., 2005)

Параметры	Класс нарушения нутритивного статуса		
	<i>А</i>	<i>В</i>	<i>С</i>
	<i>Умеренно выраженные нарушения</i>	<i>Выраженные нарушения</i>	<i>Резко выраженные нарушения</i>
Процент редукции массы тела	0–10	10–20	20–30
Изменение массы тела за последний месяц	Нет динамики	Нет динамики или умеренное снижение	Снижение
Изменение массы тела за 6–12 мес.	Нет изменений	Изменения	Изменения
Нарушение аппетита	Изменений нет Снижение	Снижение за последние 6 мес.	Снижение или отсутствие в течение полугода и более
Диспепсия	Отсутствует	Отсутствует или проявляется тошнотой	Рвота, тошнота
Диарея	До 5 раз в сутки	5–10 раз в сутки	10 раз и более в сутки

Безусловно, кроме антропометрии и физикальных данных, необходимо лабораторно-инструментальное обследование. Простейшие лабораторные тесты, помогающие оценить степень недостаточности питания, представлены в табл. 22. В эту таблицу включены параметры, характеризующие неспецифическую резистентность организма, так как белковая недостаточность является одним из ведущих факторов риска в снижении резистентности организма к инфекциям. В табл. 22 упоминаются также показатель адекват-

ности белкового питания (ПБП) и креатининово-ростовой индекс (КРИ). Эти показатели рассчитывают по формулам.

$$\text{ПБП (\%)} = \frac{\text{азот мочевины}}{\text{общий азот мочи (z)}} \times 100\%$$

Величина ПБП 85–90% соответствует адекватному белковому питанию. При БЭН ПБП снижается.

$$\text{КРИ (\%)} = \frac{\text{ФЭК (мг/сут)}}{\text{ИЭК (мг/сут)}} \times 100\%$$

Идеальная экскреция креатинина с суточной мочой составляет 23 мг/кг для мужчин и 18 мг/кг для женщин.

Таблица 22

**Клинико-лабораторные критерии
диагностики недостаточности питания
(по В. А. Доценко с соавт., 2004)**

Показатели	Стандарты	Степень недостаточности питания		
		лёгкая	средняя	тяжёлая
Альбумин, г/л	>35	35–30	30–25	<25
Трансферрин, г/л	>2,0	2,0–1,8	1,8–1,6	<1,6
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	>1800	1800–1500	1500–900	<900
Кожная реакция на антигены, мм	>15	15–10	10–5	<5
ПБП, %	90–85	85–80	80–70	<70
КРИ, %	100–90	90–80	80–70	<70

Кроме того, используют определение общего белка, альбумина сыворотки крови, трансферрина, ретинол-связывающего белка, церулоплазмينا, карнитина. Эти показатели в большей мере характеризуют висцеральный пул белка. Действительно, у больных ХП даже без очевидных симптомов панкреатической недостаточности определяется достоверное снижение показателей общего белка и альбуминов, церулоплазмينا крови.

В последние годы изучают диагностические возможности определения карнитина крови для оценки мальнотриции. Карнитин — условно незаменимая аминокислота, необходимая для обеспечения энергией клеточного метаболизма и всасывания в тонкой кишке, обмена коротко-, средне- и длинноцепочечных жирных кислот. Недостаток карнитина может привести к жировой дистрофии печени, резкой слабости, мышечной гипотонии, энцефалопатии. М. Figler et al. (2007) обследовали 56 пациентов с алкогольным ХП и 51 практически здорового. Все больные ХП получали ферментную заместительную терапию. Ни у одного из больных не было найдено снижения уровня в крови эфиров карнитина, их суммы или свободного карнитина, что, вероятно, является результатом адекватной заместительной терапии.

Для диагностики мальнотриции определяют также содержание минералов и микроэлементов, витаминов в крови, показателей эритроцитов и гемоглобина.

Из инструментальных методов прежде всего используют денситометрию поясничного отдела позвоночника с определением МПКТ и относительных показателей — Т (отклонение МПКТ пациента от показателей здоровых молодых людей) в единицах SD (standard deviation) и Т в %. Более доступными методами оценки плотности костной ткани являются рентгенография, КТ.

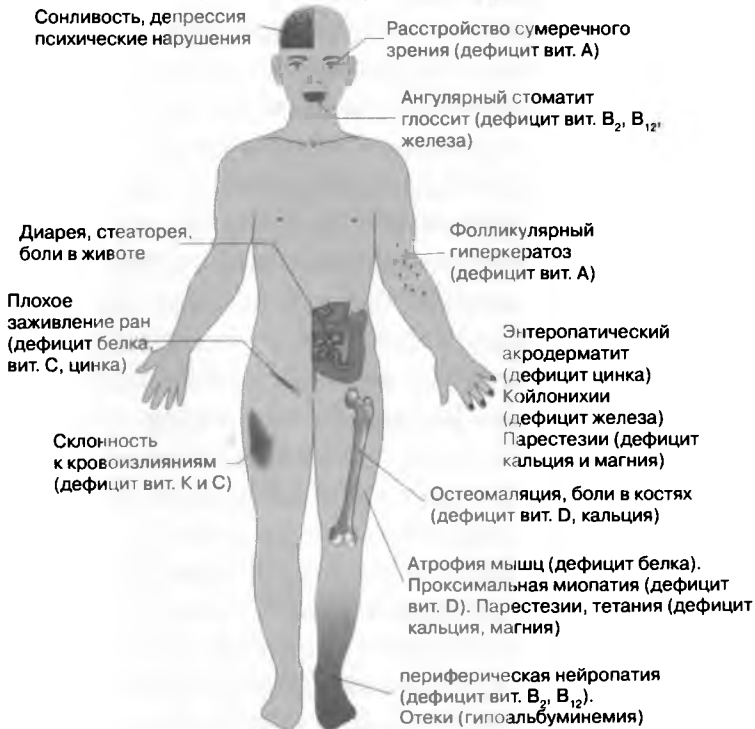
Клинические проявления мальнотриции различной этиологии и, в том числе, при заболеваниях ПЖ представлены на рис. 42.

Несмотря на отсутствие в ряде случаев классических абдоминальных симптомов панкреатической недостаточности (боли в животе, метеоризма, лиентереи, стеатореи, «большого панкреатического стула») при заболеваниях ПЖ, в частности при ХП, нередко имеет место дефицит массы тела. В частности В.З. Свиридчук (2004) при обследовании 300 больных ХП обнаружил, что дефицит мас-

сы тела (индекс массы тела $<18,5 \text{ кг/м}^2$) имел место у 112 (37,3%) пациентов. Среди больных со сниженным индексом массы тела преобладали мужчины, вероятно, в связи с тем, что среди них преобладает алкогольная этиология ХП. Для больных ХП характерно снижение показателя удельного веса жировой ткани в организме, уменьшение подкожно-жирового слоя вплоть до его отсутствия, гипотрофия мышц, особенно плечевого пояса. Эти симптомы свидетельствуют о маразме. При наличии квашиоркора характерны гипопропротеинемические мягкие отёки.

Одним из частых, практически обязательных, ранних проявлений мальнутриции при заболеваниях ПЖ является

*Рис. 42. Проявления мальдигестии и мальабсорбции
(по А. А. Шентулину, 2001)*



астения, которая обусловлена как БЭН, так и дефицитом целого ряда витаминов, макро- и микроэлементов (особенно натрия, калия, железа, магния, селена, цинка и т. д.), карнитина. Полигиповитаминоз, который развивается при панкреатической недостаточности, является причиной нарушения всех обменных процессов (подробнее о патогенезе гиповитаминозов при панкреатической недостаточности см. ниже). Это связано с тем, что витамины входят в состав коферментов многих ферментативных систем, и при гиповитаминозах нарушается нормальное функционирование этих систем. То есть, к астении при панкреатической недостаточности приводит множество патогенетических механизмов, поэтому она и возникает закономерно и достаточно рано — ещё до того, как разовьются явные клинические проявления нарушений обмена макро- и микроэлементов, витаминного обмена. Астения является своеобразным интегральным проявлением мальнутриции при заболеваниях ПЖ.

Астения в переводе с греческого означает бессилие. Астения является одним из самых частых синдромов в клинической практике, причём нередко она может быть ведущим или единственным проявлением целого ряда заболеваний. Астения — один из самых частых синдромов и при заболеваниях ПЖ — как у больных, находящихся в терапевтических, гастроэнтерологических, хирургических стационарах, так и у амбулаторных больных. Причём, у последних пациентов жалобы на астению встречаются особенно часто. Например, у больных ХП в стадии ремиссии, то есть не предъявляющих жалобы на выраженные боли в животе и диспептические явления, из-за наличия панкреатической недостаточности астения может доминировать, быть мучительной, определять «клиническое ядро» заболевания, а иногда даже «затмевать» более тяжёлые в прогностическом отношении проявления мальнутриции (костные нарушения, снижение свёртывания и др.). Если

среди обратившихся к терапевту пациентов астенические жалобы предъявляют 30–65% больных, то проявления астении беспокоят всех (за редким исключением) больных ХП, находящихся под амбулаторным наблюдением.

При всем многообразии этиологических и патогенетических факторов, ведущих к формированию астении, её клинические проявления крайне неспецифичны. К общим патогенетическим механизмам астении относят перенапряжение тормозного, возбуждательного процессов или их подвижности с последующим запредельным охранительным торможением коры больших полушарий. В соответствии с этиологией и патогенезом различают целый ряд вариантов астенического синдрома: астения психическая, физическая, органическая, инфекционная (астения Бонгоффера), интоксикационная, гиперстеническая, гипостеническая, периодическая. У больных ХП присутствуют элементы физической, интоксикационной, психической астении. Последняя может быть обусловлена целым рядом причин, в частности дефицитом магния, т. к. магний участвует в процессах синтеза и деградации нейропептидов в ткани головного мозга, в антиоксидантной защите нейронов и глиальных элементов, защите клеточных мембран и рецепторов нервной ткани от повреждающего действия свободных радикалов, токсических веществ и медикаментов. Дефицит магния имеет значение в развитии синдрома хронической усталости, а назначение препаратов магния уменьшает его проявления.

Клинически различают функциональные и физиогенные астении. В отличие от физиогенных астенических расстройств, возникающих при острой и хронической патологии головного мозга, психической (депрессия, тревога) и соматической (хронические гепатиты и циррозы печени, ХП, онкологические заболевания) патологии, функциональная астения является вторичной по отношению к пе-

ренапряжению, стрессам, инфекциям, развивается в старческом возрасте, послеродовом периоде. Физиогенные астении сопровождаются многими органическими заболеваниями, часто знаменуют собой их начало. Это касается и заболеваний ПЖ.

Физиогенные астении разделяют на цереброгенные, соматогенные, церебро-соматогенные, адаптационные (астении негативной адаптации — парциальные, при десинхронозе, вследствие переутомления). При мальнутриции вследствие панкреатической недостаточности могут развиваться соматогенный, церебро-соматогенный, адаптационный варианты физиогенной астении. Адаптационная физиогенная астенция при ХП формируется вследствие нарушения хроноритмов (десинхроноза). В частности, при возбуждении аппетита и подъеме желудочной и панкреатической секреции в ряде случаев пациент боится принять пищу из-за того, что она может спровоцировать болевой синдром (сифофобия). Кроме того, разлаживаются адаптированные ко времени суток, сезону хроноритмы внешней и внутренней секреции ПЖ. Т. е., астению при патологии ПЖ и связанной с ней мальнутриции следует считать мультифакторной.

Астенический синдром при ассоциированной с заболеваниями ПЖ мальнутриции имеет все характерные черты физиогенных астенических состояний:

зависимость возникновения симптомов астении и дальнейшей их динамики от внутренних физиогенных факторов, т. е. от особенностей характера и течения основного заболевания при отсутствии четкой связи с психической травматизацией;

отсутствие психопатологической симптоматики (редко при панкреатической недостаточности возможна такая симптоматика — см. ниже), бедность или монотонность внутренней патопсихологической картины расстройств;

выраженность вегетативных метеотропных реакций;
 адекватное отношение личности к болезни, отсутствие тесной связи расстройств с преморбидной структурой личности;
 прямая корреляция субъективных (астенических) жалоб с объективной симптоматикой и параметрами физиогенного воздействия (например, с тяжестью внешнесекреторной недостаточности ПЖ);
 снижение работоспособности вне зависимости от настроения.

Для дифференциальной диагностики астении, развившейся как раннее проявление мальнутриции при заболеваниях ПЖ целесообразно использовать критерии, представленные в таблице 23.

Таблица 23

Дифференциально-диагностические признаки астенических состояний различной этиологии
 (по М.М. Одинак с соавт., 2003).

Отличительные критерии	Соматогенные, в т.ч. при заболеваниях ПЖ, и цереброгенные астенические состояния	Астения у больных неврастений	Астения переутомления
Этиология	Инфекции, интоксикации, травмы, сосудистая патология, другие органические болезни	Психическая травма	Напряженная работа, несоблюдение режима труда и отдыха, воздействие экстремальных дезадаптирующих факторов
Темп развития астенических расстройств	Чаще постепенный, на фоне убывания остроты болезни	Различный темп развития	Постепенный, в прямой связи с перегрузкой и действием дезадаптирующих факторов

Очерченность астенических жалоб	Четкая, стойкая и монотонная симптоматика	Четкая, но крайне динамичная симптоматика, с обрастанием другими невротическими жалобами	Четкая, но нестойкая симптоматика, отражающая специфику этиологии
Работоспособность	Понижение трудоспособности, особенно при физических нагрузках, не зависящее от настроения	Понижение работоспособности, особенно умственной, в зависимости от эмоциональной настройки	Понижение работоспособности как умственной, так и физической
Усиление астенических явлений	От физиогенных воздействий	От эмоциональных воздействий (при волнении и отрицательных эмоциях)	От напряженной работы, дефицита сна, дезадаптирующих факторов
Уменьшение астенических явлений	В прямой зависимости от течения и исхода основной болезни	При отвлечении внимания и приятных эмоциях	После сна, отдыха и при устранении действия экстремальных факторов
Зависимость от отдыха	Не отмечается	Не отмечается	Существует прямая связь
Особенности динамики в зависимости от времени суток	Симптоматика одинакова в течение всего дня с некоторым нарастанием к вечеру	В вечерние часы самочувствие заметно улучшается	К вечеру нарастает, в прямой зависимости от напряженности рабочего дня
Личность больного и степень ее вовлечения	Адекватное отношение личности к болезни	Вовлечение личности в болезнь. Уход в болезнь	Адекватное отношение личности к своему состоянию

Терапевтическая эффективность	Эффект лечения зависит от динамики основного заболевания	Трудно поддается лечению, в зависимости от установки личности	Легко поддается лечению (в благоприятных условиях)
Физикальное, общеклиническое и инструментальное исследования	Выявляет четкую органическую патологию; соотношение субъективного с объективным (астенических жалоб с объективной симптоматикой) находится в прямой связи	Отсутствие органической патологии; диссоциация между субъективным и объективным	Отсутствие органической патологии и диссоциации между субъективным и объективным

Не только в патогенезе астении, но и в разнообразии клинических проявлений мальнутриции при заболеваниях ПЖ большое значение имеют полигиповитаминозы. Причем, при этих заболеваниях развиваются все три патогенетические формы гиповитаминозов: алиментарная, резорбционная и диссимиляционная. Алиментарная форма обусловлена ограничениями диеты, которые в панкреатологии носят довольно жесткий характер. В частности, при ХП недостаточное содержание витаминов в пище может быть связано с ситофобией, нерациональным подбором продуктов питания, с ограничениями видов кулинарной обработки пищи. Например, при преимущественно углеводном питании (при отсутствии панкреатогенного сахарного диабета) с течением времени развивается недостаточность витаминов В₁, В₂ и С, т. к. при таком питании требуется повышенное количество этих витаминов. При дефиците белков в пище нарушается обмен витаминов группы В, С и витамина А; повышенное содержание белков в пище приводит к дисбалансу витаминов группы В, особенно В₆. При заболеваниях ПЖ преобладает резорбционная форма вита-

минной недостаточности, которая связана с разрушением витаминов в полости пищеварительного тракта и, что особенно важно, с нарушением их всасывания. В частности, при патологии ПЖ преобладает нарушение всасывания жирорастворимых витаминов — А, D, E, K. Полигиповитаминоз А, D, E, K развивается при панкреатической недостаточности быстро, даже в отсутствие ее классических клинических проявлений (полифекалия и др.). Так, описан случай подобного полигиповитаминоза, который развился у больного ХП за 5 лет от начала заболевания.

Диссимиляционная форма гиповитаминозов возникает при нарушениях интермедиарного обмена веществ, которые приводят к витаминному дисбалансу. Это возможно при дисбалансе различных компонентов пищи, что как раз и характерно для питания больных с заболеваниями ПЖ. Кроме того, такая форма гиповитаминозов развивается при повышенном расходе витаминов. Диссимиляционная форма чаще формируется при алкогольном ХП, когда имеют место не только нарушение поступления витаминов с пищей и гиповитаминозы вследствие панкреатической недостаточности, но и алкогольное поражение печени, участвующее в нарушении обмена почти всех витаминов.

Различные патогенетические варианты приводят к тому, что чаще при мальнутриции у больных с ХП развиваются гиповитаминозы А (в 67% случаев), Е (в 71% случаев), С (в 39% случаев). При панкреатической недостаточности нарушается всасывание магния, марганца, цинка, железа, селена, витаминов группы В и др..

Дефицит витаминов и микроэлементов тесно связаны между собой. Например, для активации тиамина необходимо достаточное содержание магния в тканях. При панкреатической недостаточности снижается всасывание цинка в тонкой кишке, особенно при алкогольном ХП. Дефицит цинка и/или витамина А формирует порочный круг «недо-

статочности» образования ряда жизненно важных веществ, изменяет многие физиологические процессы и доставку микронутриентов к органам. Дело в том, что дефицит цинка может вести к недостаточному образованию белков, ответственных за активацию витамина А внутри клетки. Дефицит цинка, магния и меди участвует в нарушении толерантности к глюкозе. Т. о., панкреатогенный сахарный диабет может быть не только результатом поражения паренхимы ПЖ, но и проявлением трофологической недостаточности. В эксперименте показано, что недостаточность цинка вызывает повреждение ацинарных клеток, подавляет синтез панкреатического протеина, гормональную стимуляцию секреции бикарбонатов, способствует прогрессированию недостаточности липидов.

Дефицит селена является как следствием панкреатической недостаточности, так и вносит вклад в ее прогрессирование. При дефиците селена развиваются дегенерация и фиброз паренхимы ПЖ, он способствует повреждению органа свободными радикалами. Следовательно, дефицит цинка и селена приводит к развитию своеобразного «нутриционного» вторичного панкреатита на фоне уже имеющегося ХП алкогольной этиологии. Прогрессированию «нутриционного» компонента патогенеза ХП способствует сама панкреатическая недостаточность как таковая, т. к. в условиях БЭН снижается продукция гормонов и ферментов ПЖ.

Развитие гиповитаминозов и недостаточности макро- и микроэлементов при ХП становится более вероятным при алкоголизме. Он может быть причиной недостаточности большинства витаминов группы В (тиамина, рибофлавина, пиридоксина, фолатов, ниацина, пантотеновой кислоты, биотина), витаминов А и С. Кроме того, алкоголизм способствует дефициту цинка, селена и магния. Недостаточность тиамина при алкогольном ХП может сформировать-

ся еще до развития мальнутриции, при этом появляются клинические проявления полинейропатии, бери-бери, синдрома Вернике-Корсакова. Дефицит рибофлавина также характерен для алкоголиков, причем этот гиповитаминоз может усугублять недостаточность ПЖ, т. к. способствует снижению продукции белков, амилазы, химотрипсिनогена и трипсिनогена. В связи с тем, что рибофлавин является предшественником двух ферментов, участвующих в метаболизме пиридоксина и фолиевой кислоты, то недостаточность рибофлавина может быть причиной их вторичного дефицита. Хотя недостаточность пиридоксина при алкогольных заболеваниях ПЖ является вторичной, но она развивается приблизительно в половине случаев, т. к. в патогенезе гиповитаминоза участвует также недостаточное поступление витамина В₆ с пищей, его повышенное разрушение и сниженный синтез.

Дефицит фолиевой кислоты, особенно у алкоголиков, приводит к гипоплазии слизистой оболочки тонкой кишки и, следовательно, к усугублению мальабсорбции.

При алкогольном ХП мальнутриция может быть обусловлена не только внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, но и нарушениями моторики органов пищеварения в результате прямого токсического влияния этанола на стенку кишки. Хроническое злоупотребление алкоголем приводит к уменьшению кишечной активности дисахаридаз (в основном лактазы), результатом чего является нарушение толерантности к лактозе и утяжеление диареи. Кроме того, при алкоголизме развивается дефицит фолатов, роль которых в прогрессировании мальнутриции описана выше.

Гиповитаминоз В₁₂ развивается у 40% больных ХП и связан с нарушением его всасывания. Это нарушение всасывания может наблюдаться даже при отсутствии этиологических факторов мальабсорбции витаминов (синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике, или аль-

ной дисфункции). Причина высокой частоты гиповитаминоза В₁₂ при ХП состоит в том, что связь этого витамина с белком разрушается трипсином в ДПК. При снижении продукции трипсина всасывание В₁₂ уменьшается из-за пребывания его в постоянной связи с белком и из-за нарушения энтерогепатической циркуляции витамина.

При панкреатической мальнутриции значительно изменяется минеральный обмен: наблюдается дефицит натрия, калия, железа, кальция, магния, селена, цинка, меди, марганца, фтора, йода и т. д.

Перейдём к описанию симптомов поражения различных органов и систем при мальнутриции.

Кожа. По патогенезу изменения кожи при панкреатической мальнутриции можно разделить на обусловленные гиповитаминозами и/или дефицитом макро-, микроэлементов; повышением проницаемости кишечной стенки для микробных и пищевых аллергенов; неясного происхождения.

При панкреатической недостаточности может изменяться *цвет* кожи: бледность является косвенным свидетельством анемии (возможно, из-за дефицита железа, витамина В₁₂, фолиевой кислоты). Значительно реже определяется гиперпигментация, которая может быть проявлением пеллагры, то есть дефицита никотиновой кислоты. При пеллагре появляется красно-бурая эритема с чёткими границами, отёком кожи, её сухостью, шероховатостью, а затем и шелушением. При уменьшении воспалительных явлений на поражённых участках кожи остаётся стойкая, серовато-коричневого цвета пигментация, реже — депигментация по типу витилиго.

Истончение кожи, чаще мозаичное, свидетельствует о белковой недостаточности. Мягкий отёк, преимущественно на ногах и крестце — результат гипопроteinемии и/или задержки натрия.

Гиперкератоз — чрезмерное утолщение рогового слоя эпидермиса, которое сопровождается сухостью из-за снижения функции потовых желез. Кожа истончается (в местах повышенного трения утолщается), становится шероховатой и покрывается грубыми, мелкими чешуйками, иногда появляются неглубокие трещины. Такие изменения развиваются при гиповитаминозе А.

Выделяют два типа фолликулярного гиперкератоза. Первый тип связан с дефицитом витамина А. Фолликулярным этот гиперкератоз называют потому, что именно вокруг шейки волосяного фолликула образуются шипообразные бляшки. Эти изменения локализуются преимущественно на ягодицах, бёдрах, коленях, локтях, разгибательных поверхностях рук и ног. В патогенезе этого варианта фолликулярного гиперкератоза имеет значение также дефицит цинка, эссенциальных жирных кислот. Второй тип фолликулярного гиперкератоза развивается при гиповитаминозе С. В этом случае поражение кожи больше выражено на животе, разгибательных поверхностях бёдер и характеризуется тем, что в отверстиях волосяных фолликулов появляется кровь или пигмент.

Жирная себорея — участки кожи, покрытые чешуйками, локализуются преимущественно за ушными раковинами, на щеках. При соскабливании чешуек остаются пятнышки жёлтого цвета, покрытые жидкостью. Такие изменения являются симптомом гиповитаминозов В₂ и В₆.

При гиповитаминозе В₂ может также развиваться *дерматит* в области мошонки и вульвы.

При дефиците витаминов С и К возможен геморрагический синдром с петехиальными и подкожными *кровоизлияниями*. При гиповитаминозе Е повышается проницаемость и ломкость капилляров.

Для больных с мальнутрицией характерно *плохое заживление ран*, связанное с гипопротеемией, дефицитом витамина С и цинка.

Энтеропатический акродерматит — результат дефицита цинка; сопровождается развитием периназальных, пероральных и перианальных глубоких кожных изменений с везикулами.

При дефиците витаминов В₂, В₆ и РР развивается *хейлоз*, при котором на слизистой в месте смыкания губ слушивается эпителий, возможно появление поперечных трещин губ, их гиперемии, отёчности, изъязвлений. Если дефицит витаминов группы В сопровождается дефицитом цинка, то вокруг рта, носогубных складок, по контурам суставов образуются красные чешуйчатые высыпания.

Ангулярный стоматит — симптом гиповитаминозов В₂ и В₆, характеризуется образованием в углах рта папул, которые изъязвляются, после чего покрываются геморрагическими корочками. Кроме того, в углах рта возникают трещины.

Отдельная группа изменений кожи, связанных с трофологической недостаточностью, обусловлена повышением проницаемости кишечной стенки при энтеропанкреатическом синдроме, патогенез которого описан выше. В случае повышения проницаемости кишечного барьера преимущественно для микробных аллергенов развиваются различные варианты микробной экземы, возможна даже гангренозная пиодермия. Если же проницаемость кишечной стенки повышена в отношении пищевых аллергенов, то, наряду с другими проявлениями пищевой аллергии, развивается атопический дерматит (рис. 43). В патогенезе этой группы изменений кожи, кроме нарушения состава кишечной флоры, имеет значение дефицит цинка.

К изменениям кожи неясного происхождения относят случаи *амилоидоза кожи* у больных ХП, нередко в сочетании с сахарным диабетом.

Язык. При мальнотриции возможны различные изменения языка, обусловленные гиповитаминозами. Так, при

гиповитаминозах B_2 , B_6 , РР развивается гипертрофический глоссит (язык увеличен, отёчен, видны отпечатки зубов по краям). При дефиците тех же витаминов можно обнаружить гипертрофию сосочков языка, которые выступают над его поверхностью по типу булавочных головок (вначале на кончике языка, затем на боковых поверхностях). При тех же гиповитаминозах в сочетании с дефицитом витамина B_{12} , биотина, фолиевой кислоты можно наблюдать атрофический глоссит («лакированный» язык), когда сорочки атрофируются, а на языке определяются беловатые пятнышки, не возвышающиеся над его поверхностью (рудименты сосочков). Поверхность языка гладкая, как бы полированная. Ещё один вариант глоссита — «географи-

Рис. 43. Патогенез кожных изменений при пищевой аллергии на фоне энтеропанкреатического синдрома у больных с мальнутрицией (по И. И. Балаболкину с соавт., 2006)



ческий» язык, который также характерен для гиповитаминозов В₂, В₆, РР, а также для дефицита биотина. При этом язык отёчен, на нём формируются поперечные и продольные трещины, участки атрофии эпителия.

Для гиповитаминозов С и Р (недостатка аскорбиновой кислоты и рутина) характерны кровоточивость и разрыхленность дёсен.

Ногти, волосы, зубы. Для синдрома мальнутриции типичны ломкие, исчерченные ногти, тонкие, редкие, легко выпадающие волосы, что связывают преимущественно с дефицитом кальция и железа, а также марганца. При дефиците железа могут развиваться тяжёлые дистрофические изменения ногтей по типу *койлонихий* (ложкообразные ногти). Мальабсорбция фтора приводит к *кариесу* зубов.

Глаза. Изменения глаз при мальнутриции обусловлены гиповитаминозом А: определяются складчатость и сухость, *ксероз* конъюнктивы, *ксероз* роговицы. Роговица выглядит мутной, непрозрачной, имеет молочный цвет. Иногда на роговице формируются белые пятна (бляшки) Бито. Клинически — *гемералопия* («куриная слепота»), возможны фотофобия, ощущение «песка в глазах». При тяжёлом гиповитаминозе А развиваются кератомалиция (размягчение роговицы). При гиповитаминозе В₂ выявляется перикорнеальная инъекция (венчик из расширенных вокруг лимба сосудов в месте перехода склеры в роговицу). При гиповитаминозе В₁ возможна *офтальмоплегия*. При дефиците железа наблюдается бледность конъюнктивы как проявление анемии. Для гиповитаминоза Е характерны офтальмоплегия и *ретинопатия*.

Мышцы. Симптомами маразма являются не только *гипотрофия мышц* плечевого пояса, о которой шла речь выше, но и признаки гипотрофии мышц других групп: впалые щёки, нечёткость контуров мышц верхних конечностей, уменьшение объёма мышц ягодиц и перианальной

области, а также височной, дельтовидной и четырёхглавой мышц, слабость мышц при ходьбе.

Для тяжёлого гиповитаминоза D, который сопровождается гипокальциемией, характерна *проксимальная миопатия*: больному трудно подниматься по лестнице, встать из положения сидя; изменяется походка, становится неуверенной, «утиной». В особенно тяжелых случаях возможна *тетания*, обусловленная ассоциированным с гиповитаминозом D дефицитом кальция.

При гиповитаминозе E развивается миопатия с дегенеративными изменениями скелетных мышц и миокарда, нервных клеток и печени.

Мышечная слабость может свидетельствовать о дефиците магния, калия.

Кости. В соответствии с МПКТ по результатам денситометрии ВОЗ рекомендует выделять нормальную костную массу, когда значение МПКТ отклоняется менее, чем на 1,0 SD от стандартного среднего значения для взрослых молодых людей; низкую костную массу (остеопению), когда значение МПКТ находится между -1,0 и -2,5 SD по сравнению с нормой; остеопороз, когда значение МПКТ отклоняется на -2,5 SD и более от нормы; тяжёлый (установившийся) остеопороз, когда значение МПКТ отклоняется на -2,5 SD и более от нормы и сочетается с одним или несколькими переломами, обусловленными повышенной ломкостью костей (при незначительных травмах).

При заболеваниях ПЖ вышеперечисленные изменения костей встречаются часто, однако эта частота недооценивается. Так, Л. С. Бабинец (2006) обнаружил, что остеопороз различной степени имеет место у 75% больных ХП, причём остеопенический синдром I степени был диагностирован у 20%, II степени — у 14%, III степени — у 17% больных, а остеопороз — в 24% случаев. Эти данные были получены на основании денситометрии. Важно, что сте-

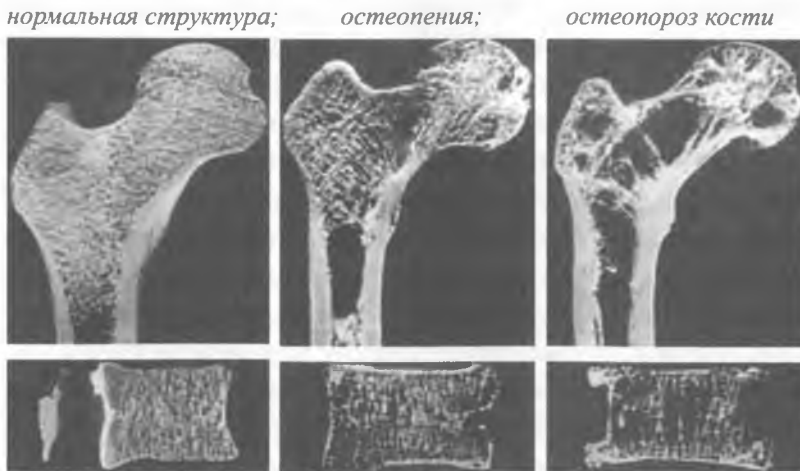
пень снижения МПКТ и уровня кальция в крови отчётливо зависела от степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ по результатам фекального эластазного теста. Интересно, что оба показателя были достоверно снижены по сравнению с нормой уже при лёгкой панкреатической недостаточности, то есть при показателе фекальной эластазы-1 150–200 мкг/г. Параллельно отмечалось уменьшение содержания в крови фосфора, магния и цинка, а также железа, церулоплазмина. Все эти изменения сопровождались достоверным повышением активности щелочной фосфатазы крови, которая также нарастала по мере увеличения степени панкреатической недостаточности. Повышение активности щелочной фосфатазы свидетельствует о прогрессировании костных нарушений. Важно, что при наличии у больных ХП нарушений состава кишечной флоры показатели МПКТ, Т в единицах SD и Т в % снижались достоверно более значительно, чем у больных ХП с нормальным составом кишечной флоры. Следовательно, при развитии энтеропанкреатического синдрома с присоединением к первичной панкреатической недостаточности вторичной энтерогенной прогрессировали трофологические нарушения.

Остеопения и остеопороз при заболеваниях ПЖ развиваются в связи с гиповитаминозом D и следующим за ним нарушением всасывания кальция. В норме витамин D и его метаболиты оказывают стимулирующее влияние на всасывание кальция. Установлено, что витамин D индуцирует образование в слизистой оболочке тонкой кишки особого белка, который связывается с кальцием, образуя с ним прочный комплекс. Одна молекула транспортного белка связывает 4 иона Ca^{2+} . При дефиците витамина D этот белок не образуется или образуется в недостаточном количестве, поэтому транспорт Ca^{2+} нарушается. При панкреатогенной мальнутриции уровень кальция снижается и в крови, и в ко-

стях. Так, при алкогольном ХП содержание кальция в лучевой и локтевой костях снижено на 4,0%, в головке плечевой кости — на 1,5%, в шейке бедра — на 4,7%, в диафизе бедра — на 3,0%, в пяточной кости — на 8,2%.

На XXXIX Встрече Европейского Клуба Панкреатологов (Ньюкастл, Великобритания, 2007) активно обсуждались вопросы трофологической недостаточности при ХП, и в этом отношении привлекло внимание исследование Н. Dujšikova et al., посвящённое изучению изменений костей при снижении внешнесекреторной функции ПЖ у больных ХП. Остеопения или остеопороз (рис. 44) были обнаружены с помощью двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (учитывали показатель МПКТ) у 41% больных (84% из них — мужчины). Остеопороз с риском перелома (МПКТ < 2,5 SD) выявлен у 11% обследованных больных (такие изменения имели место только у мужчин). У большинства больных с нормальными показателями МПКТ

Рис. 44. Примеры костных нарушений у больных ХП в сравнении с нормальной структурой кости по результатам двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (по Н. Dujšikova et al., 2007):



уровень активной формы витамина D (25-ОН витамин D) в крови оставался нормальным и составлял 67,4 нмоль/л, но все же у 11% пациентов выявлен гиповитаминоз D. При сниженном МПКТ показатели витамина D в крови удерживались на нижней границе нормы — 48,6 нмоль/л (норма — 50–300 нмоль/л), но гиповитаминоз D встречался значительно чаще — в 31% случаев. В группе больных со сниженным МПКТ в 10% случаев обнаружена гипокальциемия. У пациентов с остеопатиями в 36,8% случаев выявляли изменённые показатели пропептида проколлагена I типа (маркер формирования костной ткани) и в 42,1% случаев — телопептида проколлагена I типа (маркер деструкции костной ткани). У больных с отсутствием костных нарушений эти показатели были изменены соответственно в 21,4% и 17,8% случаев. Авторы сделали вывод о том, что гиповитаминоз D является причиной костных нарушений при панкреатической недостаточности. От себя хочу добавить, что результаты приведенной выше работы чешских панкреатологов указывают на необходимость значительно более раннего и более частого назначения Креона в адекватных дозах (см. ниже), чтобы не допустить таких тяжёлых костных изменений у больных. Так как на практике сложные и дорогостоящие исследования минерального и витаминного обмена малодоступны, то шире необходимо использовать определение фекальной эластазы-1 для своевременной диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

При тяжелом гипо- или даже авитаминозе D у взрослых развивается *остеомалация*. Она проявляется изменениями только диафизов костей, поскольку эндохондральное окостенение прекращается с закрытием эпифизов. При остеомалации в процессе развития остеопороза происходит чрезмерное образование соединительной ткани вокруг трабекул. В генезе остеомалации важное значение имеет также снижение синтетической функции остеобластов.

Т. к. изменения со стороны костей при ХП связаны с длительной гипокальциемией, то возможно формирование вторичного гиперпаратиреозидизма.

Вышеописанные нарушения костей характерны именно для заболеваний ПЖ, сопровождающихся мальнутрицией. При ОП и выраженных обострениях ХП возникают совсем другие изменения костей — участки жирового некроза, которые могут располагаться не только в мягких тканях, но и внутри костей. В дальнейшем эти участки подвергаются кальцификации. Очаги жирового некроза ведут к развитию в наиболее нагружаемых участках скелета аваскулярного некроза. Оссификация внутри кости проявляется в виде обширных конгломератов или в виде точечных вкраплений, разбросанных по всей длине кости, причем, реакция надкостницы минимальна. Дымчатость и смазанность контуров костномозгового канала при этом по мере стихания клинической картины панкреатита сменяется уплотнением костной ткани. При раке ПЖ бывают особенно выражены очаги жирового некроза в костной ткани в сочетании с полиартритом. Любой вариант костных нарушений при ХП чаще имеет место у алкоголиков.

Нервная система. При гиповитаминозе B_1 у больных развивается *периферическая нейропатия*, которая проявляется дрожью, чувством онемения конечностей, снижением чувствительности по типу «носков» и «перчаток», мышечной слабостью. В случае формирования синдрома Вернике-Корсакова периферическая нейропатия обычно сочетается с офтальмоплегией.

Для гиповитаминоза Е характерны *миелопатия с атаксией*, потеря устойчивости в положении стоя и ретинопатия со слепотой (гемералопия).

При гиповитаминозе B_{12} развиваются наиболее тяжелые изменения со стороны периферической нервной системы: *подострая общая дегенерация спинного мозга*, нару-

шения глубокой чувствительности, атаксия, спастический паралич нижних конечностей.

Дефицит магния, кальция, калия проявляется парестезиями, реже — судорогами пальцев рук и ног.

При тяжелой мальнутриции возможны *изменения со стороны центральной нервной системы, психики*. В частности, при дефиците натрия могут наблюдаться спутанность сознания, апатия; при дефиците калия — вялость, апатия, сонливость; при дефиците кальция — депрессия; при дефиците магния — спутанность сознания и депрессия; при гиповитаминозе В₁, дефиците хрома — энцефалопатия; при гиповитаминозе РР — деменция; при дефиците витамина Е — атаксия, арефлексия; при дефиците йода — ухудшение памяти; при дефиците молибдена — упорная головная боль.

В составе синдрома мальнутриции при заболеваниях ПЖ может также развиваться *неврозоподобный синдром*. Он характеризуется относительной бедностью, однообразием и некоторой стабильностью проявлений, а также зависимостью течения от изменения соматического состояния при малой роли психогенных влияний. Неврозоподобные нарушения нередко являются ведущими в клинике гипоферментных панкреатитов, особенно протекающих латентно, т. е. без боли.

Для гиперферментемических панкреатитов характерны другие изменения со стороны центральной нервной системы, например, токсико-аллергическая панкреатическая энцефаломиелопатия.

У больных и с гипоферментными панкреатитами (при мальнутриции), и с гиперферментными панкреатитами (ОП, выраженное обострение ХП) могут развиваться различные вазомоторные пароксизмы: церебральные сосудистые кризы, синкопальные эпизоды, мигрене- и меньероподобные кризы. При тяжелых гиперферментных панкреатитах описаны острые нарушения мозгового кровообращения.

Кровь. При нарушении всасывания железа, а также при дефиците пиридоксина развивается микроцитарная *анемия*. Она является частым спутником ХП, становится более выраженной при нарушении состава кишечной флоры, тогда же чаще развивается железodefицит. Для дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты характерна макроцитарная анемия, для дефицита витамина К — *кровоточивость*. Мальабсорбция меди приводит к анемии и нейтропении. Дефицит фосфора вызывает гемолиз.

Эндокринная система. При выраженной мальнутриции могут развиваться *аменорея* у женщин, *импотенция* у мужчин, у детей — *инфантилизм*, вторичный гипопитуитаризм и адреналовая недостаточность. В нарушении половой функции имеет значение гиповитаминоз Е, при котором также возможны преждевременные роды и выкидыши. При дефиците йода увеличивается щитовидная железа, снижается продукция тироксина и трийодтиронина, повышается уровень тиреотропного гормона в крови (*гипотиреоз*).

Выше уже шла речь о том, что дефицит цинка, магния и меди приводит к формированию «нутрициогенного» *сахарного диабета*, а длительная гипокальциемия — к развитию вторичного *гиперпаратиреоза*.

Сердечно-сосудистая система. При недостатке в организме селена диагностируют *кардиомиопатию Кешана*, при недостатке кальция, магния, калия — различные варианты *аритмий*.

Почки. Одним из проявлений мальнутриции является *оксалатурия*. В норме оксалаты связываются с кальцием в просвете тонкой кишки, образуя нерастворимые соли, которые экскретируются с калом. При нарушении гидролиза и всасывания жиров эти соли соединяются с кальцием, образуя неабсорбируемые мыла. Оставшиеся в кишечнике оксалаты легко всасываются и выводятся из организма поч-

ками. Это и есть патогенез оксалатурии, которая в тяжёлых случаях ведёт к мочекаменной болезни.

Жёлчевыводящие пути. Из-за вторичных изменений слизистой тонкой кишки, особенно подвздошной кишки, у больных с панкреатической мальнутрицией нарушается энтерогепатическая циркуляция жёлчных кислот. Результатом является формирование жёлчных конкрементов, то есть развитие *ЖКБ*.

Иммунитет. При мальнутриции любого генеза формируются различные варианты иммунодефицита. В частности, Л. С. Бабинец (2006) выявил у больных ХП достоверное снижение содержания в периферической крови Т-лимфоцитов (CD3) и зрелых В-лимфоцитов (CD72).

Свидетельством *иммунодефицита* при панкреатической недостаточности у больных ХП является резко повышенный риск туберкулёза. Так, S. T. Barbu et al. (2007) продемонстрировали, что этот риск при ХП в 4 раза выше, чем в общей популяции. Особенно значительный подъём показателя характерен для больных, злоупотребляющих алкоголем, злостных курильщиков, с низким социальным статусом, а также при наличии кальцификатов ПЖ, панкреатогенного сахарного диабета и стеатореи. Это ещё раз свидетельствует о необходимости своевременной диагностики и адекватного контроля панкреатической недостаточности с помощью Креона.

Лечение панкреатогенной мальнутриции следует начинать с диеты.

В настоящее время взгляды на питание больных с мальнутрицией изменились, и отрицается существование стандартной «панкреатической диеты». В то же время, индивидуальная диета, подобранная в зависимости от степени панкреатической недостаточности и, возможно, сопутствующего сахарного диабета, является необходимым компонентом успешной заместительной терапии.

При экзокринной панкреатической недостаточности необходима сбалансированная диета. В случае, если у пациента нет нарушения толерантности к глюкозе, следует предпочесть диету, богатую углеводами, но с уменьшенным содержанием белков и, особенно, жиров. При адекватной заместительной терапии пациент может и должен подобрать то количество жира в рационе, которое не будет вызывать диарею и стеаторею, т. е. нет необходимости полностью исключать из рациона жиры. В случае тяжёлой мальнутриции и необходимости быстро добиться улучшения состояния пациента, к рациону добавляют среднецепочечные триглицериды, которые всасываются в тонкой кишке практически полностью и без предварительной обработки липазой.

Основной критерий того, что диета подобрана правильно — улучшение общего состояния и увеличение массы тела пациента. В случае гастропареза (например, при сахарном диабете) применяют электростимуляцию желудка, которая способствует не только ускорению пассажа пищи, но и улучшению экзокринной функции ПЖ, что подтверждается результатами фекальной панкреатической эластазы-1. Механизм последнего эффекта электростимуляции до сих пор не выяснен. Но этот метод иногда применяют в случае тяжёлой внешнесекреторной недостаточности ПЖ у пациентов, не отвечающих на адекватную заместительную терапию.

Больные должны исключить из рациона бобовые, острые и жареные блюда.

При составлении рациона нужно стараться повышать калораж пищи больным с клиникой мальнутриции (маразма) (табл. 24).

Таблица 24

**Рекомендуемый состав суточного рациона
при внешнесекреторной недостаточности ПЖ
(общее количество калорий — 2500–3000 ккал в день)
(по J.-M. Löhr, 2007)**

	Масса нутриентов, г/день	Ккал/день
Углеводы	300–400	1200–1600
Белки	60–120	240–480
Жиры	60–100	540–900
В тяжёлых случаях — среднецепочечные триглицериды	80–100	720–900

Таблица 25

**Рекомендуемые суточные дозы водо-
и жирорастворимых витаминов
(по J.-M. Löhr, 2007)**

Витамины	Доза (FDA)	Доза (ВОЗ)	Доза (PRI)	Доза (DGE)
A	800–1000 мкг	..	800 мкг	800–1000 мкг
D	10 мкг (400 IU)	2,5 мкг	5 мкг	5–10 мкг
E	7–10 мг	12–14 мг	10 мг	11–15 мг
K	70–140 мкг			60–80 мкг
B1	1,0–1,5 мг	0,9–1,2 мг	1,4 мг	1,0–1,3 мг
B2	1,2–1,7 мг		1,6 мг	1,2–1,5 мг
B3 (ниацин)	13–19 мг		18 мг	13–17 мг
B6	1,9–2,2 мг		2,0 мг	1,2–1,6 мг
B12	3,0 мкг		1,0 мкг	3,0 мкг
C	60 мг	30 мг	60 мг	100 мг
Фолиевая кислота	400 мкг	200 мкг	200 мкг	400 мкг
Биотин	0,1–0,2 мг		0,15 мг	30–60 мкг
Пантотено- вая кислота	4–7 мг		6 мг	6 мг

Рекомендуемые суточные дозы микроэлементов
(по J.-M. Löhr, 2007)

Микроэлемент	Доза (FDA)	Доза (ВОЗ)	Доза (PRI)	Доза (DGE)
<i>Кальций</i>	1000–1200 мг		700 мг	1000 мг
<i>Медь</i>	1,5–3,0 мг		1,1 мг	1,0–1,5 мг
<i>Железо</i>	10–15 мг		9–20 мг	10–15 мг
<i>Магний</i>	320–420 мг		150–500 мг	300–400 мг
<i>Марганец</i>	2,5 мкг		1–10 мкг	
<i>Фосфор</i>	700 мг		550 мг	700 мг
<i>Селен</i>	55–70 мкг		55 мкг	30–70 мкг
<i>Цинк</i>	12–15 мг	7,1–9,5 мг	7,1–9,5 мг	7–10 мг

FDA (Food and Drug Administration) — управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами.

PRI (population reference intake in Europe) — средние дозы, рекомендуемые в странах Европы (Комиссия Евросоюза, 1993).

DGE (Reference values of the German Nutrition Association — Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Austrian Nutrition Association, Swiss Association of Nutritional Research and the Swiss Nutrition Association) — средние дозы, рекомендуемые Ассоциациями Нутрициологов Германии, Австрии, Швейцарии и Швейцарской Ассоциацией Исследований по Нутрициологии (2000).

В случае длительно существующей тяжёлой/нелеченной внешнесекреторной недостаточности ПЖ назначают водо- и жирорастворимые витамины парентерально (табл. 25). Некоторые пациенты нуждаются в дополнительном назначении микроэлементов (табл. 26).

Иногда прибегают к парентеральному введению специальных питательных смесей несколько раз в неделю. Недавно разработаны пероральные препараты растительного и животного происхождения, которые облегчают усвоение жирорастворимых витаминов, связывая их с линолевой кислотой или среднецепочечными триглицеридами

(Xyladek®). Клинический опыт показывает, что витамины в такой форме всасываются легко, хотя рандомизированные испытания по этому поводу не проводились.

Если диета подобрана правильно, и наступает клиническое улучшение, приём витаминов можно сократить и затем отменить, если происходит достаточная компенсация их дефицита пищей. При нечёткой динамике клинических проявлений в случае подобранной по всем правилам диеты и витаминотерапии нужно определять содержание в сыворотке крови витаминов В₁₂, К, β-каротина, несмотря на дороговизну этих методов. Следует иметь в виду, что нет научно обоснованных аргументов в пользу профилактического назначения витаминов даже при ХП.

Основное место в лечении панкреатогенной мальнутриции занимает заместительная терапия ФП. Доказано, что нарушение гидролиза жиров со стеатореей развивается только в тех случаях, когда сохраняется 10% и меньше от исходной нормальной внешней секреции ПЖ. Это означает, что для обеспечения достаточного уровня гидролиза и всасывания жиров необходимо, чтобы в дуоденальном просвете после приёма пищи было обеспечено наличие не менее 30 тыс. Ед. ФП активной липазы. Следовательно, заместительная терапия должна назначаться в такой дозе, чтобы именно указанная выше активность липазы достигла ДПК вместе с химусом. Только таким образом можно предотвратить стеаторею и прогрессирование мальнутриции. В связи с этим общепринятая терапия внешнесекреторной недостаточности ПЖ предусматривает назначение 25–40 тыс. Ед. ФП липазы с каждым основным приёмом пищи (завтрак, обед, ужин). С промежуточными приёмами пищи (лёгкая закуска, полдник и др.) пациент должен принимать 10–25 тыс. Ед. ФП липазы (табл. 27). ФП с целью заместительной терапии необходимо принимать во время еды или непосредственно после приёма пищи.

Рекомендуемые при мальнутриции дозы ФП
(по J.-M. Löhr, 2007)

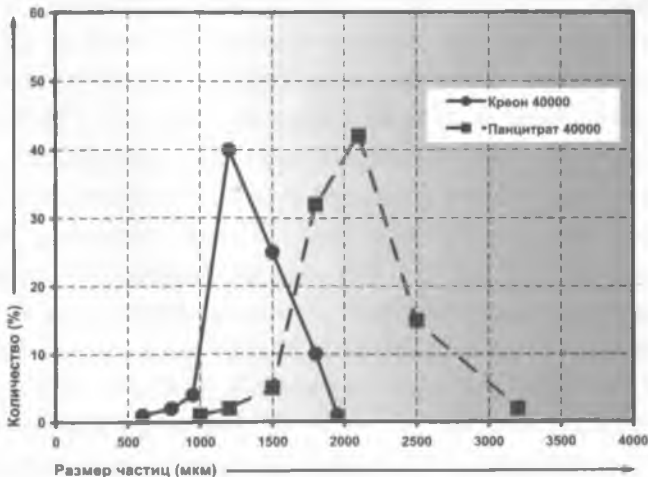
	Единицы активности липазы (FIP)
<i>Завтрак (основной приём пищи)</i>	25000–40000
<i>Промежуточный приём пищи</i>	10000–20000
<i>Обед (основной приём пищи)</i>	25000–40000
<i>Промежуточный приём пищи/кофе</i>	10000–25000
<i>Ужин (основной приём пищи)</i>	25000–40000
<i>Приём пищи на ночь</i>	10000–20000

Необходимость назначения именно таких, т. е. высоких, доз ФП показана в исследовании J. E. Dominguez-Munoz et al. (2007). Авторы обследовали 29 пациентов с мальдигестией, развившейся вследствие ХП. Контроль эффективности заместительной терапии ФП проводили с помощью учёта коэффициента абсорбции жира и результатов ¹³C-триглицеридного дыхательного теста. После достижения адекватного клинического ответа на заместительную терапию дозы ФП были увеличены таким образом, чтобы достичь нормальных показателей дыхательного теста. Только при увеличении дозы липазы, принимаемой пациентами, до нормализации результатов дыхательного теста удалось достичь достоверного роста массы тела, уровней преальбумина и ретинол-связывающего белка в сыворотке крови. Причём эти показатели становились существенно выше, чем у больных с клиническим улучшением, но без нормализации данных дыхательного теста. Следовательно, только клинического улучшения недостаточно для нормализации трофологического статуса больных, т. е. такого статуса, когда отсутствует опасность прогрессирования всех вышеописанных изменений со стороны различных органов и тканей. Именно в связи с этим в мире и принято

назначать для заместительной терапии при панкреатогенной мальнутриции высокие дозы Креона, причём препаратом выбора является Креон 40 000.

То, что минимикросферы Креона имеют меньший диаметр, чем гранулы, микропланкетки других ФП, он находит свою реализацию в более ранней эвакуации микропланкеток Креона из желудка по сравнению с другими препаратами. Кроме того, сходный размер подавляющей части минимикросфер Креона в капсуле способствует тому, что они эвакуируются из желудка все вместе — практически в одно время. Это даёт Креону то преимущество, что почти все минимикросферы, эвакуируясь вместе с химусом, перемешиваются и соприкасаются с ним всей своей поверхностью. Гранулы, микропланкетки других ФП эвакуируются из желудка позже и постепенно. В результате часть из них эвакуируется позже химуса, и площадь соприкосновения панкреатина с нутриентами оказывается меньшей, чем у Креона (рис. 45).

Рис. 45. Эвакуация минимикросфер Креона 40 000 и микропланкеток Панцитрата 40 000 (по J.-M. Löhr, 2007)



В лечении больных с панкреатогенной мальнутрицией вряд ли можно обойтись только диетой, ФП, витаминами. При гипотрофии необходимы средства адьювантной терапии: анаболические стероиды, лечение анемии, инфузии белковых заменителей и жировых эмульсий, коррекция состава кишечной флоры (при отсутствии диареи особенно целесообразен Дюфалак — лактулоза, так как препарат не только является пребиотиком, но и уменьшает продукцию липополисахарида кишечной палочки и бактериодов). В ряде случаев показаны пеногасители, препараты, замещающие или стимулирующие желудочную секрецию (при гипоацидности). При панкреатогенном сахарном диабете необходимо проводить коррекцию гликемии.

Итак, «золотым стандартом» ФП является Креон, причём для устранения даже невыраженных, на первый взгляд, безобидных проявлений мальнутриции (астения, мышечная слабость, сонливость и др.), не говоря уже о более тяжёлых её проявлениях (остеопения, гиповитаминозы), необходимо назначать адекватные, т. е. высокие дозы препарата (удобнее и для пациента, и для врача использовать Креон 40 000). Не следует также забывать об адьювантной терапии.

ПОСЛЕСЛОВИЕ

Мы прикоснулись к интереснейшему и сложнейшему разделу внутренних болезней — к панкреатологии. Ряд ее вопросов и аспектов остались за рамками данной монографии, например, “перекрестки” гастроэнтерологии и эндокринологии и т. д. Нам хотелось бы напомнить, что ПЖ — это чудесный маленький труженик, который производит более 2 литров сока в сутки, 22 фермента и целый ряд гормонов (в островках Лангерганса к настоящему времени описано 6 типов клеток). Но “ПЖ медленно и неохотно раскрывает свои тайны”. Ее очень трудно изучать и теоретику-экспериментатору, и клиницисту-практику. Поэтому выдающийся физиолог Р. Гейденгайн считал, что “тот, кто занимается поджелудочной железой, оставит эту область исследования без сожаления и без больших достижений”.

Нам кажется, что мы кое-что знаем о структуре и функции ПЖ, но на самом деле, вероятно, мы очень далеки от истинных глубоких представлений об этой “таинственной незнакомке”. Мы только приблизились к пониманию генетически обусловленных заболеваний ПЖ, расшифровка патогенеза которых может в будущем помочь нам предотвращать развитие рака ПЖ или хотя бы рано его диагностировать, эффективно лечить НП. Но все это в будущем: в этом и во многом другом — перспективы панкреатологии. Мы должны научиться тормозить прогрессирование фиброза ПЖ при ХП, купировать панкреатическую боль, корригировать функцию ПЖ (а не только замещать ее с помощью высокоактивных ФП). Все это — перспективы для

упорных и не отступающих перед трудностями панкреатологов. Времена Р. Гейденгайна прошли. Уверены: с современными знаниями и технологиями мы сможем “усмирить” ПЖ — эту прекрасную, но опасную “черную пантеру”.
А пока —

“Где много тайн, там много преступлений”.

(В. Швбель)

ЛИТЕРАТУРА

- нохина Г. А. Магниева недостаточность, пути коррекции // Актуальні питання захворювань органів травлення. — Івано-Франківськ, 2007. — С. 12–16.
- стенические состояния: Пособие для врача / М. М. Одинак, В. К. Шамей, А. Г. Софронов и др. — СПб: ВМА, 2003. — 63 с.
- абінець Л. С. Порухення екскреторної функції підшлункової залози, як фактор формування мінеральної недостатності при хронічному панкреатиті // Укр. морфол. альманах. — 2006. — № 2. — С. 7–10.
- абінець Л. С. Роль мікробіоценозу кишечника в формуванні оліонутрієнтної та трофологічної недостатності у хворих на хронічний панкреатит // Вісн. наук. дослідж. — 2006. — № 1. — С. 12–14.
- ауман В. К. Всасывание двухвалентных катионов // Физиология всасывания. — Л.: Наука, 1977. — С. 152–222.
- лохин Н. Н., Итин А. Б., Клименков А. А. Рак поджелудочной железы внепечёночных жёлчных путей. — М.: Медицина, 1982. — 272 с.
- уклис Э. Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени // Лечение циррозов печени. — М., 2003. — С. 16–26.
- уклис Э. Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2004. — № 2. — С. 10–15.
- ухарович А. М., Гринберг А. И. Амиллоидоз кожи у больного хроническим панкреатитом и сахарным диабетом // Вестн. дерматологии и венерологии. — 1988. — № 3. — С. 41–43.
- убергриц А. Я. Хронические болезни поджелудочной железы. — Киев: Здоров'я, 1984. — 127 с.
- убергриц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
- убергриц Н. Б. Панкреатическая боль: как помочь больному. — Киев: Экспресс, 2004. — 176 с.
- оценка В. А., Мосийчук Л. В. Болезни избыточного и недостаточного питания. — СПб.: Фолиант, 2004. — 112 с.
- ьяк Л., Шульга А. Синдром хронической усталости // Doctor. — 2002. — № 6. — С. 30–33.

- Зулкарнеев Р. А. Изменения в опорно-двигательной системе при хроническом панкреатите // Казанский мед. журн. — 1992. — Т. 73, № 5. — С. 368–371.
- Іпатов А. В., Сергієні О. В., Войтчак Т. Г. Епідеміологія інвалідності внаслідок хвороб органів травлення в Україні // Гастроентерологія: Респ. міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2004. — Вип. 35. — С. 21–27.
- Каширская Н. Ю., Капранов Н. И., Васильева Ю. И. Трудности в диагностике муковисцидоза // Вопросы современной педиатрии. — 2005. — № 1. — С. 89–92.
- Кондратенко П. Г., Васильев А. В., Конькова М. В. Острый панкреатит: современный взгляд на проблему // Мистецтво лікування. — 2006. — № 6. — С. 76–82.
- Корніцька-Боровик І. О. Операції на шлунку та дванадцятипалій кишці, як чинники впливу на мінеральний стан кісткової тканини // Укр. мед. альманах. — 2003. — № 5. — С. 205–207.
- Коротько Г. Ф. Секречія піджелудочної залози: 2-е изд. — Краснодар: Б. и., 2005. — 312 с.
- Кравцов М. П., Крадаш И. И. К изучению панкреатической энцефаломиелопатии // Демиелинизирующие заболевания нервной системы в эксперименте и клинике. — Минск, 1975. — С. 107–112.
- Краснов В. В. Микрофлора кишечника и иммунитет. — Н. Новгород: Изд-во Нижегород. мед. акад, 2003. — 46 с.
- Кубышкин В. А., Вишневский В. А. Рак поджелудочной железы. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 386 с.
- Кузин Н. М., Егоров А. В. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. — М.: Медицина, 2001. — 208 с.
- Кузнецов В. Н. Неврологические осложнения при панкреатитах: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: (14.00.13). — М., 1973. — 21 с.
- Линевский Ю. В., Линевская К. Ю., Воронин К. А. Синдром мальассимиляции и его лечение у больных хроническим панкреатитом // Мистецтво лікування. — 2006. — № 4. — С. 13–15.
- Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
- Малкова Е. В. Особенности течения церебральных сосудистых пароксизмов при хронической гепатохолецистопанкреатической недостаточности // Вопросы сосудистой патологии головного и спинного мозга. — Кишинев, 1967. — С. 102–106
- Маргынoв Ю. С., Малкова Е. В., Кузнецов В. Н. Неврологические осложнения у больных панкреатитом и их лечение // Тактика неотложной хирургии. — Саратов, 1976. — С. 176–178.

- Мартынов Ю. С., Малкова Е. В., Кузнецов В. Н. Неврологические осложнения при панкреатитах // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1974. — Т. 74, вып. 6. — С. 852–859.
- Мартынов Ю. С., Малкова Е. В., Кузнецов В. Н. Неврологические проявления у больных панкреатитом и их лечение // Актуальные вопросы гастроэнтерологической и сердечно-сосудистой хирургии. — Таллин, 1976. — Ч. 1. — С. 119–122.
- Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов: Пособие для врача / М. А. Школьникова, С. Н. Чупрова, Л. А. Калинин и др. — М.: Медпрактика-М, 2002. — 28 с.
- Методика оценки пищевого статуса больных с белково-энергетической недостаточностью: Учеб.-метод. пособие / Авт.: И. В. Маев, А. Б. Петухов, А. Н. Мартинчик и др. — М.: ВУНМЦ, 1999. — 31 с.
- Муковисцидоз (современные достижения и актуальные проблемы): Метод. рекомендации / ГУ Медико-генетический научный центр РАМН; Под ред. Н. И. Капранова, Н. Ю. Каширской. — М.: Би., 2005. — С. 104.
- Немцов В. И. Полигиповитаминозы в клинической практике: (Ч. 1) // Новые СПб врачев. ведомости. — 2004. — № 1. — С. 33–42.
- Немцов В. И. Полигиповитаминозы в клинической практике: (Ч. 2) // Новые СПб врачев. ведомости. — 2004. — № 2. — С. 27–35.
- Никс В. А. Хроническая усталость. Болезнь ли это?. — М.: ИД Уникум Пресс, ИД Инфра-М, 2002. — 176 с.
- Острая и хроническая недостаточность мозгового кровообращения у больных с заболеваниями гепато-холецисто-панкреатической системы / Н. К. Боголепов, Ю. С. Мартынов, Е. В. Малкова, В. Н. Кузнецов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1971. — Т. 71, вып. 2. — С. 210–220.
- Панкреатическая энцефаломieloпатия / Ю. С. Мартынов, Е. В. Малкова, В. Н. Кузнецов, В. И. Кузнецова // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1973. — Т. 73, Вып. 9. — С. 1333–1340.
- Парфенов А. И. Целиакия. Эволюция представлений о распространённости, клинических проявлениях и значимости этиотропной терапии. — М.: Анахарсис, 2007. — 376 с.
- Пермяков Н. К., Подольский А. Е., Титова Г. П. Ультроструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1973. — 240 с.
- Пищевая аллергия у детей: Пособие для врачей / Сост.: И. И. Балаболкин и др. / Под ред. И. И. Балаболкина. — М.: Би., 2006. — 53 с.
- Пищевая аллергия: современные методы диагностики и лечения: Метод. рекомендации / Сост.: В. С. Мошкевич, О. А. Митковская. — Алматы: Би., 2006. — 28 с.

- Попович А. Ю. Рак поджелудочной железы // Мистецтво лікування. — 2006. — № 4. — С. 67–74.
- Ревуцкий Б. И. Электролиты крови и соков пищеварительных желез у больных хроническими заболеваниями органов пищеварения // Терапевт. архив. — 1970. — Т. 52, № 12. — С. 57–62.
- Руководство по клинической хирургии / Под ред. П. Г. Кондратенко. — Донецк, 2005. — 752 с.
- Савощенко И. С., Тужилин С. А., Трангейзер В. А. Колебания электролитов в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом под влиянием диетотерапии // Терапевт. архив. — 1966. — Т. 38, № 1. — С. 83–87.
- Свиридюк В. З. Використання антропометрії в практиці сімейного лікаря для діагностики хронічного панкреатиту // Сімейна медицина. — 2004. — № 4. — С. 58–61.
- Федоров В. Д., Бурiev И. М., Икрамов Р. З. Хирургическая панкреатология. — М.: Медицина, 1999. — 207 с.
- Філіппов Ю. О., Скирда І. Ю., Петречук Л. М. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні // Гастроентерологія: Респ. міжвід. зб. — Дніпропетровськ, 2006. — Вип. 37. — С. 3–9.
- Хронический панкреатит: Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов, В. В. Грубник, Дж. Горовиц и др. — Київ: Здоров'я, 2000. — 255 с.
- Хронопатология и хронотерапия хронического панкреатита: (Ч. 1. «Сезонные ритмы и превентивная терапия») / А. А. Фёдоров, И. В. Оранский, В. Ю. Гуляев и др. // Вопр. Курортологии, физиотерапии и ЛФК. — 2007. — № 1. — С. 26–29.
- Циммерман Я. С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. — Пермь: Перм. мед. акад., 2002. — 252 с.
- Цинк в педиатрической практике: Учеб. пособие / Авт.: Л. А. Щеплягина и др. / Под ред. Л. А. Щеплягиной. — М.: Медпрактика-М, 2001. — 84 с.
- Шелагуров А. А., Ергалиева К. К. Нарушение электролитного обмена у больных панкреатитами // Клин. медицина. — 1971. — № 8. — С. 81–85.
- Шептулин А. А. Синдром мальабсорбции: клиника, диагностика и лечение // Consilium medicum. — 2001. — № 6. — С. 267–269.
- Acute pancreatitis: Novel concepts ni biology and therapy / Ed. M. W. Büchler et al. — Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. — 548 p.
- Atlas of clinical gastroenterology / A. Forbes, J. J. Misiewicz, C. C. Compton et al. — 3. ed. — Edinburgh et al.: Elsevier Mosby, 2005. — 358 p.

- Barbu S. T., Cazacu M. Tuberculosis infection during chronic pancreatitis: incidence and risk factors // *Pancreatology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 270.
- Bone changes in patients with chronic pancreatitis / H. Dujsikova, J. Tomandl, A. Sevcikova, P. Dite // *Pancreatology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 270.
- ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Vilarino-Insua, M. Iglesias-Rey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, No 4. — P. 484–488.
- Carnitine profile in pancreatic enzyme supplemented patients with chronic pancreatitis / M. Figler, G. C. Talián, J. Bene et al. // *Pancreatology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 269.
- Chronic Pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy / Ed. M.W.Büchler et al. — Berlin; Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002. — 614 p.
- Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. J.E. Dominguez-Munoz.— Oxford et al.: A Blackwell Publ. Co., 2005.— 535 p.
- Diseases of the pancreas / Ed. M. W. Büchler et al. — Basel et al.: Karger, 2004. — 212 p.
- Dutta S.K., Procaccino F., Aamodt R. Zinc metabolism in patients with exocrine pancreatic insufficiency // *J. Am. Coll. Nutr.* — 1998. — Vol. 17. — P. 556–563.
- Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J.E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 993–1000.
- Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
- Gastric electrical stimulation is associated with improvement in pancreatic exocrine function in humans / J. Luo, A. Al-Juburi, H. Rashed et al. // *Pancreas*. — 2004. — Vol. 29. — P. 41–44.
- The identification of nutritional deficiencies in a patient with a 5 year history of chronic alcohol-induced pancreatitis / S.N. Duggan, S.M. Egan, H. O’Grady et al. // *Pancreatology*. — 2007. — Vol. 7. — P. 269.
- Influence of treatment with pancreatic extracts on pancreatic enzyme secretion / J. Mössner, H. P. Wresky, W. Kestel et al. // *Gut*. — 1989. — Vol. 30. — P. 1143–1149.
- Johnson C. D., Imrie C. W. Pancreatic disease: Basic science and clinical management. — London et al.: Springer, 2004. — 490 p.

- Khosla S., Melton L.J. Clinical practice: Osteopenia // N. Engl. J. Med. — 2007. — Vol. 356, No 22. — P. 2293–2300.
- Konservative und interventionelle Therapiemaßnahmen bei der chronischen Pankreatitis / H.T. Schneider, J.-M. Löhr, C. Ell, E.G. Hahn // Chirurg. Gastroenterol. — 1996. — Vol. 12. — P. 206–212.
- Lankisch P.G., Lembcke B. Therapy of exocrine pancreatic insufficiency // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1984. — Vol. 109. — P. 720–722.
- Layer P., Gröger G. Fate of pancreatic enzymes in the human intestinal lumen in health and pancreatic insufficiency // Digestion. — 1993. — Vol. 54, Suppl. 2. — P. 10–14.
- Layer P., Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives. // Pancreas. — 2005. — Vol. 26. — P. 1–7.
- Löhr A. Der natürliche Verlauf der chronischen Pankreatitis: Die Entwicklung der Leitsymptome Schmerzen, exokrine und endokrine Pankreasinsuffizienz und die Prognose der Erkrankung: Med. Diss. Göttingen, 1990.
- Löhr J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency. — 1. ed. — Bremen: UNI-MED, 2007. — 71 p.
- Mössner J. Chronische Pankreatitis: Ernährung und Schmerztherapie // Praxis. — 1998. — Vol. 87. — P. 1548–1557.
- Neoptolemos J.P., Bhutani M.S. Fast facts: Diseases of the pancreas and biliary tract. — Oxford: Health Press, 2006. — 128 c.
- Neoptolemos J.P., Lemoine N.R. Pancreatic cancer: Molecular and clinical advances. — Berlin: Black Well Wissenschafts-Verlag GmbH, 1996. — 346 p.
- Netter F.H. The Netter collection of medical illustrations. — NY: Colorpress, 2001. — Vol. 3, p. 3: Digestive System. — 200 p.
- The Pancreas / Ed. H.G. Beger et al. — Oxford et al.: Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.
- Schwere chronische Pankreatitis / T. Schneider, M. Farnbacher, T. Rabenstein et al. // Kassenarzt. — 1999. — Vol. 39. — P. 28–32.
- Serum-b-Carotin: ein einfacher statistischer Laborparameter für die Diagnostik der Steatorrhoe / B. Lembcke, K. Geibel, S. Kirchhoff, P.G. Lankisch // Dtsch. Med. Wochenschr. — 1989. — Bd. 114, No 7. — S. 243–247.
- Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus / E. Kerem, S. Conway, S. Elborn, H. Heijerman // J. of Cystic Fibrosis. — 2005. — Vol. 4. — P. 7–26.

Научное издание

Н. Б. Губергриц

ПРАКТИЧЕСКАЯ ПАНКРЕАТОЛОГИЯ

Сдано в набор: 25.02.2008. Подписано в печать: 18.03.2008

Формат 60x90/16. Бумага офсетная 80 г/м²

Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная

Тираж 1000 экз. Заказ №111

Предпечатная подготовка РА «4ТЕ АРТ»

Н. Б. Губергриц 

**ПРАКТИЧЕСКАЯ
ПАНКРЕАТОЛОГИЯ**