

**МИНИСТЕРСТВО ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ, НАУКИ И
ИННОВАЦИЙ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

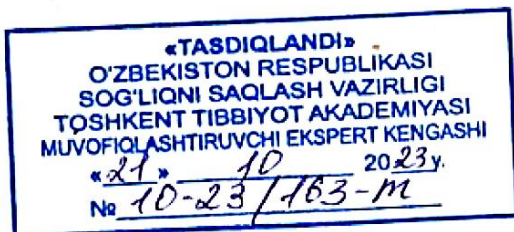
Эргашев У.Ю., Маликов Н.М.

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА**

Монография

Ташкент – 2023

**O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI**



«TASDIQLAYMAN»
Toshkent tibbiyot akademiyasi
muvofiglashtiruvchi Ekspert
kengashi raisi, t.f.d., professor
X.S. Axmedov
« 21 » 10 2023-y.

U.Yu.Ergashev, N.M.Malikov

**«СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА»**

(monografiya)

Toshkent-2023

Эргашев У.Ю., Маликов Н.М. // “Современные взгляды на лечение хронического панкреатита”: Монография // ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» – Ташкент, 2023 г. – 152 с.

Составители:

Эргашев У.Ю. заведующий кафедрой общей хирургии ТМА №2, д.м.н., профессор

Маликов Н.М. ассистент кафедры общей хирургии ТМА №2

Рецензенты:

Хайитов И.Б. кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней семейной медицины ТМА

Баймаков С.Р. заведующий кафедрой хирургии и военно-полевой хирургии Ташкентского государственного стоматологического института, доктор медицинских наук, доцент

Монография - посвящена решению актуальных проблем хронического панкреатита, тактических взглядов, проблем ведения больных в стационарных условиях. Методы скрининга пациентов полностью охвачены. Методы лечения объяснялись только исходя из законов современной хирургии и терапии. Данная монография представляет большой практический и научный интерес для врачей - хирургов, гастроэнтерологов, эндоскопистов, рентгенологов, специалистов ультразвуковой диагностики.

ISBN: 978-9910-02-043-8

© Эргашев У.Ю., Маликов Н.М.

© ООО «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	5
ОТ АВТОРА.....	6
СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ	8
ВВЕДЕНИЕ.....	9
ГЛАВА I. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	15
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
ГЛАВА III. МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА.....	37
ГЛАВА IV. ПОСВЯЩЕНА ПОЛНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ПАНКРЕАТИТА.....	55
ГЛАВА V. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА.....	69
5.1. Степени тяжести ХП	84
ГЛАВА VI. ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА	90
ГЛАВА VII. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА.....	108
7.1. Эндоскопические вмешательства при хроническом панкреатите	115
7.2. Показания и методы хирургического лечения при хроническом панкреатите	120
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	130
ВЫВОДЫ.....	133
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	135

ОТ АВТОРА

**Эргашев У.Ю. - заведующий
кафедрой общей хирургии ТМА
№2, д.м.н., профессор
Маликов Н.М. - ассистент
кафедры общей хирургии ТМА
№2**

В последние годы, благодаря развитию хирургической науки, в практике областных и районных больниц широко используются многие сложные диагностические аппараты - рентгенотелевизионная, ультразвуковая и эндоскопическая диагностическая аппаратура. Кроме того, выполняются эндохирургические и малоинвазивные операции за счет быстрого внедрения нового диагностического оборудования (ангиография, компьютерная томография и др.), новых технологий. Все это, непрерывные научные исследования в области хирургии, разработка и широкое внедрение высокоэффективных оперативных вмешательств, основанных на опыте мировой науки, приносят свои плоды в масштабах нашей страны. Благодаря масштабной научно-практической работе, проводимой в области медицины, хирургия сегодня позволяет применять лапароскопические хирургические методы не только при острой форме этого заболевания, а инвазивные операции при многих других тяжелых и острых хирургических заболеваниях. В связи с этим появление новых направлений в области хирургии создает потребность в создании новых учебников, монографий и учебной литературы, связанных с этой областью. Соблюдая строгую последовательность в обучении студентов, была предпринята попытка передать ранее накопленный опыт в этой сложной области медицины на научной основе. Сегодняшние врачи, ординаторы, профессора и преподаватели, докторанты, магистры, независимые исследователи и студенты, применяя на практике теоретические знания, полученные из монографии, завтра должны будут оказывать услуги населению в соответствии с требованиями времени.

Хронический панкреатит, в свою очередь, является одной из актуальных проблем хирургии и проблема в целом остается нерешенной. Несмотря на это, в медицине достигнуто много успехов в лечении хронического панкреатита. Тем не менее, мы решили применить уникальный подход в этой области. В монографии предпринята попытка создать целостную картину хронического панкреатита. Этиология, классификации, методы лечения пытались быть полностью освещены.

Мы считаем, что данная монография станет отличным справочником для многих молодых хирургов, терапевтов, гастроэнтерологов и студентов. Мы с радостью принимаем все замечания и предложения.

СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

ПЖ – поджелудочная железа

СД – сахарный диабет

УЗИ – ультразвуковое исследование

ХП – хронический панкреатит

АД – артериальное давление

БДС – большой дуоденальный сосочек

БТ – базисная терапия

ГНПП - гнойно-некротический парапанкреатит

ГО – гнойные осложнения

ДН – дыхательная недостаточность

ДПК – двенадцатиперстная кишка

МСКТА – мультиспиральная компьютерно-томографическая ангиография

ОН – органная недостаточность

ОП – Острый панкреатит

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПА – панкреатический абсцесс

ПИ – перипанкреатический инфильтрат

ПКПЖ – псевдокиста поджелудочной железы

ПН – почечная недостаточность

ПОН – полиорганная недостаточность

ССВО – синдром системного воспалительного ответа

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

ССН – сердечно-сосудистая недостаточность

ФГДС – фиброгастродуоденоскопия

ЭПСТ – эндоскопическая папиллосфинктеротомия

ЭРХПГ-эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ВВЕДЕНИЕ

Хронический панкреатит - это группа хронических заболеваний поджелудочной железы различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, проявляющиеся различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций. Диагноз хронического достаточно трудную задачу для врачей, работающих в хирургических клиниках. Обострение хронического панкреатита необходимо дифференцировать от таких заболеваний, как синдром раздраженного кишечника, болезнь Крона, язвенный колит, кишечная непроходимость, обострение хронического холецистита, хронический гепатит, а также патологии гепатобилиарной системы, связанной с беременностью; ранним токсикозом беременных, чрезмерной рвотой беременных, преэклампсией, острой жировой дистрофией печени.

Понятие **«хронический панкреатит» (ХП)**, по современным представлениям, обозначает хронический полиэтиологический воспалительно–дегенеративный процесс в поджелудочной железе, характеризующийся достаточно длительным течением. Он является результатом воздействия активированных панкреатических ферментов на паренхиму и строму железы с перманентной деструкцией, прогрессирующей атрофией, замещением клеточных элементов паренхимы соединительной тканью, появлением псевдокист, кальцификацией железы, снижением ее экзо– и эндокринной функции. Поскольку воспалительный компонент в развитии ХП не является единственным и даже ведущим, то, по мнению W.Ness (1969), это заболевание было бы правильнее определять как «панкреатопатию». ХП не имеет патогномоничных клинических симптомов, что значительно затрудняет его диагностику. Трудность в диагностике также обусловлена частым сочетанием поражения поджелудочной железы с патологией других органов пищеварительного тракта. Это связано преимущественно с развитием ХП на фоне заболеваний пищеварительной системы или вовлечением в патологический процесс органов пищеварения при имеющемся ХП.

Можно дать другое определение. **Хронический панкреатит** – это воспалительное заболевание поджелудочной железы, характеризующееся болями в животе, периодическими эпизодами острого панкреатита и фиброзом органа, следствием которого является экзокринная и эндокринная панкреатическая недостаточность».

В последние годы во всём мире наблюдается тенденция к увеличению частоты распространения хронических панкреатитов. Одним из ведущих этиологических факторов острого панкреатита, в том числе деструктивного, безусловно признаны заболевания жёлчных путей. Однако следует отметить, что ряд авторов подвергают сомнению развитие ХП при заболеваниях жёлчных протоков, особенно после хирургических вмешательств, когда патологический процесс в поджелудочной железе очень редко приобретает хронический характер. Подобные сомнения не находят подтверждения в клинико-экспериментальных исследованиях российских и зарубежных учёных.

Роль генетических мутаций в генезе ХП изучается продолжительный отрезок времени. Наследственный панкреатит впервые был описан более 60 лет назад. Причиной его развития являются мутации генов, вовлеченных в регуляцию протеазно/антипротеазной системы (PRSS1, SPINK1, CTSC, CPA1). Наличие данных мутаций увеличивает вероятность развития не только наследственного, но и других вариантов панкреатита (идиопатического или алкогольного), особенно при дополнительном воздействии неблагоприятных внешних факторов, таких как алкоголь, курение и т. д. У 40% больных идиопатическим рецидивирующим острым или хроническим панкреатитом выявляются мутации гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR). Они способствуют сгущению секрета поджелудочной железы и предрасполагают к развитию эпизодов острого панкреатита и формированию ХП под влиянием различных факторов внешней среды (прием алкоголя или лекарств, употребление жирной пищи и т. д.).

Известно, что приблизительно у 4–5% больных ХП в течение 20 лет развивается рак поджелудочной железы, особенно высока вероятность развития у пациентов с наследственным и тропическим панкреатитом. У части больных рак поджелудочной железы, приводя к обструкции панкреатических протоков, определенный отрезок времени может протекать под маской ХП. В исследовании Munigala S. и соавт. (2014) проводилось изучение частоты недиагностированного рака поджелудочной железы у пациентов с недавно (до 3 лет) установленным диагнозом ХП. Ретроспективный анализ данных 471 992 пациентов за 10-летний период показал, что у 917 больных (0,19%) был выявлен рак поджелудочной железы, у 2 175 пациентов (0,46%) диагноз ХП был установлен впервые. Рак поджелудочной железы, выявленный в течение 2 лет после постановки диагноза ХП, был обнаружен у 44 пациентов, что составило 4,8% от количества больных раком поджелудочной железы. Время, прошедшее от момента постановки диагноза ХП и до установления наличия рака поджелудочной железы, составило ≤ 60 дней у 14 пациентов, 3–12 месяцев – у 25 и 13–24 месяца – у 5 больных. Таким образом, у 5% больных раком поджелудочной железы первоначально ошибочно был поставлен диагноз ХП. О возможности рака поджелудочной железы необходимо помнить у пациентов в возрасте старше 40 лет, особенно при отсутствии в анамнезе злоупотребления никотином и алкоголем.

В другом исследовании проводилась количественная оценка выраженности фиброза поджелудочной железы. 120 больных с нормальной ПЖ составили контрольную группу (КГ) и 35 пациентов с опухолями ПЖ и последующей панкреатэктомией – основную группу (ОГ). Все пациенты подверглись проведению трансабдоминальной эластометрии поджелудочной железы. У больных КГ средние показатели эластометрии составили $3,73 \pm 1,84$ kPa (без достоверных отличий показателей в головке, теле и хвосте ПЖ). У больных ОГ средние показатели эластометрии составили $7,18 \pm 5,50$ kPa. Сопоставление показателей эластометрии и послеоперационного гистологического

исследования показало, что степень выраженности фиброза достоверно коррелировала с показателями эластометрии ($r = 0,724$, $p < 0,001$).

По современным представлениям хронический панкреатит (ХП) — это хронический полиэтиологический воспалительно-дегенеративный процесс в поджелудочной железе (ПЖ), характеризующийся длительным и прогрессирующим течением с периодическими обострениями, который является результатом воздействия активированных панкреатических ферментов на паренхиму и строму железы с деструкцией, прогрессирующей атрофией, замещением клеточных элементов паренхимы соединительной тканью, изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием стриктур, ретенционных кист и конкрементов, появлением псевдокист, кальцификацией ПЖ, снижением её экзо- и эндокринной функции и возникновением различных осложнений. Актуальность проблемы диагностики и лечения больных с ХП обусловлена ростом заболеваемости, которая в индустриально развитых странах достигает 25–30 случаев на 100 000 населения, в России — от 27 до 50 случаев на 100 000 населения в год. Несмотря на широкую распространённость, число нерешённых проблем в диагностике и лечении ХП не уменьшается. Нет общей точки зрения на патогенез, морфогенез и прогноз течения заболевания. Не решены трудности дифференциальной диагностики ХП и рака ПЖ, отчего во многом зависит рациональная хирургическая тактика. Отсутствуют единые подходы и показания к хирургическому лечению, месту и роли малоинвазивных технологий в лечении пациентов с данной патологией.

Теперь для воображения поговорим об **остром панкреатите**. Глубокое расположение поджелудочной железы и ее сложные анатомотопографические взаимоотношения с такими важными органами, как двенадцатиперстная кишка, желчный пузырь и ее проток, поперечная ободочная кишка, мезентеральные сосуды, нижняя полая и воротная вена, солнечное и брыжеечное сплетение, долгое время создавали представление об органе, недоступном для оперативного вмешательства. Между тем ввиду исключительно важной роли этого

органа в жизнедеятельности организма, изучение ее физиологии и патологии продолжаются до сих пор.

Радикальные операции на поджелудочной железе более широко стали применяться только в последние 10-15 лет. В настоящее время нет единого представления об этиологии и патогенезе ХП и ОП, что определенным образом представляет трудности при решении различных подходов к его лечению.

Показатели гнойных осложнений и летальности при ОП все еще остаются высокими, следовательно в структуре летальности на долю гнойных осложнений приходится от 40 до 80%, что требует более глубокого изучения как консервативных мероприятий так и хирургических вмешательств. Из за тесной анатомической и функционально связи с двенадцатиперстной кишкой и желчевыводящей системой, неизбежно сказывается на этиологию и патогенезе развития ОП, а в случае поражения забрюшинной клетчатки изза отсутствия тканевых барьеров процесс склонен к скорейшему распространению на другие отделы живота. По данным ряда авторов, для предотвращения подобных осложнений необходимо адекватное лечение заболевания в начальной фазе энзимной токсемии.

Как известно основными звеньями консервативного лечения, имеющего целью профилактики развития гнойнонекротических осложнений, является антибактериальная терапия и подавление секреции поджелудочной железы. Однако в литературе до сих пор нет единого мнения о тактике раннего консервативного лечения ХП и ОП, а также показаниям к оперативному лечению. При всем многообразии причин механизмов развития ОП, в основе развития ферментной токсемии лежит активация панкреатических ферментов и аутолиз собственной ткани.

По многочисленным литературным данным консервативная терапия с применением блокаторов панкреатического биосинтеза (соматостатина) является основным методом лечения данного заболевания, поскольку это угнетает секрецию и активацию ферментов, чем попытки ингибировать их активность в крови.

С точки зрения патофизиологии развития ОП, только подавление секреторной и ферментативной активности поджелудочной железы является основой прерывания цепи патологических механизмов.

По многочисленным литературным данным соматостатину принимали в основном эндокринологическим больным, но последние время многочисленные исследование применением показало что значительно угнетать секрецию и активации ферментов ЖКТ и ПЖ.

Таким образом, даже краткий обзор литературы, посвящённой хирургии ХП, свидетельствует о многих нерешённых и спорных вопросах в реализации современной лечебно-диагностической программы с позиций выработки критериальных показателей и тактических подходов у таких больных. Их выработка и обоснование хирургической тактики лечения пациентов с ХП на основе доказательной медицины обеспечат не только индивидуальный характер и адекватность оперативных вмешательств, но и позволят улучшить непосредственные и отдалённые результаты операций, а также качество жизни больных.

ГЛАВА I. АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.

Поджелудочная железа располагается забрюшинно, ниже левой доли печени и позади желудка на уровне LI – LII и окружена жизненно важными образованиями (рис.1). Справа она ограничена двенадцатиперстной кишкой, слева – селезенкой. Ее размеры варьируют индивидуально в зависимости от возраста, массы тела и функционального состояния (длина – 15-25 см, ширина в средней части тела – 2-5 см, толщина – до 3 см). Масса железы составляет 70 – 110 г. Вокруг выводных протоков находится железистая ткань. В норме в поджелудочной железе мало соединительной ткани и чрезвычайно много сосудов. Выводные протоки пронизывают всю поджелудочную железу, образуя рисунок «скелета рыбы» (Рис.1).

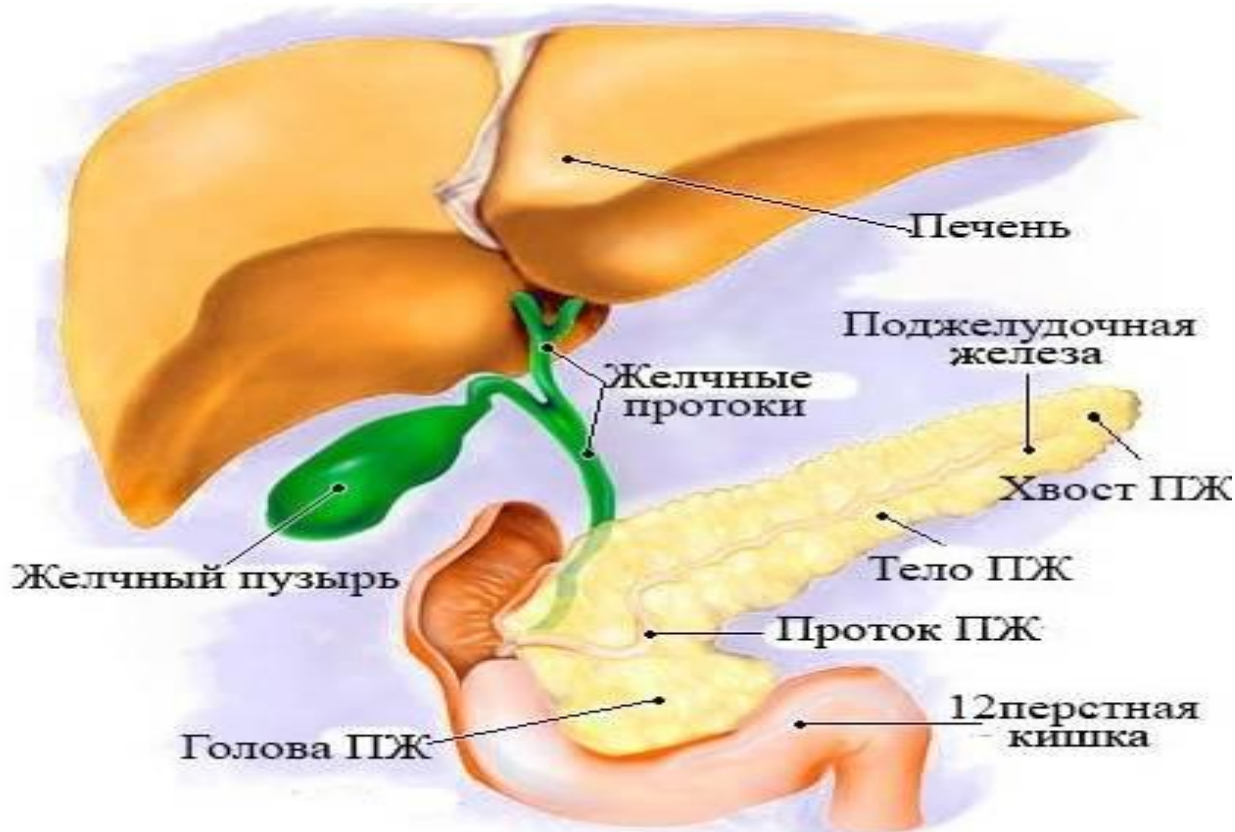


Рис.1

В поджелудочной железе различают головку, шейку, тело и хвост. От головки отходит крючкообразный отросток, обращенный книзу и заворачивающийся под шейку. Головка поджелудочной железы

анатомически интимно связана с двенадцатиперстной кишкой, а хвост – с воротами селезенки. На границе головки с телом образуется вырезка, в которой проходят верхние брыжеечные артерия и вена. Позади головки расположены нижняя полая и воротная вена, правые почечные артерия и вены, общий желчный проток. Дистальный отдел общего желчного протока проходит через головку поджелудочной железы и открывается на большом сосочке двенадцатиперстной кишки, протяженность интрапанкреатической части общего желчного протока колеблется от 1,5 до 6 см (в среднем – 3 см).

Компоненты панкреатического сока – вода (98-99 %), белки, натрий, калий, кальций, бикарбонаты и ферменты (трипсин, химотрипсин, амилаза, липаза, мальтаза, лактаза, рибонуклеаза, эластаза, калликреин и др.). Поджелудочная железа у человека закладывается на 3-4-й неделе внутриутробной жизни из 2 вентральных и 1 дорсального выростов средней части эмбриональной кишки. Из дорсального зачатка в дальнейшем формируются тело и хвост железы, из вентральных – печень, желчный пузырь и головка поджелудочной железы. Вначале головка и дистальная часть поджелудочной железы развиваются сравнительно изолированно, и только после поворота эмбриональной кишки вентральный и дорсальный зачатки сливаются, образуя непарный орган.

Шейка поджелудочной железы расположена на уровне слияния селезеночной и нижней брыжеечной вен. Тело имеет форму треугольной пирамиды с передневерхней, передненижней и задней поверхностями, которые покрыты брюшиной. К задней поверхности тела прилежит аорта и селезеночная вена, а позади хвоста находится левая почка с артерией и веной. Спереди поджелудочная железа в области тела и хвоста покрыта брюшиной, которая является задней стенкой сальниковой сумки, и прилежит к задней стенке желудка. К нижней узкой поверхности тела поджелудочной железы, также покрытой париетальной брюшиной, прилегают горизонтальная часть двенадцатиперстной кишки, петли тонкой и левый изгиб ободочной кишки. Поджелудочная железа имеет

рыхлую тонкостенную соединительнотканную **капсулу**, ее паренхима разделена соединительнотканными пластинками на дольки. В соединительнотканных пластинках проходят кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна и выводные протоки железы (Рис. 2).

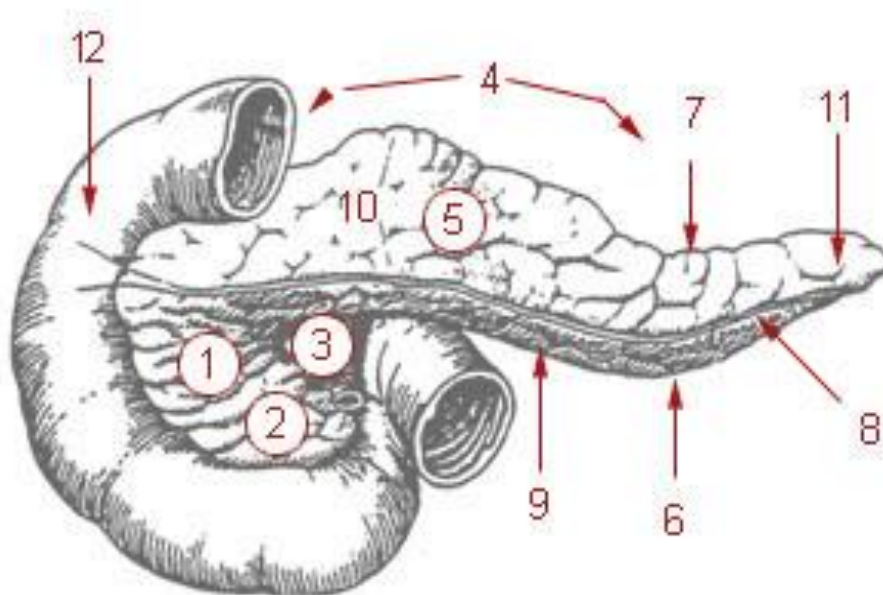


Рис. 2

- 1: головка**
- 2: крючковидный отросток**
- 3: панкреатическая вырезка**
- 4: тело**
- 5: передняя поверхность**
- 6: нижняя поверхность**
- 7: верхний край**
- 8: передний край**
- 9: нижний край**
- 10: сальниковый бугор**
- 11: хвост**
- 12: двенадцатиперстная кишка**

Из многочисленных мелких протоков отдельных долек секрет собирается в протоке поджелудочной железы, проходящем через центральную часть хвоста и тела поджелудочной железы. По вставочным, межацинальным и внутривдольковым протокам секрет поджелудочной железы поступает в **главный ее проток (вирсунгов)**, открывающийся в двенадцатиперстную кишку на большом сосочке двенадцатиперстной кишки, образуя в 75% случаев вместе с общим желчным протоком общую ампулу со сфинктером печечно-поджелудочной ампулы (**сфинктер Одди**). Приблизительно в 50 – 70 % случаев имеется **добавочный проток поджелудочной железы (санториниев)**, открывающийся в двенадцатиперстную кишку на малом сосочке двенадцатиперстной кишки, расположенном на 2 см выше большого (рис.3).

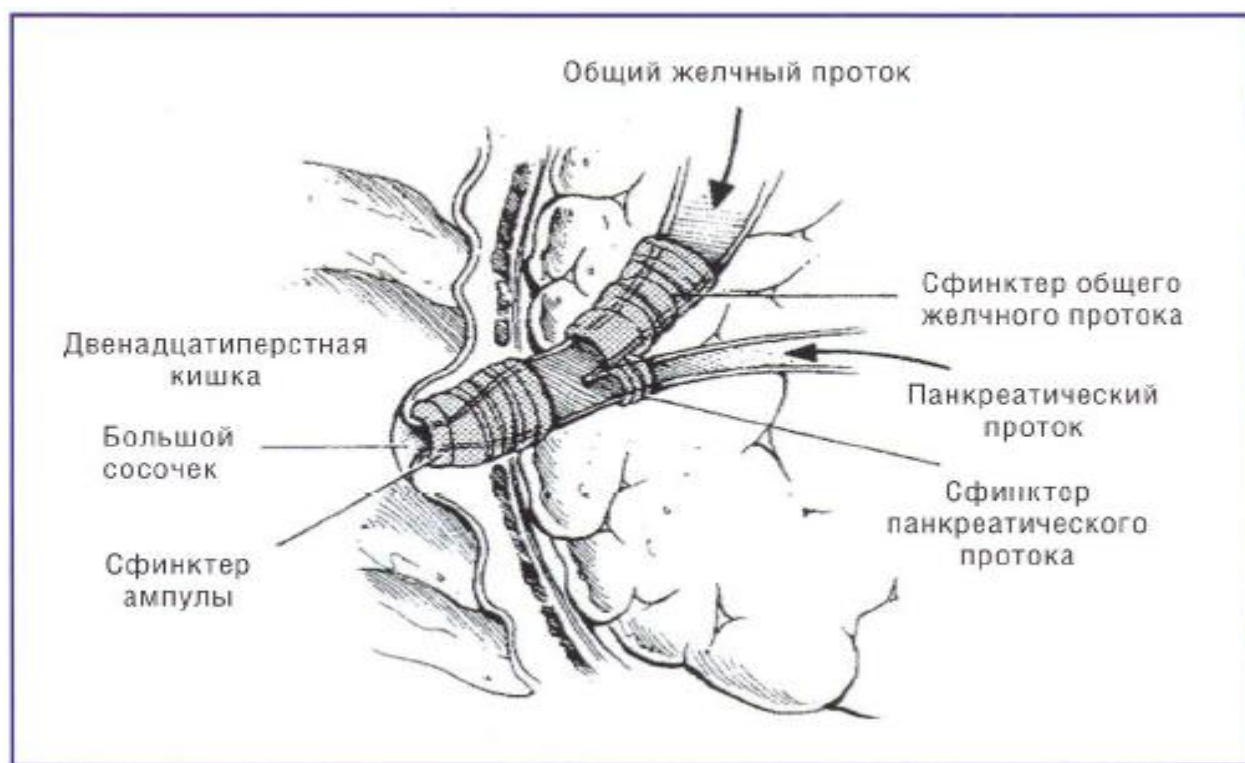


Рис.3

Большой сосочек двенадцатиперстной кишки имеет свой, независимый от мышц двенадцатиперстной кишки сфинктер печечно-поджелудочной ампулы. Последний состоит из трех слоев неисчерченных мышечных волокон (рис.4): а) мощного циркулярного слоя, расположенного вокруг общего желчного протока; б) продольного

слоя, находящегося в углу между общим желчным протоком и протоком поджелудочной железы. Сокращения его способствуют продвижению желчи и панкреатического сока; в) циркулярного и продольного слоев, расположенных вокруг сфинктера печечно–поджелудочной ампулы. Если ампула длинная, сфинктер захватывает лишь ее терминальную часть, его сокращения препятствуют поступлению желчи в поджелудочную железу. По срединной линии между поджелудочной железой и позвоночным столбом проходит брюшная аорта, от которой над верхним краем железы отходит чревная аорта (tr. coeliacus), немного ниже позади железы – верхняя брыжеечная артерия. Справа от аорты проходит нижняя полая вена.

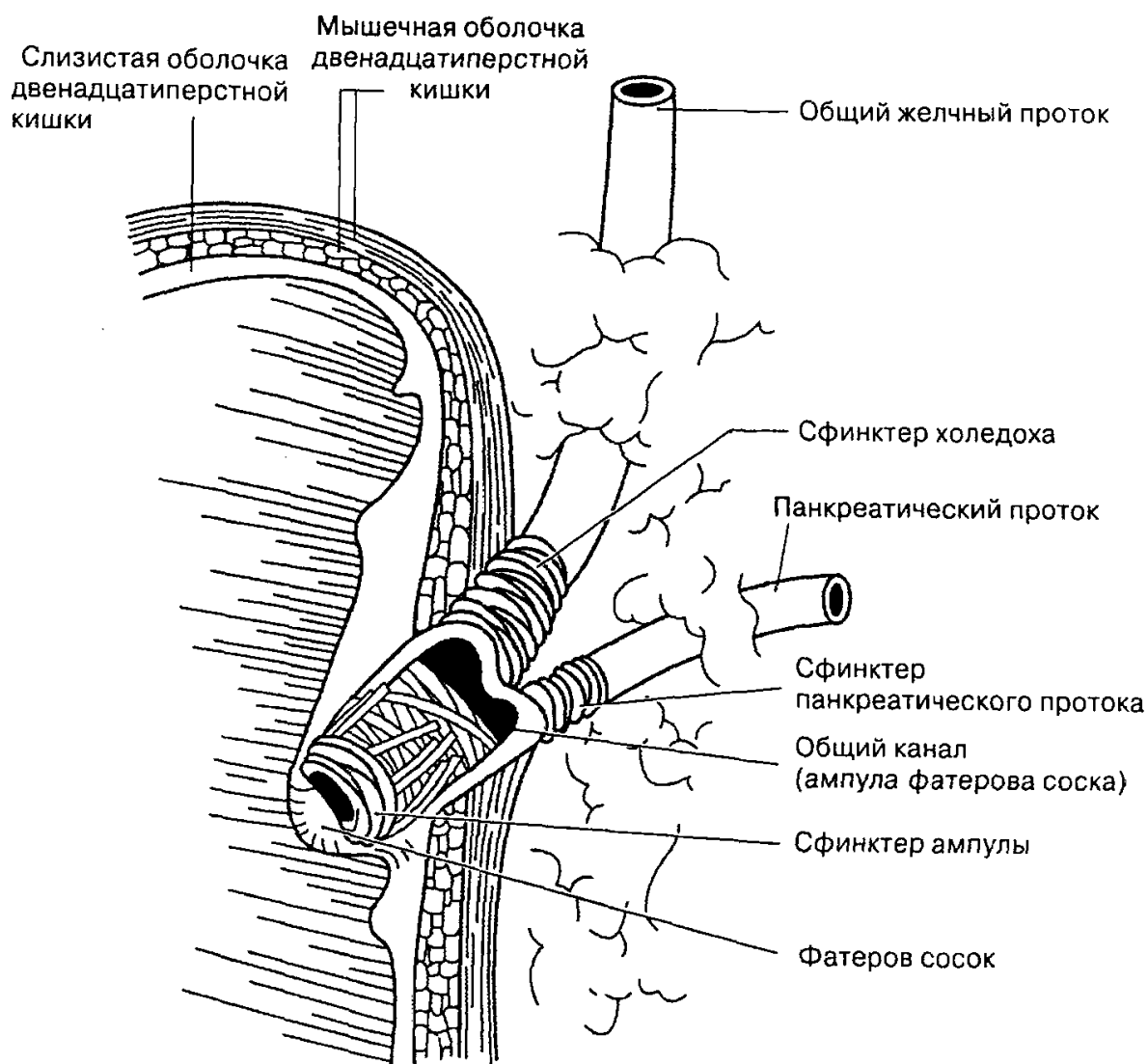


Рис.4

Забрюшинная клетчатка - Некротизирующий панкреатит без изменений клетчаточных пространств - это абстракция. Появление агрессивного панкреатогенного выпота в забрюшинной клетчатке - главный акт общей драмы заболевания. Пораженная клетчатка составляет основную массу измененных тканей. Развивающаяся там воспалительная реакция секвестрирует наибольшую часть жидкости и электролитов. Из клетчаточных пространств резорбируется основная масса ферментов, активных метаболитов повреждения и медиаторов. Процесс распространения агрессивного выпота по клетчатке, так же как и по паренхиме железы, сопровождается выраженным болевым синдромом, напоминающим по интенсивности перфорацию полого органа. При этом локализация боли в целом соответствует зоне распространения агрессивного экссудата. Нарастающее всасывание из обширной массы имбибированной клетчатки ведет к появлению развернутой шоковой реакции и ферментной токсемии, которая усугубляет системные дисфункции. Со временем прогрессирование зоны панкреатической агрессии замедляется и останавливается. Активность ферментов в тканях снижается. Восстанавливается внутренний дренаж поджелудочной железы, наружный отток или секвестрация ее секрета. Местное действие панкреатических ферментов в тканях заканчивается. Часть из них инактивируется тканевыми ингибиторами или отграничивается воспалительным инфильтратом, другая резорбируется и прекращает свое существование в лимфе, крови, других органах и тканях или выделяется с мочой. Остаются последствия в виде значительной массы поврежденных тканей. Следы агрессии липазы четко определяются по наличию стеатонекрозов. Их возникновение связано с расщеплением липидов на глицерин и жирные кислоты. Глицерин хорошо растворим, но жирные кислоты не могут существовать в организме в свободном виде даже короткое время. Соединяясь с кальцием, которого достаточно в крови, плазме и межклеточной жидкости, они образуют нерастворимые соединения – кальциевые мыла. Признак массивного образования стеатонекрозов - падение

содержания кальция в плазме крови. Стеатонекрозы могут иметь разную локализацию. Различными могут быть их количество и распространенность. В относительно легких случаях это несколько мелких бляшек в клетчатке, расположенной рядом с поджелудочной железой. Термин «жировой панкреонекроз», нередко применяющийся в таких ситуациях, не вполне корректен, поскольку некроза поджелудочной железы здесь нет. Кроме того, трудно предположить, что в резорбированном выпоте была активирована только липаза, а остальные ферментные системы секрета оставались неактивными. При массивном выходе сока и активированных ферментов зона распространения стеатонекрозов расширяется и их масса значительно увеличивается. В тяжелых случаях конгломераты стеатонекрозов рассеяны по всей забрюшинной клетчатке, распространяются на мезоколон и брыжейку тонкой кишки. Проникновение воспалительного выпота с большим содержанием активной липазы в брюшную полость приводит к образованию россыпи мелких очагов стеатонекроза под брюшиной - в большом сальнике, на петлях кишечника и т.д. Иногда их можно выявить даже в средостении, куда воспалительный экссудат с активированной липазой может проникнуть из верхних отделов забрюшинной клетчатки контактным путем через диафрагму или ее пищеводное отверстие. (Рис 5).

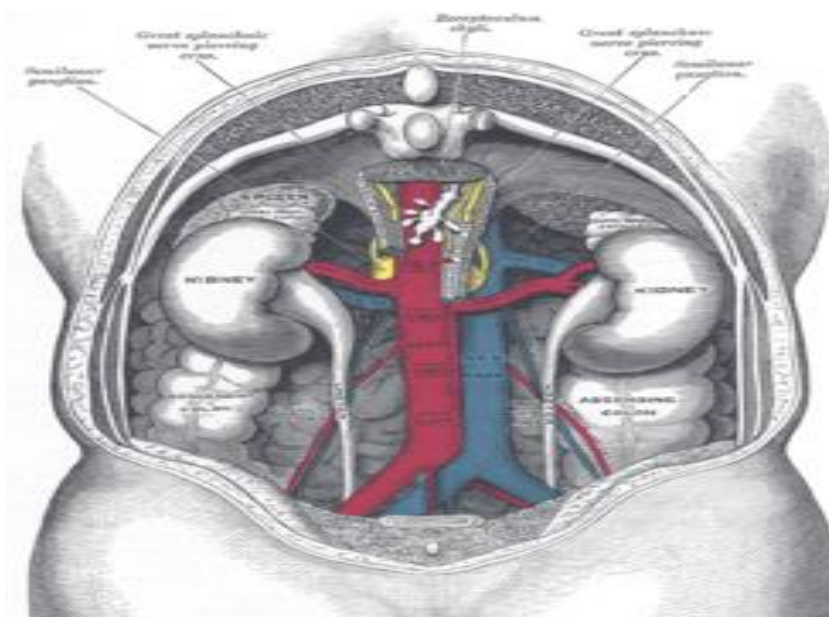


Рис 5.

Поджелудочная железа кровоснабжается по системе печеночной, селезеночной и верхней брыжеечной артерий – *a.gastroduodenalis*, *a.pancreatoduodenalis inferior*, *a.lienalis* (рис.6). Ветви печеночной артерии. От печеночной артерии отходят от 1 до 4 верхних панкреатодуоденальных артерий, которые делятся на передние и задние ветви, проходя по соответствующей поверхности головки поджелудочной железы. Верхние панкреатодуоденальные артерии анастомозируют на передней и задней поверхностях головки с передними и задними нижними панкреатодуоденальными артериями (из верхней брыжеечной артерии), образуя переднюю и заднюю артериальные дуги головки поджелудочной железы. Одна из ветвей, отходящая от передней верхней панкреато-дуоденальной артерии, идет справа налево и сверху вниз по вентральной поверхности головки поджелудочной железы, огибая передний край тела, панкреатической артерии или одной из ветвей селезеночной артерии, образуя вторичную артериальную дугу.

Ветви селезеночной артерии. Селезеночная артерия, проходя вдоль тела и хвоста поджелудочной железы, дает от 1 до 9 панкреатических артерий, которые образуют постоянные ветви.

1. Артерия панкреатическая самая большая, проходящая у верхнего края поджелудочной железы ближе к ее вентральной поверхности, а иногда переходящая на дорсальную поверхность. Она делится на 2 ветви, ее правая ветвь может анастомозировать с левой ветвью нижней панкреато-дуоденальной артерии. Самая большая панкреатическая артерия иногда берет начало от печеночной артерии.

2. Артерия поперечная панкреатическая как правило, является ветвью самой большой панкреатической артерии, но может быть и ветвью желудочно- поджелудочной или верхней панкреатодуоденальной артерии. Эта артерия направляется влево вдоль тела и хвоста поджелудочной железы по ее передней или задней поверхности и анастомозирует с ветвями селезеночной артерии.

3. Артерия добавочная поперечная панкреатическая проходит вдоль верхнего края поджелудочной железы и является анастомозом между двумя панкреатическими артериями.

4. Артерия панкреатическая хвостовая как правило, является одной из ветвей селезеночной артерии и кровоснабжает область хвоста поджелудочной железы. Эта артерия часто анастомозирует с концевой ветвью артерии поперечной панкреатической. Ветви верхней брыжеечной артерии. От верхней брыжеечной артерии, а иногда от ее ветви отходят 1-2 нижние панкреатодуоденальные артерии, которые делятся на правую и левую ветви.

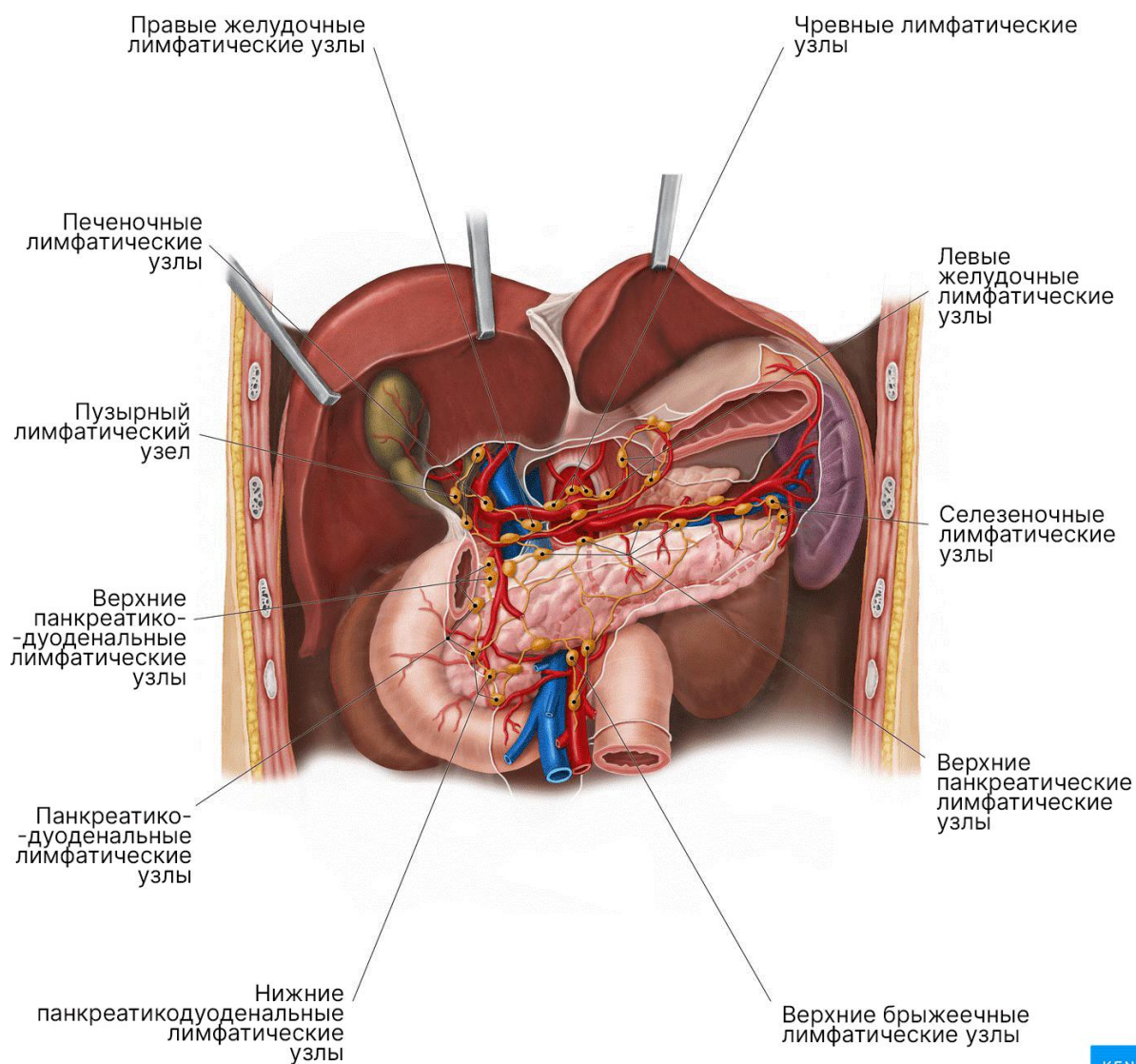


Рис 6.

Вены поджелудочной железы сливаясь, образуют три основных пути оттока.

1. Вена верхняя панкреатодуоденальная впадает в концевую часть селезеночной вены.

2. Вена нижняя панкреатодуоденальная вливается в конечную часть верхней брыжеечной вены.

3. Короткие венозные ветви от тела и хвоста поджелудочной железы впадают непосредственно в селезеночную вену. Позади поджелудочной железы, у места перехода ее головки в тело, при слиянии селезеночной и верхней брыжеечной вен образуется воротная вена. По данным В.Н.Тонкова (1954), нередко вены, идущие от головки поджелудочной железы (одна или несколько), впадают непосредственно в воротную вену.

Все отводящие коллекторы направляют лимфу в узлы, залегающие вокруг аорты на уровне начала почечных артерий, где формируется грудной проток. Лимфатическая система поджелудочной железы широко анастомозируется с лимфатической системой желудка и парааортальной области. Иннервация поджелудочной железы осуществляется в основном за счет ветвей блуждающего нерва, которые подходят к желчным протокам и сфинктеру печечно-поджелудочной ампулы, усиливая их тонус. К поджелудочной железе направляются добавочные ветви, которые не содержат афферентных волокон, проводящих болевой импульс. Пренглионарные волокна блуждающего нерва проходят в поджелудочную железу непосредственно в виде отдельных ветвей или через чревные узлы, в которых они не прерываясь, проходят орган общим стволом с симпатическими волокнами. При этом правый блуждающий нерв в основном иннервирует желчные протоки и сфинктер печечно-поджелудочной ампулы, левый - поджелудочную железу.

Поджелудочная железа развивается из [энтодермы](#) и [мезенхимы](#). Её зачаток 1 появляется на 3-й неделе [эмбрионального развития](#) в виде выпячивания стенки эмбриональной кишки, из которого формируются

головка, тело и хвост. Дифференцировка зачатков на внешнесекреторную и внутрисекреторную части начинается с 3-го месяца эмбриогенеза. Образуются ацинусы и выводные протоки, эндокринные отделы образуются из почек на выводных протоках и «отшнуровываются» от них, превращаясь в островки. Сосуды, а также соединительнотканые элементы стромы получают развитие из мезенхимы. У новорождённых поджелудочная железа имеет очень маленькие размеры. Её длина колеблется от 3 до 6 см; масса — 2,5—3 г; железа располагается несколько выше, чем у взрослых, однако слабо фиксирована к задней брюшной стенке и относительно подвижна. К 3 годам её масса достигает 20 грамм, к 10—12 годам — 30 г. (Рис 7).

Вид, характерный для взрослых, железа принимает к возрасту 5—6 лет. С возрастом в поджелудочной железе происходит изменение взаимоотношений между её экзокринной и эндокринной частями в сторону уменьшения числа островков.

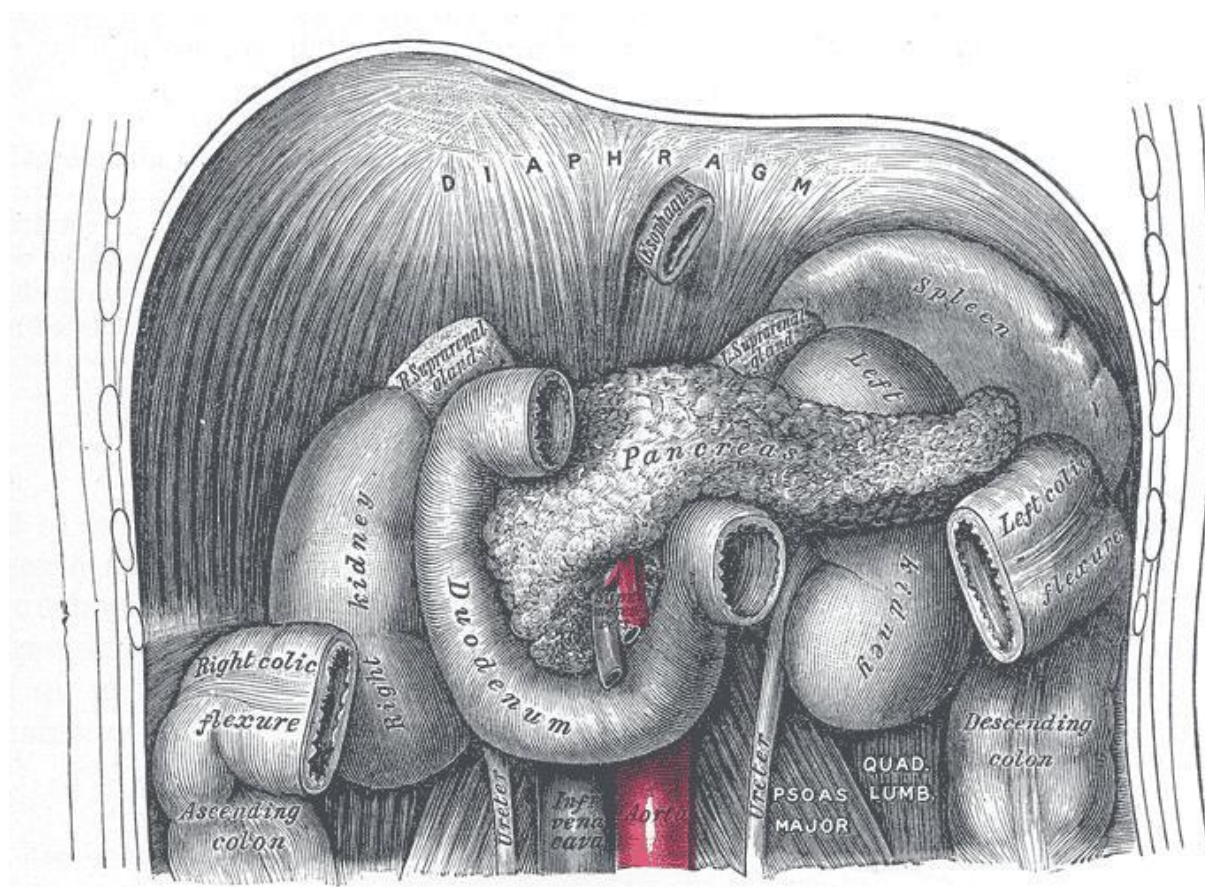


Рис 7.

Поджелудочная железа имеет **смешанную экзокринную и эндокринную секрецию**. Структурно-функциональными единицами экзокринной части являются **панкреатические ацинусы**, каждый из которых включает около 10 экзокринных панкреатоцитов. Экзокринная функция железы двукомпонентна – секреция пищеварительных энзимов ацинарными клетками и секреция воды и электролитов протоковыми клетками. Суточное количество панкреатического сока составляет 1200 – 2000 мл. Это прозрачная жидкость, ее рН 8,3 – 8,9, концентрация анионов и катионов – около 155 ммоль/л, содержание бикарбонатов составляет от 13,5 до 33,7 ммоль/л, хлоридов – около 118 ммоль/л. Экзокринные панкреатоциты синтезируют **пищеварительные ферменты** – амилолитические (амилаза и ее изоферменты), протеолитические (трипсин, химотрипсин, проэластаза, калликреин), липолитические (липаза, фосфолипаза, карбоксилэластаза), эндопептиды. Эти ферменты (около 20 ферментов и зимогенов) играют ключевую роль в переваривании в кишках белков, жиров и углеводов. Амилаза выделяется поджелудочной железой в активном состоянии, в присутствии отрицательно заряженного иона хлора. Она гидролизует крахмал, превращая его в мальтозу, которая под влиянием мальтазы гидролизует до декстрозы. При отсутствии амилазы в панкреатическом соке особых расстройств у больных не наблюдается, так как печень также вырабатывает амилазу и ферменты кишок могут на 90 % заменять панкреатический сок при расщеплении углеводов. Ацинарные клетки вырабатывают трипсиноген и химотрипсиноген в неактивном состоянии. Трипсиноген активируется в основном в двенадцатиперстной кишке, превращаясь под влиянием энтерокиназы и неконъюгированных желчных кислот в трипсин. Активация трипсиногена может наблюдаться при гипоксии и снижении рН до 3,5 – 4,5. При забросе желчных кислот и сока двенадцатиперстной кишки в протоки поджелудочной железы также происходит активация трипсиногена в трипсин. Химотрипсиноген активируется в двенадцатиперстной кишке под воздействием трипсина. Карбоксипептидаза также вырабатывается поджелудочной железой в

неактивном состоянии и активируется под воздействием трипсина в двенадцатиперстной кишке.

Трипсин, химотрипсин и карбоксипептидаза расщепляют белки до аминокислот. Протеолитические ферменты, вырабатываемые поджелудочной железой (эластаза, фосфолипаза А, нуклеаза, эрепсин и др.) обладают свойствами, сходными с трипсином. Липаза гидролизует нейтральный жир до жирных кислот и глицерина. Липаза вырабатывается поджелудочной железой в неактивном состоянии. Активация ее происходит под влиянием трипсина и солей желчных кислот, содержащихся в желчи. Под воздействием липазы и желчных кислот происходит эмульгирование жира с уменьшением объема жировых гранул. При соединении жирных кислот с дезоксихолевой кислотой образуется холевая кислот, которая превращает нерастворимые жирные кислоты в растворимые, а холестерол и витамины – в соединения растворимые в жирах и воде, соединения, что способствует их всасыванию в кишках. В нормальных условиях потеря жира с фекалиями невелика – около 5 %. При прекращении поступления панкреатического сока в кишки она достигает 80 %. При изучении жирового обмена установлено, что в поджелудочной железе вырабатывается липокаин, регулирующий отложение жира в печени. После удаления поджелудочной железы возникает жировое перерождение печени. Калликреин, вырабатываемый в железе, вызывает вазодилатацию, увеличивает скорость кровообращения, снижает артериальное давление. Бикарбонаты поджелудочного сока предохраняют слизистую оболочку двенадцатиперстной кишки от действия кислого желудочного сока, создают щелочную среду и оптимальные условия для пищеварения и всасывания. Клетки поджелудочной железы синтезируют также ингибиторы протеолитических ферментов, которые препятствуют активации протеолиза в железе. Регуляция экзокринной функции поджелудочной железы осуществляется нейрогуморальным путем. Экспериментально установлено, что количество и состав панкреатического сока зависят как от нервной регуляции, так и от

гуморального воздействия секретина, вырабатываемого в слизистой оболочке двенадцатиперстной и тонкой кишок. При раздражении блуждающего нерва сок поджелудочной железы выделяется в небольшом количестве, он богат белком и ферментами. При введении секретина обильно выделяется жидкий сок, содержащий большое количество бикарбонатов, но мало белка и ферментов.

Эндокринная часть поджелудочной железы представлена скоплениями эндокринных клеток (А,В,Д) в виде панкреатических островков Лангерганса. Они рассеяны по всей поджелудочной железе между ацинусами, больше в области ее хвоста. В-клетки продуцируют инсулин, А-клетки – глюкагон и липокаин, Д-клетки – соматостатин. Инсулин в крови практически полностью расщепляется в течение 5 мин. Его главные мишени – печень, скелетные мышцы, адипоциты. Функция инсулина – регуляция обмена углеводов, липидов и белков. Инсулин – главный регулятор гомеостаза глюкозы. Время полужизни глюкагона в крови – около 5 мин. Секрецию глюкагона подавляет глюкоза. Основные мишени глюкагона – гепатоциты и адипоциты. Глюкагон расценивают как антагонист инсулина. Поджелудочная железа вырабатывает также целый ряд гастроинтестинальных гормонов, играющих важную роль в регуляции пищеварения (гастрин, мотилин, VIP-гормон и др.).

Ультразвуковая анатомия поджелудочной железы - Ультразвуковая диагностика заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) должна базироваться на точном представлении о нормальной эхоанатомии органа. В литературе имеются единичные работы, в которых предпринята попытка дать объективную ультразвуковую характеристику ПЖ у практически здоровых лиц. Существенным пробелом в имеющихся публикациях является недостаточное освещение данных по ультразвуковой анатомии нормальной поджелудочной железы, особенно в возрастном аспекте. В исследование были включены результаты ультразвукового исследования (УЗИ) поджелудочной железы 378 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет. Были отобраны 186 мужчин и 192 женщины, у которых по результатам комплексного клинико-

инструментального исследования была исключена патология органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Ультразвуковое сканирование поджелудочной железы проводили трансабдоминальным доступом в эпигастральной области. Использовали конвексный датчик с частотой от 2 до 5 МГц, в зависимости от конституции пациента. Поскольку из одного положения нельзя получить полного представления о поджелудочной железе, для анализа использовали полипозиционное исследование. Поперечное сканирование начинали с последовательного получения томографических срезов под различными углами при перемещении датчика от мечевидного отростка до пупка. Затем выполняли продольное сканирование вправо и влево от средней линии живота, дополняя его произвольными косыми срезами. Исследование начинали в положении пациента лежа на спине, затем последовательно на левом и правом боку, сидя и стоя.

Классическими параметрами ультразвуковой оценки поджелудочной железы, являлись ее размеры, форма, эхоструктура и эхогенность. Для измерения поджелудочной железы использовали переднезадний размер при поперечном сканировании. Измерения головки производили от нижней полой вены, а тела и хвоста — от селезеночной вены до переднего контура ПЖ. Исследование паренхиматозного кровотока ПЖ проводили согласно рекомендациям Брюховецкого Ю.А. (1998) (7): по характеру изображения в режимах цветовой и энергетической доплерографии сосудистые структуры распределили на несколько типов: 1 тип – главные сосуды, 2 тип – единичные точечные сигналы, 3 тип – регулярная точечная «мозаика».

Анализ проведенных исследований показал, что в норме поджелудочная железа имеет ровный четкий контур, гомогенную структуру. У половины пациентов в проекции тела ПЖ визуализируется Вирсунгов проток, диаметром до 3,1мм. Толщина головки ПЖ не превышает 30 мм, тела – 21 мм и хвоста – 27 мм. В большинстве случаев встречается «гантелевидная» форма поджелудочной железы (у 67% обследованных), «молоткообразная» – у 24,1%, «колбасовидная» – у

8,9%. Эхогенность неизменной ПЖ у одной половины пациентов равняется эхогенности печени, у другой – несколько выше. Наибольшей подвижностью обладает тело ПЖ, затем хвост и наименьшей подвижностью обладает головка ПЖ, с возрастом подвижность железы уменьшается. Паренхиматозный кровоток в головке и теле ПЖ в режимах ЦДК и ЭД выявляется практически у всех пациентов (в 91% и 86% случаев соответственно).

В процессе работы сформирована ультразвуковая анатомия поджелудочной железы в норме, выделены наиболее часто встречающиеся формы поджелудочной железы («гантелевидная», «молоткообразная», «колбасовидная»), даны рекомендации по эхобиометрии, детально описана эхосемиотика поджелудочной железы в норме, показана высокая чувствительность энергетического доплера в изучении паренхиматозного кровотока.

Морфогенез и функциональная анатомия поджелудочной железы на этапах онтогенеза - морфогенез органов и систем, становление анатомической формы в процессе развития человека является не только теоретической, но и практической проблемой. Широкий спектр исследований по медицинской эмбриологии подчеркивает ее значение для теории и практики. Программа исследований является многоплановой и сводится к изучению общих закономерностей развития зародыша, эмбрионального гистогенеза и прогенеза. Перспективы практического использования данных эмбриологии сводится к антенатальной профилактике заболеваний плода, способам постнатальной коррекции, изучению регулирующих систем в русле проблемы «мать-плацента-плод». Необходимость знания основных этапов формирования органов в антенатальном периоде онтогенеза и выяснение факторов, их обуславливающих, послужит надежным средством для поисков путей возникновения врожденных уродств и аномалий. Критические периоды являются периодами высокой чувствительности зародыша, эмбриона и плода к повреждающим факторам. Вторая неделя эмбриогенеза характеризуется тем, что

зародыш не обладает защитными реакциями, поэтому эта особенность раннего развития человека биологически целесообразна. Данная особенность имеет важное значение для практического акушерства, в частности, проблемы раннего невынашивания (спонтанные аборты на 3-5 неделях) и для обследования частых неудач экстракорпорального оплодотворения. Второй критический период (4-6 нед.) – образование закладок основных органов и систем эмбриона. В акушерской клинике – это спонтанные выкидыши на 5-8 неделях, тяжелые пороки развития, в частности, отделов пищеварительной трубки, приводящие к прерыванию беременности во втором триместре. В связи с этим исследование морфологических и морфофункциональных закономерностей пренатального онтогенеза человека, развитие его тканей, органов и систем необходимо для правильного понимания сущности процессов, происходящих в период внутриутробной жизни, для изучения критических периодов развития зародыша.

Резюмируя вышеизложенные положения в рамках научной новизны и научно-практической значимости, считаем возможным прийти к заключению, что вентральный и дорсальный зачатки поджелудочной железы выявляются на 5 неделе внутриутробного развития, ее идентификация в результате слияния двух зачатков определяется на 8 неделе эмбриогенеза, стадии и этапы формирования поджелудочной железы человека находятся в зависимости от характера ее топографических взаимоотношений с закладками смежных органов брюшной полости на протяжении эмбрионального и предплодного периодов пренатального онтогенеза. Динамика коррелятивных взаимоотношений поджелудочной железы с прилегающими органами обусловлена особенностями развития и формирования производных пищеварительной трубки и характером ветвления чревного ствола, верхней брыжеечной (желточно-брыжеечной) артерии на ранних стадиях онтогенеза. Критические периоды в формировании поджелудочной железы определяются на 5-6, 7 и 8-9 неделях пренатального онтогенеза. Дифференцировка поджелудочной железы на экзокринный и

эндокринный отделы отмечается в конце зародышевого периода. На 7-8 неделях эмбриогенеза определяется ультраструктурная идентификация А- и В-клеток островков Лангерганса. Полученные результаты по морфологии поджелудочной железы можно интерпретировать в плане обоснования факторов риска в возникновении заболеваний поджелудочной железы, приводящих к нарушению функции органов пищеварительного тракта.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование проведено ретроспективно на клинической базе отделения хирургии «МЦП Яккасарайского районного медицинского объединения» здравоохранения города Ташкента в период с 2015 по 2023 годы. Обследовано 108 история болезни обоих полов в возрасте от 25 до 65 лет: 38 больных, которые перенесли хирургическое лечение осложненного ХП; 20 неоперированных больных с осложненным хроническим панкреатитом; 50 пациентов с неосложненным ХП. Возраст пациентов колебался от 25 до 65 лет, в исследование было включено 20 женщин и 88 мужчины.

Таблица 1

Возрастная и гендерная характеристика пациентов

Параметры	1-я группа	2-я группа	Всего
Число пациентов, n	58	50	108
Число мужчин n (%)	49 (84,5%)	39 (78,0%)	88 (81,5%)
Число женщин n (%)	9 (15,5%)	11 (22,0%)	20 (18,5%)
Возраст (M±σ), лет	44,7±5,09	45,4±3,21	44,6±2,47

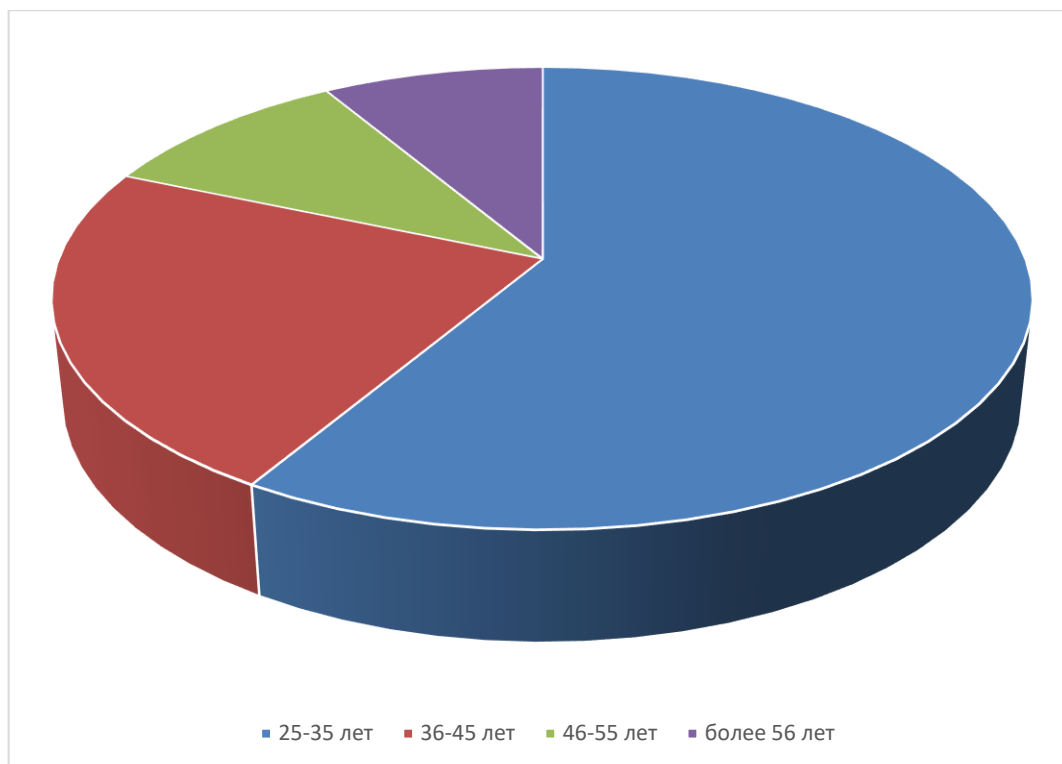


Рисунок 8 – Возраст пациентов

Таблица 2 –

Частота встречаемости осложнений ХП в 1 группе пациентов

Критерий	Количество пациентов, n	Доля осложнения, %
Протоковая гипертензия (панкреатический проток)	51	87,9
Конкременты главного панкреатического протока	42	72,4
Билиарная гипертензия	13	22,4
Фиброз и кальцинаты паренхимы	55	94,8
Портальная гипертензия	10	17,2
Дуоденостаз	2	3,4
Хронический абдоминальный болевой синдром	50	86,2
Ретенционные и постнекротические кисты	45	77,6

Для проведения внутригруппового анализа были выделены подгруппы среди 1 группы пациентов:

- перенесшие хирургическое лечение ХП (операция Frey, операция Beger, Бернская модификация);

- неоперированные пациенты (по различным причинам: проходящие предоперационную подготовку, стабилизацию общего состояния, компенсацию сопутствующих заболеваний, отказавшиеся от хирургического лечения пациенты). Всем пациентам проводилась медикаментозное лечение согласно современным рекомендациям.

В группу пациентов с осложненными клиническими формами хронического панкреатита (основную) включались пациенты со следующими критериями:

- наличие хронического абдоминального болевого синдрома, некупировавшегося на фоне медикаментозной терапии на протяжении 3 и более месяцев, либо рецидивировавшего сразу же после отмены такой терапии;

- наличие билиарной гипертензии вследствие структурной перестройки паренхимы ПЖЖ.

Были проанализированы симптомы, характерные для ХП, а именно:

А) Абдоминальный болевой синдром, который носил постоянный или рецидивирующий характер, отличался по интенсивности и характеру боли, связи болевого синдрома с приемом пищи, употребления алкоголя, эмоциональным перенапряжением. Выделялся доминирующий тип боли:

- «панкреатический» тип: интенсивные тупые боли в верхних отделах живота, нередко опоясывающего характера, с иррадиацией в поясничную область, усиливающиеся через 30–60 минут после приема пищи;

- «кишечный» тип: боли периодические, умеренные, отмечается поздняя (1–2 и более) связи с употреблением пищи;

- «смешанный» тип болей: проявление как «панкреатического», так и «кишечного» типов.

Б) Вздутие живота, склонность к метеоризму.

В) Нарушения стула (частоты стула, характера стула).

В комплексном анализе учитывались длительность анамнеза заболевания, характер течения и частота персистирования симптомов, также данные о перенесенном ранее остром панкреатите, данные о злоупотреблении алкоголем, об эпизодах употребления суррогатов алкоголя и технических спиртов, курении, о наличии в анамнезе органической патологии желчевыводящих путей.

Применялась клинико–функциональная классификация разработанная М. Buchler и Р. Malferstheiner в 1999 г.

А – болевой синдром, повторные приступы или острый панкреатит в анамнезе, нет осложнений панкреатита, стеатореи и диабета.

В – болевой синдром, есть осложнения панкреатита, но нет нарушения функции ПЖ (стеатореи и диабета).

С – болевой синдром, есть осложнения ХП или без них, но при наличии нарушений функции ПЖ (стеаторея, диабет).

С1 – стеаторея или диабет; С2 – стеаторея и диабет; С3 – стеаторея или диабет и осложнения ХП.

ГЛАВА III. МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Поджелудочная железа — один из главных органов, обеспечивающих процесс пищеварения. Без нормального функционирования поджелудочной железы невозможен адекватный гидролиз белков, жиров, углеводов. Она синтезирует более 20 пищеварительных (протеолитических, липолитических, амилалитических, нуклеаз) ферментов, бикарбонаты, более 2 литров секрета в сутки. Интенсивность секреторного процесса составляет 1,5 мл секрета в минуту, или 20 мл на 1 г массы поджелудочной железы (масса ее составляет 80 – 100 г). По выходу готового продукта (секрета) на единицу массы органа продуктивность паренхимы поджелудочной железы сравнивают с молочной железой женщины на высоте лактации или с почками, которые продуцируют 1,5 мл мочи в минуту. 20% массы поджелудочной железы приходится на ее ферменты. Очевидно, что при снижении внешнесекреторной функции поджелудочной железы и отсутствии замещения ее функции ферментативными препаратами достаточно быстро и рано страдает именно пищеварение, а за этим следует нарушение всех видов обмена, т. е. развивается синдром мальнутриции, который складывается из синдрома нарушенного переваривания (мальдигестии) и синдрома сниженного всасывания (мальабсорбции).

По Шалимову и другим авторам ХП принято считать полиэтиологическим заболеванием. Основными этиологическими факторами его являются:

- 1) хронический алкоголизм,
- 2) желчнокаменная болезнь и холедохолитиаз,
- 3) посттравматическая обструкция протоков поджелудочной железы,
- 4) воздействие химических веществ, включая лекарственные препараты,

- 5) гиперлипидемия,
- 6) недостаточное белковое питание (недоедание),
- 7) наследственная предрасположенность (недостаточность L-антитрипсина и другие генетические факторы),
- 8) гиперпаратиреозидизм (гиперкальциемия),
- 9) муковисцидоз (наиболее частый фактор у детей),
- 10) идиопатические факторы (Hogovitz, 1996).

Цюрихе (Швейцария), объединившей ряд участников 45-го конгресса Европейского панкреатологического клуба, состоявшегося в Цюрихе с 26 по 29 июня 2013 г. Встреча была посвящена новейшим данным о панкреатите и панкреатической экзокринной недостаточности, включая диагностику и коррекцию — *Advances in the Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency*. С докладами и ответами на вопросы выступали ведущие специалисты в области панкреатологии: профессор J.-Matthias Lohr (Швеция); профессор J. Enrique Dominguez-Munoz (Испания); профессор Markus M. Lerch (Германия) профессор Bjorn Lindkvist (Швеция). Сопредседателями встречи были профессора Matthias Lohr и J. Enrique Dominguez-Munoz. Научную программу встречи открыл профессор Markus M. Lerch с докладом «Этиология хронического панкреатита: генетика, алкоголь или курение?» Докладчик выделил 3 побудительные причины необходимости выделения различных этиологических факторов хронического панкреатита:

- 1) специфические лечебные;
- 2) врожденная коморбидность;
- 3) различные стратегии канцеропревенции.

В качестве основных факторов риска хронического панкреатита метаболической этиологии докладчик назвал гиперлипидемию, связанную с дефицитом аполипопротеина II и липопротеина липазы, а также гиперпаратиреозидизм. Данный вид гиперлипидемии характеризуется повышением уровня триглицеридов более 1000 мг/дл и встречается очень редко. Лечение должно быть направлено на снижение содержания триглицеридов менее 500 мг/дл, что способствует

исчезновению симптомов. Гиперпаратиреоидизм ведет к увеличению уровня кальция в плазме, что ассоциируется с повышением риска панкреатита. Частота развития хронического панкреатита среди пациентов с гиперпаратиреоидизмом колеблется в пределах 1,5 – 7,0%. Ранняя паратиреоидэктомия ведет к ре-дукции симптомов. Несмотря на широкую распространённость, число нерешённых проблем в диагностике и лечении ХП не уменьшается. Нет общей точки зрения на патогенез, морфогенез и прогноз течения заболевания. Не решены трудности дифференциальной диагностики ХП и рака ПЖ, отчего во многом зависит рациональная хирургическая тактика. Отсутствуют единые подходы и показания к хирургическому лечению, месту и роли малоинвазивных технологий в лечении пациентов с данной патологией.

Как известно, ведущим фактором этиопатогенеза ХП является употребление алкоголя. По данным разных источников, от 70 до 80% заболевших употребляют алкоголь. Другими факторами являются: генетические аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные мутации, аутоиммунное поражение ПЖ, калькулёзная или рубцовая обструкция желчных и панкреатических протоков. **Алкоголизм** признается наиболее частой причиной ХП, по статистическим данным злоупотребление алкоголем отмечается у 75-90 % заболевших (L.James, 1988, А.А.Шалимов и соавт., 1998). Средний период развития ХП при злоупотреблении алкоголем для мужчин составляет 18 лет, для женщин - 11 лет (Horovitz, 1996). Несмотря на явную связь между злоупотреблением алкоголем и развитием ХП, известно, что ХП возникает только у 10 % злоупотреблявших алкоголем (R.Rao, R.Prinz, 1993). Существует теория, что у каждого пьющего есть своя доза алкоголя, вызывающая панкреатит (J.P.Durbec, 1978). В последнее время все-таки доказано наличие зависимости риска ХП от суточного потребления алкоголя и белка и U-образная зависимость от суточного потребления жира. Специфические изменения поджелудочной железы обнаружены при употреблении 80 г чистого этилового спирта ежедневно в течение нескольких лет (M.Cayot и соавт., 1978, H.J.Pusch, 1978).

Обычно клинические симптомы ХП развиваются после ежедневного употребления алкоголя в количестве 100 – 200 г в течение 5 – 10 лет (L.James, 1988). При этом риск развития ХП увеличивается при наличии дополнительного фактора – курения, в этом случае болезнь может развиваться в более короткие сроки. Типичное сочетание условий, в которых реально развитие ХП – хорошие социально-экономические условия жизни пациента (страны Западной Европы, Япония, США), мужской пол, возраст старше 35 лет, высокий уровень суточного потребления белка и жира, употребление ежедневно более 20 г алкогольных напитков (в пересчете на чистый этиловый спирт). Механизм возникновения ХП на фоне приема алкоголя не до конца изучен. Считается, что в патогенезе алкогольного панкреатита участвуют несколько механизмов:

1. 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. Так, в исследованиях R. Laugier и соавт. (1998 г.) у больных алкогольным ХП орошение области большого дуоденального сосочка раствором этанола приводило к значительному повышению базального давления в протоке ПЖ, что затрудняло отток панкреатического секрета.

2. Под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, в котором содержится избыточное количество белка и имеется низкая концентрация бикарбонатов. В связи с этим создаются условия для выпадения (осаждения) белковых преципитатов в виде пробок, которые затем кальцифицируются и обтурируют панкреатические протоки. В состав пробок входят различные белки: пищеварительные ферменты, гликопротеины, кислые мукополисахариды, а также литостатин (специфический «белок панкреатических камней» – pancreatic stone protein – PSP). Преципитация карбоната кальция в пробках приводит к образованию внутрипротоковых кальцинатов. Данный механизм объясняет наличие

часто регистрируемой кальцификации паренхимы ПЖ и конкрементов панкреатических протоков (вирсунголитиаза) у больных алкогольным ХП, а также частое развитие таких осложнений, как псевдокисты и панкреонекроз.

3. 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 алкоголя является уксусный альдегид, оказывающий на клетку значительно большее токсическое действие, нежели собственно этанол. Кроме того, алкоголь и продукты его метаболизма снижают активность фермента оксидазы и приводят к образованию свободных радикалов, ответственных за развитие некрозов и воспаления с последующим фиброзированием и жировым перерождением ткани ПЖ. Этанол способствует фиброзу мелких сосудов с нарушением микроциркуляции. В опытах *in vitro* показано, что алкоголь стимулирует секрецию активированных ферментов, по-видимому, за счет нарушения баланса между протеазами и их ингибиторами в соке ПЖ, но не известно, происходит ли это *in vivo*. Предполагается, что в панкреатическом секрете у людей, злоупотребляющих алкоголем, повышено отношение трипсиногена к ингибиторам трипсина, что предрасполагает к внутрипротоковой активации ферментов. К настоящему моменту имеются экспериментальные данные, доказывающие снижение активности ингибитора трипсина на фоне приема алкоголя у крыс. При этом было установлено, что алкоголь инициирует фиброзный процесс в ПЖ, сопровождающийся уменьшением доли ацинарной ткани, снижением массы органа, ростом уровня глюкозы крови.

Изучение ультраструктуры клеток поджелудочной железы у больных ХП показало, что в клетках ацинусов отмечаются те же изменения, что и в печеночных клетках, пораженных алкоголем (M.Noronha, 1981, M.Singh, 1982, 1983). Это сходство выражается также

ожирением клеток, которое происходит вследствие повышения синтеза триглицеридов и холестерина или, возможно, в результате уменьшения окисления жирных кислот (M.Singh, 1983). Алкоголь оказывает мембраноповреждающее действие, нарушая в клетке процессы синтеза и изменяя морфологическую структуру клеток ацинусов.

Как уже отмечалось, в склерозе выводных протоков поджелудочной железы особую роль играет белок литостатин (PSP). PSP составляет основную часть белкового преципитата из секрета поджелудочной железы у больных ХП. Если панкреатический сок перенасыщен карбонатом кальция, такие факторы, как PSP уменьшают образование кристаллов карбоната кальция, имеют большое значение в предотвращении склероза протоковой системы. У больных ХП, злоупотребляющих алкоголем, количество PSP может понижаться и это ведет к склерозу протоковой системы поджелудочной железы (N.E.Planche, 1982). Кроме того, алкоголизм повышает секрецию панкреатическими клетками ионов кальция, что увеличивает опасность кальцификации (J.Lohse, 1984).

Заболевание панкреатитом, спровоцированным чрезмерным употреблением алкоголя, изучалось множеством исследователей. При этом были обследованы больные из разных популяций. Показано, что хроническое употребление алкоголя ассоциируется с 38—94% случаев панкреатита в промышленно развитых странах. Однако данные о частоте связи злоупотребления алкоголем с ХП значительно различаются в разных исследованиях. Возможно, это связано со сложностью дифференциальной диагностики алкогольного и неалкогольного ХП. Это обусловлено не только тем, что больные не всегда сообщают врачу о злоупотреблении алкоголем, но и с неопределенностью доз алкоголя, которые могут вызывать формирование хронического алкогольного панкреатита (ХАП). Проспективные эпидемиологические исследования в странах Северной Европы показали, что заболеваемость ХАП составляет 8,2 случая на 100 тыс. человек в год, а распространенность — 27,4 случая на 100 тыс. человек. Эпидемиологические данные

свидетельствуют о том, что употребление алкоголя в больших дозах, безусловно, вызывает развитие панкреатита. Однако нельзя говорить об абсолютной связи между злоупотреблением алкоголем и ХП. Ряд доказательств свидетельствует, что воспаление ПЖ нельзя объяснить лишь злоупотреблением алкоголем. Во-первых, остается неясным, почему только у 10% больных алкоголизмом развиваются клинические проявления ХП. Во-вторых, чувствительность разных органов к алкоголю может различаться. У некоторых больных алкоголизмом развивается ХАП, тогда как у других — алкогольная болезнь печени и достаточно редко формируются клинические проявления поражения и печени, и ПЖ. В случаях алкогольного поражения и ПЖ, и печени выраженность изменений двух органов обычно различается, хотя они подвергаются действию одних и тех же доз алкоголя. В связи с этим невозможно прогнозировать поражение ПЖ и/или печени и степень этого поражения у больных алкоголизмом. В-третьих, темпы прогрессирования и течение заболевания ПЖ отличаются выраженной вариабельностью.

Н.Б. Губергриц, М.С. Кишеня, О.А. Голубова считают до первых клинических проявлений заболевания большинство больных ХАП употребляют дозы этанола, составляющие от 80 до 500 г и более в день в течение нескольких лет. Период в злоупотреблении алкоголем перед началом клинических проявлений ХАП также варьирует от 13 лет до 21 года. На основании ряда клинических наблюдений международная конференция по ХАП, проведенная в 1997 г., приняла дефиницию ХАП как ХП, который возникает после ежедневного употребления ≥ 80 г этанола в течение нескольких лет. Однако не выявлена четкая граница токсичности, ниже которой ХАП не развивается. Хотя риск развития заболевания возрастает в геометрической прогрессии с повышением дозы употребляемого алкоголя, есть данные о том, что ХАП может сформироваться и при его умеренном употреблении, например 20 г в день. Таким образом, не существует простой модели ХАП, предусматривающей зависимость степени поражения ПЖ только от

принимаемой дозы алкоголя. В общем, ассоциация между употреблением алкоголя и ХП слабее, чем зависимость между алкоголем и поражением печени. В метаболизме алкоголя принимают участие 3 ферментные системы — алкогольдегидрогеназы (АДГ), микросомальная этанонокислительная система (МЭОС) и система каталазы. Все 3 системы, как бы они ни действовали, в первую очередь превращают этанол в ацетальдегид, который превращается в довольно сложное соединение ацетилкоэнзим-А (кофермент+остаток уксусной кислоты), а затем образуются углекислый газ и вода. Первая система (АДГ) — 85% этанола окисляется цитозольным ферментом АДГ желудка и печени до ацеталь-дегида. Последний при помощи печеночного митохондриального фермента альдегиддегидрогеназы (АЛДГ) подвергается дальнейшему окислению до ацетата через стадию ацетилкоэнзим-А. Вторая система — 10—15% этанола метаболизируется в микросомах гладкой эндоплазматической сети МЭОС. Основу системы составляет цитохром P450 2E1. Он участвует в метаболизме не только алкоголя, но и ряда лекарственных препаратов, в том числе парацетамола (ацетаминофена). При повышенной нагрузке на МЭОС она проявляет свойства самоиндукции, что в значительной степени обуславливает повышение толерантности к алкоголю на определенном этапе хронического злоупотребления спиртными напитками. Третья система (каталазы) наименее изучена; известно, что в присутствии перекиси водорода каталаза способна окислять этанол, однако ее роль в метаболизме этилового спирта у человека и животных, по-видимому, незначительна.

При ХП нарушается всасывание жирорастворимых веществ, снижается уровень антиоксидантов - витаминов С и Е, каротина, селена, как составной части глутатионпероксидазы; цистеина и метионина, как составной части редуцированного глутатиона (Y.Twersky, 1989). Уменьшение поступления селена коррелирует с ускорением клиренса теофиллина, который свидетельствует о повышении активности микросомальной системы цитохром-P-450. При клинических

исследованиях отмечено, что диета, богатая антиоксидантами, оказывает положительное действие на клиническое течение ХП и уровень антиоксидантов в крови (S.Uden, 1989). Важная роль в развитии ХП принадлежит ингибиторной системе протеолитических ферментов. В экспериментах на животных установлено, что алкоголь изменяет активность ингибиторов трипсина в ткани поджелудочной железы (M.Singh, 1983) и повышает активность протеолитических ферментов (M.Singh, 1982). Многочисленные данные (R.Ammann, 1994) свидетельствуют о том, что прогрессирование так называемого алкогольного ХП обусловлено частотой и тяжестью рецидивов острого алкогольного панкреатита. Имеются и патоморфологические подтверждения возможности прогрессирования алкогольного ХП именно в результате эпизодов острых алкогольных эксцессов (С.Klorpel, 1992), что отрицает возможность существования алкогольного ХП как самостоятельного заболевания. Поэтому ранее упоминавшаяся ошибочная концепция разделения ОП и ХП в качестве отдельных нозоформ в случае алкогольного панкреатита также не имеет подтверждения.

В настоящее время установлено, что длительный прием алкоголя и нарушение режима питания принадлежат к наиболее частым причинам развития ХП. Эти же факторы (употребление алкоголя и обильный прием пищи) являются важнейшими причинами обострений панкреатита. Таким образом, основными факторами патогенеза алкогольного ХП являются:

- токсико-метаболическое и повреждающее действие алкоголя на поджелудочную железу;
- нарушение функции сфинктера печечно-поджелудочной ампулы с дуоденопанкреатическим рефлюксом, гипертензией в протоках поджелудочной железы;
- нарушение секреторной функции поджелудочной железы: преципитация белка в ее протоках; обструкция протоков;

- усиленное выделение с желчью продуктов свободнорадикального окисления

жирных кислот и перекисных соединений, проникающих в проток поджелудочной железы и поддерживающих воспалительный процесс в поджелудочной железе.

Очень редко встречается так называемый **наследственный (или семейный) ХП**. О наследственном ХП можно говорить лишь при наличии повторных случаев заболевания в семье и отсутствии других этиологических факторов. Первые симптомы этого заболевания появляются у детей в возрасте 10 - 12 лет. Признаками врожденного ХП, кроме семейного анамнеза, являются: возникновение боли в верхних отделах живота в раннем детском возрасте при отсутствии других этиологических факторов, обнаружение кальциноза поджелудочной железы, резкое расширение ее протоков с наличием в них конкрементов. Роль генетических мутаций в генезе ХП изучается продолжительный отрезок времени. Наследственный панкреатит впервые был описан более 60 лет назад. Причиной его развития являются мутации генов, вовлеченных в регуляцию протеазно/антипротеазной системы (PRSS1, SPINK1, CTSC, CPA1). Наличие данных мутаций увеличивает вероятность развития не только наследственного, но и других вариантов панкреатита (идиопатического или алкогольного), особенно при дополнительном воздействии неблагоприятных внешних факторов, таких как алкоголь, курение и т. д. При наследственном панкреатите прекращение курения снижает риск панкреатического рака. Имеется настоятельная необходимость использования других стратегий, полученных в наблюдательных исследованиях. В семьях, в которых наблюдались ХП вероятность его развития у ближайших родственников по аутосомно-доминантному типу наследования выше, чем для популяции в целом. Отмечено более частое сочетание ХП с группой крови 0 (I). От врожденного ХП следует отличать врожденные аномалии поджелудочной железы (кольцевидная поджелудочная железа, муковисцидоз), при которых тоже может выявляться секреторная

недостаточность поджелудочной железы. У больных ХП чаще, по сравнению со здоровыми, определяются антигены системы HLA A1, B8, B27, CW1 и значительно реже – CW4 и A2. У больных, имеющих выявленные антипанкреатические антитела, чаще обнаруживается антиген HLA B15.

Аутоиммунный панкреатит — один из вариантов ХП, связанный с аутоиммунным воспалением поджелудочной железы, характеризующийся выраженной лимфоплазмочитарной инфильтрацией, прогрессирующим фиброзом и функциональной недостаточностью. Это редкое заболевание, первые сообщения о котором появились лишь в последние годы. Причины пока тоже неизвестны, но иммунологические маркеры подтверждают аутоиммунный механизм развития. Как и другие аутоиммунные поражения, аутоиммунный панкреатит может быть ассоциирован с ревматоидным артритом, воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом Шегрена, но может быть и самостоятельным заболеванием. Иммунологически он характеризуется повышенным содержанием -глобулинов, особенно IgG4, в крови, а также присутствием антител к карбоангидразе II и лактоферрину. Хотя повышение концентрации IgG4 связано с аутоиммунным панкреатитом, оно скорее является вторичным ответом на неизвестный пока триггер воспалительного процесса. Антитела к лактоферрину и карбоангидразе II могут служить потенциальными серологическими маркерами аутоиммунного панкреатита. В литературе не указывается частота его встречаемости в детском возрасте, предполагается преимущественно вторичный характер на фоне воспалительных заболеваний кишечника и других системных аутоиммунных поражений. Мы впервые описали первичный аутоиммунный панкреатит в детском возрасте, наблюдая 2 случая заболевания с тяжелым течением у девочек с дебютом в возрасте 3 и 4 лет.

Эмбриологическая аномалия строения поджелудочной железы – **pancreas divisum** – также может обуславливать возникновение

симптомов панкреатита, так как малый сосочек двенадцатиперстной кишки не может обеспечить адекватный отток панкреатического сока. *Pancreas divisum* представляет собой эмбриологический дефект развития поджелудочной железы, когда основной отток секрета железы идет не через большой сосочек двенадцатиперстной кишки, а через добавочный проток поджелудочной железы и малый сосочек двенадцатиперстной кишки. Частота разделенной поджелудочной железы составляет в среднем 7 % (D.C.Carr-Locke, 1991). Частота ее выявления при так называемом идиопатическом ХП 19-50 % (J.M.Rircher, 1981 J.P.Bernard, 1990). Проведение ЭРХПГ через малый сосочек двенадцатиперстной кишки показало, что у больных с *pancreas divisum* часто обнаруживаются изменения, характерные для ХП (P.Burtin, 1991).

Камни желчных протоков являются достаточно частой причиной панкреатита у населения стран Западной Европы и Северной Америки. Различные авторы по разному оценивают удельный вес холелитиаза в числе причин ХП. Однако, по мнению большинства клиницистов, ХП сочетается с желчнокаменной болезнью у 6 – 9 % больных, а холангиогенный ХП встречается приблизительно у 25% больных желчно-каменной болезнью (Т.Т.White, 1979; R.C.Grodsius, 1980). По данным М.М.Богера (1984), при длительности калькулезного холецистита свыше 5 лет ХП может быть выявлен у 35 % больных. Н.Worning (1984) сообщает о наличии фонового заболевания билиарного тракта у 24% больных ХП, наблюдавшихся им. Р.А.Testoni (1997) при наблюдении за 173 больными с клиникой рецидивирующего панкреатита у 72,3 % выявил конкременты в желчных протоках. Другие авторы по-разному оценивают удельный вес холелитиаза в числе причин ХП: он колеблется от 18 до 92% (В.Kourias, 1966, W.Silen, 1979; О.Б.Милонов, 1976;). Камни желчного пузыря и общего желчного протока являются наиболее частым этиологическим фактором ХП у женщин. Билиарный панкреатит — тяжелое осложнение ЖКБ, нередко способствующее развитию летального исхода больных. Как уже указывалось выше, больные с одиночным конкрементом в желчном пузыре диаметром менее

5 мм, а также с множественными мелкими конкрементами имеют значительный риск возникновения острого билиарного панкреатита. Очевидно, небольшие желчные камни размерами менее или равными 5 мм могут обуславливать развитие острого билиарного панкреатита. При **ЖКБ** конкременты из желчного пузыря или общего желчного протока, попадая в ампулу фатерова сосочка, также могут служить причиной острого панкреатита. Ведущими факторами развития функционально-структурных изменений поджелудочной железы при БП являются изменения терминального отдела холедоха, функционально-морфологические изменения двенадцатиперстной кишки, а также наличие билиарного рефлюкса, под действием которого активация панкреатических ферментов (липазы) происходит уже в панкреатических протоках. К факторам, способствующим развитию БП, относят проникновение инфекции, токсических веществ из органов гепатобилиарной системы лимфогенным путем, а также сосудистые поражения, сопровождающиеся изменениями в поджелудочной железе. Расстройство кровообращения в поджелудочной железе при ЖКБ может быть вызвано активацией калликреиновой системы под влиянием попадающих в кровь протеолитических ферментов. В основе нарушения панкреатической секреции лежат функциональные и морфологические изменения поджелудочной железы: поражение протоковой системы обуславливает снижение объема секреции и содержания в ней бикарбонатов, поражение ацинусов обуславливает дефицит ферментов, что в конечном счете приводит к нарушению полостного пищеварения. Характер и объем структурных изменений поджелудочной железы при ЖКБ находятся в прямой зависимости от длительности и тяжести течения сопутствующего хронического панкреатита. При неосложненной ЖКБ структурные изменения железы не выражены. Изменения в паренхиме поджелудочной железы зависят от стадии процесса. На начальных стадиях заболевания (до 5 лет) преобладают явления отека паренхимы (30%), признаки фиброзной перестройки органа выражены незначительно; возможны изменения главного

панкреатического протока. Прогрессирование хронического панкреатита приводит к выраженным изменениям структуры железы: значительная фиброзная перестройка органа сопровождается глубокими изменениями в протоковой системе, нарушением его васкуляризации. Таким образом, изменения в поджелудочной железе возникают по мере развития и прогрессирования ЖКБ; характер и степень выраженности наблюдаемых нарушений зависят от длительности хронического холецистита и тяжести течения основного заболевания. Основная причина развития ХП при желчнокаменной болезни, согласно теории «общего канала» – появление условий для билиарно-панкреатического рефлюкса: ущемление камня в большом сосочке двенадцатиперстной кишки, травма и длительный спазм сфинктера печечно-поджелудочной ампулы, папиллит, папиллостеноз вследствие частого травмирования сосочка мелкими конкрементами. Установлено, что анатомические причины, создающие условия для билиарно-панкреатического рефлюкса, могут быть выявлены в 65-80 % случаев. В норме давление в желчном пузыре и общем желчном протоке при их опорожнении 250 мм вод. ст., а в главном протоке поджелудочной железы – 300 - 500 мм вод. ст., что препятствует возникновению рефлюкса желчи в протоки поджелудочной железы. Следовательно, желчнокаменная болезнь, в частности холедохолитиаз, осложненный стенозирующим папиллитом, может быть причиной ХП в связи с нарушением нормального пассажа желчи и заброса ее, иногда инфицированной, в протоки поджелудочной железы (W.J.Mayo, 1994, M.V.Singer, 1995). Следует отметить, что слизистая оболочка протоков поджелудочной железы при нормальном давлении в протоковой системе резистентна к желчи и ее смеси с панкреатическим секретом. Резистентность слизистой оболочки нарушается только при гипертензии (G.Konok, 1969).

Компонентами желчи, играющими важную роль в стимуляции секреции панкреатического сока, являются желчные кислоты при их попадании в двенадцатиперстную кишку, так как при этом клетки слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки секретируют

гастроинтестинальный гормон – секретин. При наложении билиодигестивных анастомозов, позволяющих исключить попадание желчи в двенадцатиперстную кишку, значительно снижается как базальная, так и стимулированная секреция поджелудочной железы.

Развитию ХП в значительной степени способствуют хронические заболевания печени (хронический гепатит, цирроз). Нарушение функции печени при этих заболеваниях обуславливает продукцию патологически измененной желчи, содержащей большое количество перекисей, свободных радикалов, которые при попадании вместе с желчью в протоки поджелудочной железы инициируют в них преципитацию белков, образование камней, развитие воспаления в поджелудочной железе.

Причиной развития ХП могут быть **патологические процессы в пищеварительном тракте**. Основным механизмом поражения железы в таких случаях является проникновение в протоки поджелудочной железы кишечного содержимого – дуоденопанкреатический рефлюкс вследствие повышенного интрадуоденального давления, недостаточности большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Дуоденостаз в качестве причинного фактора ХП рассматривается как полиэтиологический синдром. Выделяют механическую и функциональную формы хронической дуоденальной непроходимости. Особое значение в условиях дуоденального стаза приобретает потеря функции сфинктерного аппарата большого сосочка двенадцатиперстной кишки, что позволяет беспрепятственно поступать дуоденальному содержимому как в желчные, так и протоки поджелудочной железы.

Нарушение моторики и проходимости двенадцатиперстной кишки, нейрорегуляторные расстройства, дуоденостаз, дуоденальная язва, хронический воспалительный процесс в панкреато-билиарной зоне, парапапиллярный дивертикул могут затруднить отток панкреатического сока, вызвать внутрипротоковую гипертензию, а в сочетании с гипотонусом и недостаточностью сосочка двенадцатиперстной кишки –

обусловить рефлюкс дуоденального содержимого в протоки поджелудочной железы.

В последние десятилетия все чаще стали появляться сообщения о повреждающем действии на поджелудочную железу ряда **лекарственных средств**: кортикостероидных препаратов («стероидный панкреатит», «стероидный диабет»), АКТГ, эстрогенов и эстрогенсодержащих контрацептивов, диуретиков (фуросемида, гипотиазида, урегита и др.). Панкреатит развивается также при передозировке препаратов, содержащих кальций, витамин D. Повреждения поджелудочной железы описаны при лечении некоторыми антибиотиками, индометацином, парацетамолом, иммунодепрессантами, клофелином, мепробоматом. Доказано, что развитие ХП может быть связано с приемом азатиоприона, гипотиазида, фуросемида, б-меркаптопурина, метилдофа, сульфаниламидов, сульфосалазина. На поджелудочную железу оказывают отрицательное воздействие органические растворители. Вероятно, развитием ХП может сопровождаться использование аспарагиназы, химиотерапевтических препаратов, метронидазола, нитрофуранов.

Исходом прогрессирования ХП независимо от причин его возникновения является развитие состояний, связанных: **а) со снижением функции поджелудочной железы** – появление синдрома мальдигестии со стеатореей и потерей массы тела, сахарного диабета, В12-дефицитной анемии; **б) с нарушениями структуры поджелудочной железы** – формирование псевдокист; холестаза за счет сдавления общего желчного протока, тромбоз селезеночной вены с варикозом вен пищевода; прогрессирующая кальцификация, развитие рака поджелудочной железы, стеноз двенадцатиперстной кишки. Летальный исход при ХП обусловлен присоединением различных тяжелых осложнений; **в) Идиопатический хронический панкреатит** не имеет выявленного патогенетического фактора и проявляется в 2 основных вариантах: раннее начало (первый симптом - болевой синдром), позднее начало (боль отсутствует у половины больных,

характерен быстро прогрессирующий калькулез поджелудочной железы);

г) Наследственный хронический панкреатит - возникает при мутации гена катионического трипсиногена (кодоны 229,122). Заболевание сопровождается аутосомно-доминантным типом наследования. Данная мутация облегчает процесс аутоактивации трипсина в поджелудочной железе. Вследствие мутации гена панкреатического ингибитора трипсина нарушается инактивация трипсина в ткани поджелудочной железы, что ведет к активации панкреатических ферментов и некрозу ткани ПЖ. Мутация гена трансмембранного регулятора муковисцидоза реализуется недостаточной гидратацией, защелачиванием первичного секрета панкреатоцитов и увеличением вязкости панкреатического сока. В то же время, считается что одной генетической предрасположенности не достаточно для развития панкреатита, необходим инициирующий внешний фактор; **д) Аутоиммунный хронический панкреатит** может возникать как изолированно, так и в сочетании с синдромом Шегрена или воспалительными заболеваниями кишечника. Для диагностики аутоиммунного панкреатита используется система HISORt. Морфологические признаки (H) - перидуктальный лимфоплазмочитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений. Инструментальные признаки (I) - диффузное увеличение поджелудочной железы с накоплением контраста в виде “ободка”, диффузная неравномерность главного панкреатического протока. Серологические признаки (S) - повышение уровня IgG4 сыворотки (8- 140мг%). Вовлечение других органов (O) - стриктуры желчных протоков, лимфаденопатия средостения, фиброзирование брюшинной клетчатки, поражение слюнных желез. Ответ на лечение (R) - положительный эффект от назначения 30-40 мг/сут. преднизолона в течении 1 месяца; **е) Обструктивный хронический панкреатит** возникает при патологии сфинктера Одди (дискинезия, стеноз), обструкции панкреатического протока конкрементом, посттравматических стриктурах Вирсунгова протока, эмбриологической аномалии строения ПЖ - pancreas divisum (основной отток секрета ПЖ

идет через добавочный проток ПЖ и малый сосочек). Морфологический хронический панкреатит характеризуется очаговым фиброзом с разрушением паренхимы экзокринной части поджелудочной железы. На этом фоне расширяются панкреатические протоки, возникает гиперплазия и метаплазия протокового эпителия с формированием кист. При алкогольном панкреатите определяются белковые пробки и конкременты. При аутоиммунном поражении возникает склерозирующий панкреатит с лимфоплазмозитарной инфильтрацией с наличием IgG4-позитивных клеток. Длительное течение хронического панкреатита повышает риск развития аденокарциномы поджелудочной железы. Морфологически предраковым состоянием является интраэпителиальная неоплазия стенок протоков поджелудочной железы (pancreatic intraepithelial neoplasms - PanIN). При первом типе поражения выявляется плоский или папиллярный эпителий без атипии, при втором типе уже определяется атипия с преобладанием папиллярного эпителия. При PanIN-3 встречаются аномальные митозы и отшнуровывание клеток в просвет протоков (cancer in situ). Таким образом, основными морфологическими признаками являются прогрессирующая атрофия экзокринной части ПЖ с очаговым фиброзом в междольковом пространстве. Возникающие склеротические изменения приводят к нарушению проходимости панкреатических протоков, что способствует их расширению. На этом фоне возникает гиперплазия протокового эпителия с формированием кист. Для объяснения патогенеза алкогольного панкреатита предложена теория Sarles, согласно которой хроническое употребление алкоголя ведет к повышению концентрации белка в панкреатическом секрете, что обуславливает образование белковых пробок с последующим отложением солей кальция. Сформированные конкременты закупоривают проток и повреждают эпителий, что вызывает атрофию ацинусов, фиброз и воспаление.

ГЛАВА IV. ПОСВЯЩЕНА ПОЛНОЙ КЛАССИФИКАЦИИ ПАНКРЕАТИТА

Классификация острого панкреатита Российского Общества Хирургов (2014г.) разработана с учётом классификации Атланта–92 и её модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011г (Международная Ассоциация Панкреатологов, International Association of Pancreatology) и Международной рабочей группой по классификации острого панкреатита (Acute Pancreatitis Classification Working Group) в 2012г.

1. **Острый панкреатит лёгкой степени.** Панкреонекроз при данной форме острого панкреатита не образуется (отёчный панкреатит) и органная недостаточность не развивается.

2. **Острый панкреатит средней степени.** Характеризуется наличием либо одного из местных проявлений заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс), – или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).

3. **Острый панкреатит тяжёлой степени.** Характеризуется наличием либо неотграниченного инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического парапанкреатита), или/и развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов). Диагноз острого панкреатита лёгкой, средней или тяжёлой степени устанавливается по факту законченного случая заболевания.

Кодирование по МКБ 10.

Острый панкреатит (K85):

абсцесс поджелудочной железы;

острый и инфекционный некроз поджелудочной железы;

панкреатит:

о острый (рецидивирующий);

о геморрагический;

о подострый;

о гнойный;

о БДУ.

К85.0 – Идеопатический острый панкреатит;

К85.1 – Билиарный острый панкреатит:

желчнокаменный панкреатит;

К85.2 – Алкогольный острый панкреатит;

К85.3 – Медикаментозный острый панкреатит;

К85.8 – Другие виды острого панкреатита;

К85.9 – Острый панкреатит неуточнённый.

Международная классификация Атланта-92 третьего пересмотра (2012)

Раздел А. По типу острого панкреатита.

1. Интерстициальный отечный острый панкреатит

2. Некротизирующий острый панкреатит

Раздел Б. По клинической картине и степени тяжести

1. Острый легкий панкреатит

Клиника. Быстрый положительный эффект от инфузионной терапии обычно в течение 3-7 дней. Не требует нахождения в ОРИТ. Нет необходимости в оперативном лечении. Частота - 80-85% пациентов с ОН.

Патоморфология. Эта форма ОП соответствует интерстициальному отечному панкреатиту. Редко - микроскопический некроз паренхимы ПЖ.

2. Острый панкреатит средней степени тяжести

Клиника. Клиническая картина характеризуется преходящей органной дисфункцией, которая может быть купирована соответствующей инфузионной терапией в течение 48 часов. Степень органной дисфункции рекомендуется определять по модифицированной шкале Маршалла (J. C. Marshall, 1997). ОП средней степени тяжести может протекать с *осложнениями острого панкреатита* или без них.

Патоморфология. Локальные или диффузные участки нежизнеспособной паренхимы ПЖ различной "распространенности и

локализации. Некроз перипанкреатических тканей различной распространенности и локализации.

Формирование острых жидкостных скоплений и других *местных осложнений* *острого панкреатита*.

3. Острый панкреатит тяжелой степени

Клиника. Постоянная или прогрессирующая, органная дисфункция, которая не купируется инфузионной терапией более 48 часов. Степень органной дисфункции определять по модифицированной шкале Маршалла (J. C. Marshall, 1997). Тяжелый острый панкреатит может протекать *с местными осложнениями* *острого панкреатита* или без них.

Раздел Г. Осложнения острого панкреатита

1. Местные осложнения острого панкреатита;

- Острые жидкостные скопления.
- Острый панкреонекроз неотграниченный - стерильный / инфицированный.
- Острый перипанкреонекроз неотграниченный - стерильный или инфицированный.
- Острый, ограниченный стенкой, панкреонекроз - стерильный или инфицированный (тканевые секвестры паренхимы НЖ).
- Острый, ограниченный стенкой, перипанкреонекроз (экстрапанкреонекроз) - стерильный или инфицированный (тканевые секвестры брюшинной клетчатки).

- Панкреатическая псевдокиста (стерильная или инфицированная).

2. Внепанкреатические проявления и системные осложнения:

- Холецистолитиаз.
- Холедохолитиаз.
- Расширение внепеченочных желчных протоков.
- Тромбоз портальной вены.
- Варикозно-расширенные вены пищевода и желудка.
- Артериальная псевдоаневризма.
- Гидроторакс.

- Асцит.
- Распространение воспаления на желудок, 12-перстную кишку, ободочную кишку, почку.

- Некроз стенки ободочной кишки.

Раздел Д. Определения ключевых понятий в классификации.

1. Определение органной дисфункции Модифицированная шкала Marshall.

2. Определение синдрома системной воспалительной реакции ССВР.

3. Определение тяжести заболевания:

а. Легкий острый панкреатит.

-Без органной недостаточности.

-Без локальных или системных осложнений.

б. Средней тяжести острый панкреатит.

-Органная недостаточность, которая сохраняется не более 48 часов переходящая; органная недостаточность. Или локальные или системные осложнения без персистирующей.

-органной недостаточности.

в. Тяжелый острый панкреатит.

-персистирующая; органная недостаточность, которая сохраняется более 48 часов (1 орган или система - более 2 баллов по Маршаллу) полиорганная

недостаточность (> 2 баллов по Маршаллу > 2 системы) или локальные или системные осложнения.

4. .Определение диагноза «Острый панкреатит» 2 из трех признаков.

- Характерная для острого панкреатита *абдоминальная боль* с повышением уровня *сывороточной липазы* или *сывороточной амилазы в 3 раза* по отношению к верхней границы нормы.

-Характерными находками при *контраст-усиленной КТ, МРТ, УЗИ.*

5. Определение начала заболевания:

Время начала заболевания ОП - это момент начала абдоминальной боли. Отсчет временных интервалов, указанных в классификации, начинается также от момента манифестации характерной боли в животе.

6. Определение панкреонекроза:

Панкреонекроз определяется как «Диффузная или очаговая область не жизнеспособной паренхимы ПЖ > 3 см в диаметре или > 30% ПЖ (по данным лучевых методов диагностики - КТ с рентгенконтрастным усилением, МРТ)».

7. Интерпретация данных контрастноусиленной КТ и оценка тяжести ОП по

шкале Балтазара (Balthazar E.J.).

8. Выделение зон панкреатогенной агрессии.

Международная классификация острого панкреатита, созданная в 1992 году, многократно пересматривалась и дополнялась согласно возрастающему объему знаний об ОП, его причинах, патогенезе, клинических проявлениях. Одну из главных ролей в «пересмотрах» сыграло широкое использование в клинической практике лучевых методов диагностики: аппараты УЗИ эксперт - класса, КТ, МРТ с контрастным усилением, МСКТ и пр.

Классификация хронического панкреатита

Общепринятой классификации ХП пока нет. В 1910 г. E.L.Ориэ предложил первую классификацию ХП. Автор различал внутридольковый и междольковый панкреатит и впервые отметил, что при ХП с внутридольковым поражением нарушалась экзокринная функция поджелудочной железы, а междольковый фиброз сопровождался изменением внутренней ее секреции.

Анализируя многочисленные классификации панкреатита (свыше 40), предложенные в разное время, Б.М.Даценко и А.П.Мартыненко (1984) выделили четыре их главные разновидности:

1. Клинические классификации, построенные в основном на учете характера болевого синдрома.

2. Морфологические классификации, учитывающие как преимущественную локализацию патологического процесса, так и характер самих морфологических изменений поджелудочной железы.

3. Этиопатогенетические классификации, в которых выделяют первичный и

вторичный ХП различной этиологии.

4. Сложные классификационные схемы, основанные на смешанных принципах.

В соответствии с **Марсельской классификацией (1963)**, предложенной на 1-м Международном симпозиуме по панкреатиту и основанной на сочетании морфологических и клинических критериев, выделяют первичный склерозирующий ХП, хронический рецидивирующий и латентную форму ХП (H.Sarles, 1965). ХП рассматривается как прогрессирующее воспаление поджелудочной железы с развитием необратимых морфологических изменений и потерей ее функции. По клиническому течению различают три стадии заболевания: 1) обратимой недостаточности поджелудочной железы; 2) экзокринной недостаточности со скрытым сахарным диабетом; 3) выраженной экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы.

А.А.Шелагуров (1970) дифференцирует ХП на основании двух признаков: по происхождению – 1) первичный, 2) вторичный; по клиническому течению - 1) рецидивирующий, 2) ХП с постоянной болью, 3) псевдоопухолевый, 4) склерозирующая форма ХП. Характерной особенностью клинического течения ХП является то, что полного выздоровления достичь не удастся, периоды ярко выраженных признаков заболевания сменяются периодами ремиссии. В связи с этим А.А.Шелагуров (1970) различает следующие стадии ХП: ремиссии и манифестирующую.

Т.Kasugai (1972) выделил на основе данных панкреатикографии три типа ХП в зависимости от тяжести нарушений протоковой системы поджелудочной железы: легкий, средней тяжести, тяжелый.

А.Л.Гребенев (1982) предложил следующую классификацию ХП:

I. По этиологическому признаку:

А. Первичные панкреатиты (при развитии воспалительного процесса первично в поджелудочной железе): 1) токсические (вследствие алкогольных и других интоксикаций); 2) алиментарные (обусловленные погрешностями в питании); 3) инфекционного происхождения; 4) ишемические (вследствие хронических нарушений кровообращения); 5) другой и смешанной этиологии.

Б. Вторичные (сопутствующие) панкреатиты, развивающиеся на фоне других заболеваний, чаще пищеварительной системы (желчнокаменная болезнь и ее осложнения и др.).

II. По морфологическому признаку: отечная, склеротически-атрофическая, фиброзная (диффузная и диффузно-узловая), псевдокистозная формы, кальцифицирующий панкреатит.

III. По особенностям клиники: полисимптомная, болевая, псевдоопухолевая, диспептическая, латентная формы (каждая в фазе ремиссии или обострения).

IV. По течению заболевания: 1) ХП легкой степени тяжести (I стадия – начальная), 2) ХП среднетяжелого течения (II стадия – появляются признаки нарушения внешней и внутрисекреторной функции поджелудочной железы), 3) ХП тяжелой степени (III стадия – кахексическая, терминальная).

Выделяя две основные формы ХП – рецидивирующий и безрецидивный, К.Warren (1980), Н.Sarles (1984) считают, что рецидивирующий панкреатит с эпизодами обострения патологического процесса чаще бывает холангиогенного происхождения. Безрецидивный ХП авторы связывают преимущественно с злоупотреблением алкоголя, а также нарушением питания.

На 2-й Международной конференции по панкреатиту (Марсель, 1983) ХП определен как заболевание, которое характеризуется фокальными некрозами и сегментарным или диффузным фиброзом с наличием или без обызвествлений, повреждением экзокринных, реже

эндокринных элементов, расширением протоков и частым образованием кист. Наблюдаются как прогрессирующие, так и регрессирующие формы заболевания. В Марсельской классификации (1983) выделяют следующие морфологические варианты ХП:

- с диффузным или сегментарным фиброзом;
- с фокальными некрозами;
- с кальцификацией;
- обструктивный ХП, протекающий с расширением протоков, атрофией и диффузным фиброзом, возможны макро-, и микронодулярные изменения, напоминающие таковые в печени. Однако при обсуждении классификации панкреатита в Риме подобный, преимущественно морфологический подход не получил полного признания. Была предложена так называемая **Марсельско-римская классификация ХП** (H.Sarles, 1989):

- кальцифицирующий ХП (этиологические факторы - алкоголь, «тропический» панкреатит, гиперкальциемия, врожденный и идиопатический ХП);

- обструктивный ХП (причины – оддит, pancreas divisum, рубцы, рак поджелудочной железы, хронические кисты и псевдокисты поджелудочной железы);

- фиброзно-индуративный ХП невыясненной этиологии;

- рецидивирующий панкреатит (этиологические факторы – гиперлипидемия, желчные камни, лекарственные препараты и др.).

А.А.Шалимов, Б.М.Даценко и А.П.Мартыненко (1984, 1986) предложили классификацию, основанную на оценке протоковой системы поджелудочной железы. Авторы выделяют следующие формы ХП: 1) паренхиматозный с неизменным главным протоком поджелудочной железы, 2) протоковый с деформацией и расширением главного протока поджелудочной железы (с вируснохолитиазом или без него), 3) папиллодуоденопанкреатит с расширением главного протока поджелудочной железы на всем протяжении.

М.И.Кузин с соавт. (1985), упростив классификацию А.А.Шелагурова (1970), различают четыре клинические разновидности ХП:

1. Хронический рецидивирующий панкреатит – наиболее частая форма заболевания, характеризующаяся приступами обострений.

2. Хронический «болевого» панкреатит, при котором боль носит постоянный характер.

3. «Латентная» форма ХП – на первый план выходят симптомы функциональных нарушений поджелудочной железы.

4. Псевдотуморозный панкреатит, напоминающий по клиническому течению опухоль поджелудочной железы: основным клиническим симптомом при этом может быть механическая желтуха, имеющая довольно стойкий и затяжной характер. Точный диагноз часто не удается установить и во время лапаротомии.

А.И.Хазанов с соавт. (1987) выделили пять основных клинических вариантов ХП:

1. Подострый – приближается по выраженности клинических проявлений к ОП, основное отличие от острого – продолжительность заболевания более 6 мес, интенсивность боли и интоксикация выражены меньше.

2. Рецидивирующий – частые обострения заболевания, интенсивность боли меньше, чем при предыдущем варианте, форма и размеры железы обычно не изменены, плотность ее умеренно повышена.

3. Псевдотуморозный – определяется локальное, достаточно выраженное увеличение и уплотнение одного из отделов железы, чаще головки, довольно часто отмечается обтурационная желтуха или подпеченочная форма портальной гипертензии.

4. Индуративный – железа обычно уменьшена, диффузно уплотнена, потерявшая характерную форму, часто отмечаются распространенные кальцинаты, выраженный болевой синдром, нередко развиваются обтурационная желтуха и подпеченочная форма портальной гипертензии.

5. Кистозный – у большинства больных обнаруживают кисты (чаще – мелкие), боль не отличается постоянством.

В.Е.Jarrell (1997) применяют следующую классификацию клинико-морфологических форм ХП: хронический холецистопанкреатит, хронический рецидивирующий панкреатит, индуративный панкреатит, псевдотуморозный панкреатит, калькулезный панкреатит и псевдокистозный панкреатит.

1. Первичный хронический панкреатит (ПХП).

А) Кальцифицирующий либо некальцифицирующий

Б) Юношеские формы

В) Панкреатит у взрослых

2. Вторичный (обструктивный) ХП

А) Кальцифицирующий или некальцифицирующий:

1) в связи с нарушением функции сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы:

- воспалительной этиологии (оддит).

- неопластической этиологии (ампуллома);

2) в связи со стенозом главного протока поджелудочной железы:

- как результат образования псевдокист,

- острый некротизирующий панкреатит,

- травматический панкреатит,

- панкреатит вследствие развития интрадуктальных опухолей,

- панкреатит вследствие врожденной патологии,

- кольцевидная поджелудочная железа,

- врожденные опухолевые образования;

3) воспалительные формы ХП как следствие аутоиммунных заболеваний;

4) фиброз поджелудочной железы:

- вследствие злоупотребления алкоголем,

- хронических воспалительных заболеваний толстой кишки,

- гастроэнтеритов;

5) ХП вследствие внутрипротокового литиаза:

- обусловленного лекарственной этиологией,
- пожилого возраста,
- хронической гиперкальциемией и дислипидемией.

В настоящее время наилучшей для практической деятельности нужно признать классификацию, предложенную академиком А.А.Шалимовым (1997):

1. Фиброзный ХП без нарушения проходимости протоков. Поражения протоков выражены в небольшой степени, кальцификаты практически отсутствуют, морфологические изменения ткани поджелудочной железы минимальные, процесс характеризуется развитием участков фиброза, инфильтрированных мононуклеарными клетками, которые замещают экзогенную паренхиму. При инструментальных исследованиях часто выявляют желчнокаменную болезнь, дивертикул двенадцатиперстной кишки, язвенную болезнь, дуоденостаз. В анамнезе – рецидивы приступов ОП или холецистопанкреатита.

2. Фиброзный ХП с дилатацией протоков поджелудочной железы и гипертензией панкреатического сока в них. Упорный болевой синдром, похудение больного вследствие недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы, характерные обструктивно-дилатационные изменения протоков поджелудочной железы без кальцификации, нередко тубулярный стеноз дистального отдела общего желчного протока.

3. Фиброзно-дегенеративный ХП – выраженные тяжелые морфологические изменения различных отделов поджелудочной железы с фиброзом паренхимы и стромы органа. Данная форма панкреатита может быть подразделена на:

а) калькулезный ХП с наличием в протоках и паренхиме железы кальцификатов, выраженной внутрипротоковой гипертензией и атрофией ацинарной ткани. Степень кальцификации поджелудочной железы и протоков различная – от минимальной до резко выраженной в зависимости от длительности заболевания. В анамнезе у большинства больных – хроническое злоупотребление алкоголем;

б) псевдотуморозный – при этом воспалительно-дегенеративные изменения в

поджелудочной железе нередко симулируют наличие опухолевидного образования;

в) фиброзно-кистозный ХП – выраженные морфологические изменения различных отделов поджелудочной железы, с образованием ретенционных кист, псевдокист и наружных свищей поджелудочной железы;

г) фиброзно-дегенеративный ХП с вовлечением соседних органов и нарушением их функции; при этом наблюдается непроходимость двенадцатиперстной кишки вследствие ее сдавления, тубулярный стеноз дистального отдела общего желчного протока, асцит вследствие сдавления воротной вены и другие нарушения.

В настоящее время используются этиологическая классификация ХП — TIGAR-O (Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent and severe acute pancreatitis, Obstructive) в которой обозначены следующие причины развития панкреатита: употребление алкоголя, курение, гиперкальциемия, гиперлипидемия, хроническая почечная недостаточность, наследственные заболевания, несбалансированное питание и др. Классификация этиологических факторов хронического панкреатита TIGARO:

Токсико-метаболические факторы

- алкоголь
- курение табака
- гиперкальциемия
- гиперпаратиреозидизм
- гиперлипидемия (редко и спорно)
- хроническая почечная недостаточность
- медикаменты
- злоупотребление фенацетином (возможно, вследствие хронической почечной недостаточности)
- токсины

- органические соединения (например, DBTC)

Идиопатический хронический панкреатит

- раннее начало
- позднее начало
- тропический
- тропический кальцифицирующий панкреатит
- фиброкалькулезный панкреатический диабет
- другой

Генетические факторы

- аутосомно-доминантные
- катионный трипсиноген (мутации в кодоне 29 и 122)
- аутосомно-рецессивные
- мутации CFTR
- мутации SPINK1
- катионный трипсиноген (мутации в кодонах 16, 22, 23)
- дефицит альфа1-антитрипсина (возможно)

Аутоиммунный хронический панкреатит

- изолированный аутоиммунный хронический панкреатит
- синдромный аутоиммунный хронический панкреатит
- хронический панкреатит, ассоциированный с синдромом

Шегрена

- хронический панкреатит, ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника

- хронический панкреатит, ассоциированный с первичным билиарным циррозом

Хронический панкреатит вследствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита

- постнекротический (вследствие тяжелого острого панкреатита)
- вследствие рецидивирующего острого панкреатита

- ишемический / вследствие сосудистых заболеваний
- постлучевой

Обструктивные факторы

- pancreas divisum
- расстройства сфинктера Одди (спорно)
- обструкция протока (например, опухолью)
- преампулярные кисты дуоденальной стенки
- посттравматические рубцы панкреатического протока

Данная классификация удобна в практической деятельности хирургов и гастроэнтерологов, так как позволяет выбрать необходимый метод лечения ХП.

ГЛАВА V. КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Хронический панкреатит (ХП) – длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [1]. Среди заболеваний желудочно-кишечного тракта на долю ХП приходится до 9% от всех случаев. В современной гастроэнтерологии вопросы, касающиеся диагностики и лечения ХП, стоят особенно остро. При том, что заболеваемость ХП неуклонно растет, до сих пор вызывают трудности вопросы верификации данного заболевания, отсутствует общепринятая классификация, не разработаны единые лекарственные подходы в лечении ХП. Вопросы этиопатогенеза ХП тесным образом связаны с механизмами регуляции секреции ПЖ. В настоящее время общепринята точка зрения о ведущем значении желудочно-кишечных гормонов в гуморальной регуляции экзокринной секреции ПЖ. Большое количество работ посвящено изучению взаимосвязи кислотной продукции желудка и функционирования ПЖ. Экспериментально показана прямая корреляция между концентрацией кислоты в желудке и секрецией ПЖ. Наоборот, ощелачивание содержимого желудка на пике его секреторной деятельности приводит к снижению функциональной активности ПЖ [2]. В недавнем исследовании [3] авторы изучали связь между трипсином, химотрипсином и панелью желудочно-кишечных гуморальных факторов у пациентов после эпизода алкогольного и неалкогольного панкреатита. Авторы выяснили, что гастрин, холецистокинин (ХК) и вазоактивный кишечный пептид достоверно ассоциировались с повышением уровня химотрипсина при алкогольном панкреатите. Грелин был достоверно связан с повышением уровня трипсина при алкогольном панкреатите.

Клиническая картина ХП зависит от патоморфологической формы, стадии и длительности его развития, возникших осложнений, сопутствующих заболеваний.

Основными признаками ХП являются:

- болевой синдром,
- нарушения пищеварения (различные диспептические расстройства, панкреатогенные поносы),
- мальабсорбция (синдром недостаточности кишечного всасывания), связанная с развитием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы,
- потеря массы тела,
- нарушения функции инсулярного аппарата и различные проявления вторично присоединившегося сахарного диабета,
- кальцинаты в поджелудочной железе,
- симптомы, обусловленные возникновением осложнений ХП – билиарной гипертензии, панкреатических кист, сегментарной портальной гипертензии, дуоденального стеноза. При осложненных формах ХП наблюдаются желтуха, желудочно-кишечные кровотечения, обусловленные как эрозивно-язвенными поражениями слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, так и портальной гипертензией, редко эритематозные узлы (преимущественно на нижних конечностях), плевральные и перитонеальные выпоты, очаговые поражения костей по типу жировых некрозов.

Ведущими симптомами хронического панкреатита являются тупые боли в эпигастральной области, правом или левом подреберье (в зависимости от локализации основного очага поражения железы), опоясывающие боли, усиливающиеся после погрешности в диете, диспепсические расстройства (тошнота, рвота скудным количеством желудочного содержимого), чередование запоров и поносов (при выраженной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы). Реже наблюдается обтурационная желтуха, возникающая при сдавлении терминального отдела общего желчного протока

увеличенной, рубцово-измененной головкой поджелудочной железы. Довольно часто отмечается снижение массы тела, связанное с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, нарушением переваривания пищи, а также уменьшением объема потребляемой пищи (боязнь усиления боли после еды). При выраженных морфологических изменениях органа и длительном течении заболевания развивается инсулинозависимый сахарный диабет, особенно часто выявляемый при кальцифицирующем панкреатите (около 75%). В начальный период заболевание протекает бессимптомно. Затем появляется боль в верхней половине живота, которая часто многие годы служит единственной жалобой больного. Внешнесекреторная недостаточность и связанные с ней диспептический синдром и стеаторея присоединяются спустя несколько лет. У части больных ХП в этот же период снижается толерантность к углеводам, появляются кальцинаты в железе.

Абдоминальная боль является патогномичным и одним из ранних симптомов ХП. Она может носить характер рецидивирующих приступов панкреатической колики или быть постоянной, изнуряющей. Болевой синдром особенно четко выражен при обострении болезни и обычно исчезает или значительно уменьшается в период ремиссии. Боль при ХП является наиболее постоянным, но не специфичным симптомом. У части таких больных болевой синдром может быть обусловлен не только патологией поджелудочной железы, но и сопутствующими поражениями других органов, прежде всего желчных протоков и желчного пузыря, пенетрирующей гастродуоденальной язвой, спастическим колитом, абдоминальной ишемией и др.

Причины и механизмы развития болевого синдрома при ХП неоднородны:

- обструкция, повышение давления и дилатация протока поджелудочной железы и желчного протока вследствие нарушения оттока;

- механическое давление на нервные сплетения увеличенной поджелудочной железы;

- псевдокисты с перифокальным воспалением и сдавлением окружающих тканей и органов;

- воспалительные и склеротические изменения в паренхиме поджелудочной железы и прилегающих тканях с вовлечением в воспалительный процесс нервных стволов и сплетений, расположенных между дольками поджелудочной железы;

- периневральное воспаление, приводящее к раздражению нервных окончаний и нервных сплетений, находящихся вне поджелудочной железы;

- экстрапанкреатические причины - наличие и обострение сопутствующих заболеваний.

Наиболее сильной боль бывает при развитии тяжелого рецидивного приступа, который по интенсивности боли напоминает перенесенный в прошлом ОП. Он нередко оказывается первым клиническим проявлением развивающегося хронического поражения поджелудочной железы. Вслед за этим, после купирования обострения возникают различной продолжительности повторные болевые приступы, обычно меньшей интенсивности. В дальнейшем постепенно присоединяется постоянная боль в верхней половине живота; такое развитие симптомов характерно для хронического рецидивирующего панкреатита. При этом как длительность межприступных интервалов, так и интенсивность, и продолжительность болевого криза могут быть самыми различными: от редких, но продолжительных эпизодов острого отечного и даже некротического панкреатита, до “малых” приступов, которые могут возникать иногда часто, даже ежедневно, и иметь характер “острого гастрита”, самостоятельно купирующегося при соблюдении диеты в течение 1–3 дней (R.Amman,1980). Причиной обострений являются погрешности в диете, а также прием алкоголя, хотя нередко ее установить не удается.

Другим вариантом болевого синдрома при ХП является постепенное нарастание постоянной, непрекращающейся, часто мучительной боли. Постоянная боль обусловлена остаточными явлениями воспаления в поджелудочной железе и развитием таких осложнений, как псевдокиста, стриктура или камень протока поджелудочной железы, стенозирующий папиллит, или солярит. Боль может усиливаться после приема жирной, сладкой, горячей или холодной пищи, возникать по ночам, нередко напоминая боль, наблюдающуюся при дуоденальной язве. В период обострения заболевания увеличенная поджелудочная железа может оказать давление на чревное сплетение, вызывая сильнейшие боли. В этом случае больные занимают характерную позу – сидят, наклонившись вперед. С преимущественно абдоминальным распространением патологического процесса при поражении поджелудочной железы связан довольно характерный симптом – усиление боли в положении больного на спине и некоторое уменьшение ее при изменении положения тела. При сильном болевом приступе больные в поисках облегчения принимают коленно-локтевое положение.

Боль локализуется в верхней половине живота, нередко с опоясывающей иррадиацией преимущественно в собственно надчревной области у 40 % больных, в левом подреберье – у 35 % и правом подреберье – у 15 %, нечеткой локализации – у 10% больных. Иррадиация боли характерна в спину, левое надплечье и лопатку, левую половину грудной клетки, реже – в правую половину грудной клетки и правое надплечье. Боль также может иррадиировать в подвздошнопаховые области, в бедра и половые органы. Таким образом, локализация и иррадиация боли при ХП не являются строго специфичными. Одним из важнейших факторов развития болевого криза и постоянной изнуряющей боли при ХП является, по-видимому, затруднение оттока панкреатического сока с повышением внутрипротокового давления. Подтверждают это наблюдения за больными с наружными свищами поджелудочной железы, у которых введение через свищ в протоки

поджелудочной железы жидкости (изотонического раствора хлорида натрия, контрастного вещества) мгновенно вызывает боль, характерную для заболеваний поджелудочной железы; боль исчезает после эвакуации введенной жидкости из протоков.

В норме давление в протоковой системе поджелудочной железы составляет 7-10 мм рт.ст. при прямом измерении с помощью пункции протоков. Давление, измеренное с помощью катетера, введенного в главный проток железы во время РХПГ, соответствует 10 - 16 мм рт.ст. У больных ХП давление, измеренное с помощью пункции, повышено – от 18 до 48 мм рт.ст. (E.L.Bradley III, 1982). При снижении внутрипротокового давления болевой синдром уменьшается либо исчезает. Так, по данным **M.Cremer**, при разрушении камней в протоках поджелудочной железы с помощью направленной волновой литотрипсии наблюдается уменьшение диаметра протоков и исчезновение боли. Исчезновение или уменьшение боли после декомпрессии дилатированных протоков поджелудочной железы и декомпрессии псевдокист при наложении панкреато-еюноанастомозов подтверждают значение повышенного внутрипротокового давления в развитии болевого синдрома.

Исходя из гипертензионной теории, уменьшение секреции поджелудочной железы должно приводить к снижению внутрипротокового давления. Экзогенные панкреатические ферменты также уменьшают секрецию поджелудочной железы – по механизму отрицательной обратной связи (G.Isaksson, 1983). Прием этих ферментов должен приводить к уменьшению панкреатической секреции, снижению внутрипротокового давления, а значит и к уменьшению боли. Большинство исследователей именно так объясняют лечебную эффективность приема панкреатических ферментов (H.Halgreen, 1986; J.Mossner, 1992). Однако не всегда исследователи находят четкие клинические доказательства уменьшения болевого синдрома после приема панкреатических ферментов (J.Slaff, 1984; J.Mossner, 1992).

Другой причиной болевого синдрома, наблюдающегося преимущественно при рецидивирующем панкреатите, когда не обнаруживаются признаки интрапанкреатической гипертензии и расширения протоков поджелудочной железы, являются воспалительные и рубцовые изменения в парапанкреатической ткани, с вовлечением в патологический процесс нервных окончаний (P.Wolfson, 1980, T.T.White, 1982). Изучение иннервации поджелудочной железы больных ХП и здоровых доноров показало, что при ХП происходит увеличение диаметра нервных стволов и в то же время уменьшение зоны иннервации нервов поджелудочной железы. В результате воздействия активированных ферментов повреждается периневрий. Дефект периневрия приводит к нарушению нормального гомеостаза нервов, повреждению нервных волокон и леммоцитов (Шванновских клеток). Отсутствие нервно-тканевого барьера из-за повреждения периневрия не может обеспечить защиту нерва от медиаторов воспаления, панкреатических энзимов.

По данным M.Buchler (2009), у больных ХП в нервных волокнах поджелудочной железы наблюдают изменения пептидэргической иннервации с повышением уровня субстанции P (SP) и особого белка Calcitonin-Genе-related peptide (CGRP). SP и CGRP являются сенсорными нейротрансмиттерами, причем SP – болевой трансмиситтер в спиральной афферентной системе. Изменения пептидэргической иннервации распространяются на внутри- и междолевые нервные сплетения. В тканях поджелудочной железы, охваченных воспалением, между всеми SP-реактивными нервными волокнами формируются нейроиммунные связи. Образуется тесная связь между воспаленными клетками и нервными волокнами. (Таб 3).

**Клиническая классификация хронического панкреатита (цит. по:
Buchler M. et al., 2009).**

Тип хронического панкреатита	Признаки
A	болевого синдром, повторные приступы или острый панкреатит в анамнезе, нет осложнений* панкреатита, стеатореи или диабета.
B	болевого синдром, есть осложнения панкреатита, нет нарушения функции ПЖ – стеатореи, диабета
C C1 C2 C3	болевого синдром, есть осложнения ХП или без них, присутствуют нарушения функции железы (стеаторея, диабет) стеаторея или диабет стеаторея и диабет стеаторея (диабет) и осложнения ХП

Для боли, обусловленной обструкцией протока поджелудочной железы и наличием псевдокист, характерно усиление ее сразу после еды, или в течение последующих 1 – 2 ч. Боль чаще появляется на фоне употребления холодных шипучих напитков, крепленых вин, острых приправ. Прием антисекреторных препаратов сопровождается некоторым уменьшением болевого синдрома. Постоянная мучительная боль может значительно изменять психоэмоциональный статус больного. Больные вынуждены прибегать к анальгетическим препаратам, а иногда и к наркотикам. Нередко голодная боль, возникающая у больных ХП через 4-6 ч после еды, а иногда и утром, связана с выраженной дискинезией двенадцатиперстной кишки. При наличии болевого синдрома больные, как правило, значительно ограничивают себя в приеме пищи и быстро теряют массу тела. Интенсивность и постоянство боли при ХП делают это заболевание одним из наиболее трудных для медикаментозного лечения; постоянная мучительная боль может постепенно приводить к значительным изменениям личности больного,

требуя привлечения к лечению психиатра (P.Wolfson,1980). В случае, если боль приобретает постоянный характер и прогрессивно уменьшается масса тела, необходимо заподозрить рак железы или соседних органов и провести соответствующие исследования.

Панкреатит у больных, страдающих желчнокаменной болезнью, может быть заподозрен: при большой продолжительности болевого приступа; при развитии упорного пареза кишечника и кишечной непроходимости во время приступов; при нарастающем истощении; при коликах, сопровождающихся гиперамилаземией. ХП весьма вероятен и у тех больных, у которых при обследовании холедохолитиаз не выявлен, а сокращение пузыря замедлено, просвет протоков расширен; а также у больных с болевым приступом типа стенокардии, протекающим без изменений электрокардиограммы.

Часто при ХП наблюдается стеноз общего желчного протока. Болевой синдром при этом может развиваться вследствие растяжения его стенки, или воспалительных изменений в головке поджелудочной железы, а также стеноза двенадцатиперстной кишки. Стенозы двенадцатиперстной кишки образуются в результате развития обширного фиброза двенадцатиперстной кишки, парапанкреатита, псевдокист или рака поджелудочной железы (F.L.Markrauer, 1982).

При сочетании панкреатита с язвой двенадцатиперстной кишки, а также с дуоденальным стазом боль обычно связана с приемом пищи. Причем состояние больного облегчается после рвоты. Поражение поджелудочной железы в этих случаях маскируется симптомами заболевания двенадцатиперстной кишки. Присоединение симптомов панкреатита извращает болевой синдром, наблюдаемый при дуоденальных язвах и дуоденостазе, усложняет диагностику этих поражений, требуя углубленного специального исследования двенадцатиперстной кишки.

Таким образом, боль в верхней половине живота является наиболее постоянным, но далеко не специфичным симптомом ХП. При этом отсутствует параллелизм между тяжестью болевого синдрома и глубиной

морфологических изменений ткани поджелудочной железы. Нередко во время операции приходится наблюдать, что при наличии тяжелых приступов боли, сопровождающихся гиперамилаземией, поджелудочная железа оказывается малоизмененной.

Диспептический синдром при ХП включает две основные группы признаков. Одна из них связана с дискинезией нисходящего отдела двенадцатиперстной кишки, протекающей по типу дуоденостаза. Для этого вида дискинезий особенно характерны рефлюксные явления: тошнота, отрыжка, изжога. Тошноту отмечают 3/4 больных ХП, рвота возникает, как правило, только в период обострения. Вторая группа признаков связана с внешнесекреторной недостаточностью железы – неполноценная секреция ферментов и бикарбонатов приводит к нарушению внутриполостного гидролиза в тонкой кишке, что клинически проявляется поносом. Стул становится многократным (2-6 раз в сутки и более), каловые массы неоформленные, глинистой окраски, с неприятным запахом, содержат кусочки непереваренной пищи. Понос в случае применения диеты и ферментных препаратов нередко сменяется запором. При прогрессировании внешнесекреторной недостаточности в течение нескольких лет появляются полифекалия и жирного вида стул. Разнообразные расстройства пищеварения при ХП в большинстве случаев рассматриваются как клинические проявления недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Выраженная стеато- и креаторея наблюдается лишь в далеко зашедших стадиях ХП, когда экзокринная секреция поджелудочной железы снижена на 90% и более. Характерным и довольно ранним симптомом является расстройство стула. К ранним симптомам недостаточности поджелудочной железы относятся чувство тяжести в животе после приема пищи, отрыжка, вздутие и распирающие живота. Эти явления усиливаются после нарушения диеты, приема алкоголя, жирной и грубой пищи и несколько стихают при соблюдении щадящей диеты.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на выраженную креато- и стеаторею, для ХП мало характерны упорные поносы и жидкий

водянистый стул, вызывающий дегидратацию больного. При наличии подобных симптомов следует предполагать, что заболевание поджелудочной железы осложняется синдромом недостаточного всасывания вследствие поражения слизистой оболочки тонкой кишки. Если больной уменьшает прием жирной пищи или использует для лечения панкреатические ферменты, то проявление стеатореи уменьшается и даже может исчезнуть. Дефицит жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К) отмечается редко, то есть обычно у больных ХП не бывает повышенной кровоточивости (дефицит витамина К), снижения адаптации зрения к темноте (дефицит витамина А), оссалгий в виде остеопороза и остеомаляции (дефицит витамина Д), нарушения перекисного окисления липидов (дефицит витамина Е).

Клиническое течение сахарного диабета у больных ХП имеет свои особенности, так как в основе его развития лежит поражение всех клеток островкового аппарата поджелудочной железы, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона. Это объясняет склонность к гипогликемии, потребность в низких дозах инсулина (от 10 до 45 ЕД. в сутки), редкое развитие кетоацидоза и сосудистых осложнений. Вместе с тем, диабетические невропатии развиваются достаточно часто.

В случае развития ХП и СД у одного пациента следует ли их рассматривать как два независимых заболевания или одно из них – закономерное следствие другого, – этим вопросом продолжают задаваться исследователи. Объяснение следует искать в анатомо-физиологических взаимоотношениях экскреторного и инкреторного аппарата ПЖ. В этой связи целью настоящего обзора стал анализ современного состояния проблемы панкреатогенного СД, выявление отличий этого типа диабета от СД 1-го и 2-го типов с патогенетических и клинических позиций.

В патогенезе СД при ХП обсуждается роль конституционально обусловленной периферической инсулинорезистентности, которая значительно чаще встречается у людей с ожирением

и гиперлипидемией. Показано, что чем выше степень ожирения, тем выше риск развития различных осложнений ХП, включая нарушение толерантности к углеводам и СД. Гипотеза об этиологической роли аутоантител, формирующихся при ХП, в развитии панкреатогенного СД не нашла своего подтверждения. В панъевропейских клинических рекомендациях (HaPanEU) по ХП и в работе N. Ewald и соавт, были предложены диагностические критерии СД 3с типа.

Вместе с тем нельзя не признать, что тип 3с СД отличается от СД 1-го и 2-го типов по ряду параметров: механизмам развития гипергликемии, гормональному профилю, клиническим особенностям, подходам к лечению. Причиной эндокринной недостаточности ПЖ при ХП выступает вторичное воспалительное поражение панкреатического островкового аппарата. Объяснение особенностям СД 3с типа следует искать в анатомо-физиологических взаимоотношениях внешнесекреторного и внутрисекреторного аппарата ПЖ. Согласно основным положениям существующих консенсусов все больные ХП или другой патологией ПЖ должны быть обязательно обследованы на наличие панкреатогенного СД, но группу наиболее высокого риска составляют пациенты с длительным течением ХП, с предшествующей частичной резекцией ПЖ и больные с ранним формированием кальцифицирующего панкреатита, преимущественно алкогольного генеза. Появление симптомов сахарного диабета обычно спустя несколько лет после начала приступов боли позволяет говорить о вторичном характере поражения инсулярного аппарата. При вторичном сахарном диабете содержание глюкозы в крови нередко колеблется в зависимости от обострения или стихания воспалительного процесса в поджелудочной железе. Успешное консервативное лечение или оперативное вмешательство может приводить к обратному развитию симптомов сахарного диабета и в ряде случаев позволяет отказаться от ежедневных инъекций инсулина. Реже пациенты жалуются на желтуху, зуд кожи вследствие сдавления дистального отдела общего желчного протока, желудочно-кишечное кровотечение (как проявление

портальной гипертензии или аррозии сосудов). В связи с активацией микрофлоры в поджелудочной железе, особенно при нарушении проходимости протока поджелудочной железы за счет образования кальцинатов, температура тела повышается, иногда до 39 °С и выше. Еще реже, как казуистика, выявляется панкреатический асцит.

При **осмотре больного ХП**, наряду с похудением, на коже туловища могут быть выявлены ярко-красные округлые пятна, не исчезающие при надавливании, сухость и шелушение кожи, глоссит, стоматит, обусловленные гиповитаминозом. При врожденной гиперлипидемии, кроме панкреатита, гепато- и спленомегалии, выявляют ксантоматозные высыпания на коже, локализующиеся преимущественно в области локтевых и коленных суставов.

Выраженные изменения в головке поджелудочной железы при панкреатите (отек или развитие фиброза) могут привести к сдавлению общего желчного протока и развитию механической желтухи. Желтуха характерна для хронического индуративного и псевдотуморозного панкреатита, чаще она имеет перемежающийся характер. Скрытая билиарная гипертензия при ХП встречается намного чаще, чем выраженная желтуха. Иногда желтушность кожи и склер может быть обусловлена сопутствующим гепатитом. В случае желтухи необходимо исключить рак поджелудочной железы. Наличие гипербилирубинемии, холангита (синдром билиарной гипертензии) удается отметить у 1/3 больных ХП. При холангиогенном панкреатите синдром билиарной гипертензии обусловлен препятствием в области большого сосочка двенадцатиперстной кишке (стеноз, камень), при ХП, вызванном злоупотреблением алкоголем, – сдавлением дистального отдела общего желчного протока уплотненной головкой поджелудочной железы. Желтуха при камнях большого сосочка двенадцатиперстной кишки возникает остро и носит перемежающийся характер, при стенозирующем ХП обычно развивается постепенно. При псевдотуморозном панкреатите может наблюдаться симптом Курвуазье – пальпируемый, резко увеличенный, эластичный, безболезненный желчный пузырь.

Существует несколько болевых точек и зон гиперэстезии, определяемых при пальпации живота, которые характерны для ХП: при поражении головки поджелудочной железы локальная пальпаторная болезненность отмечается в точке Дежардена, расположенной на 6 см выше пупка по линии, соединяющей пупок и правую подмышечную ямку, либо в более широкой холедохопанкреатической зоне Шоффара – Риве, которая ограничена белой линией живота от мечевидного отростка до пупка и линией, проведенной через пупок вверх под углом 45° к предыдущей, и реберной дугой справа; в точке Губергрица – слева симметрично точке Дежардена; в точке Мейо-Робсона – на границе наружной и средней трети линии, соединяющей пупок и середину левой реберной дуги; в точке Кача – в проекции левой прямой мышцы на 5 см выше пупка; в точке Малле-Ги – в месте пересечения наружного края левой прямой мышцы с реберной дугой; в зоне Губергрица–Скульского – симметрична зоне Шоффара–Риве слева от белой линии. Нередко выявляется болезненная зона в левом реберно-позвоночном углу – симптом Мейо-Робсона. Диагностическое значение этих болевых точек и зон невелико из-за их непостоянства.

Наличие асцита и других признаков портальной гипертензии у больного ХП дает основание провести дифференциальную диагностику с алкогольным циррозом печени, встречающимся у 10 % больных ХП, и только после этого связывать их с возможным тромбозом селезеночной и воротной вен. Компрессия портальных вен при индуративном панкреатите выявлена у 20-30% больных.

Течение ХП без адекватного лечения обычно прогрессирующее, с периодами обострений и ремиссий, постепенно заканчивающееся очаговой или диффузной атрофией паренхимы поджелудочной железы, замещением ее участками склероза (фиброза), возникновением псевдокист, деформацией протоковой системы органа, чередованием участков расширения и стенозирования, появлением в них конкрементов, нередко с формированием диффузно-очагового обызвествления железы. По мере прогрессирования заболевания и с каждым новым обострением

все реже выявляются участки некроза сохранившейся паренхимы на фоне прогрессирующих склеротических изменений и все более нарушается функция поджелудочной железы. На фоне длительно протекающего панкреатита возможно развитие рака поджелудочной железы. Редким осложнением запущенного ХП может быть «панкреатогенный» асцит или анасарка, которые встречаются у больных с выраженной внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, гипоальбуминемией, тромбозом сосудов системы воротной вены, сопутствующим циррозом. Возникновение асцита является неблагоприятным признаком.

По данным Comfort (1993), при ХП в течение 1-5 лет может наступить почти полная функциональная и анатомическая атрофия поджелудочной железы с тяжелой недостаточностью экзо- и эндокринной функции, кахексией, сахарным диабетом. В дальнейшем больные умирают от различных присоединившихся заболеваний.

Клинические формы ХП (А.Н.Окороков, 1999).

1. Латентная (безболевая) форма наблюдается у 5% больных. Клинические особенности – боль слабо выражена; больных периодически беспокоят неинтенсивные диспептические расстройства; при лабораторном исследовании выявляют нарушения внешнесекреторной или внутрисекреторной функции поджелудочной железы, стеаторею, креаторею, амилорею.

2. Хроническая рецидивирующая (болевая) форма встречается у 55-60% больных. Характеризуется прогрессирующим течением с периодическими обострениями.

3. Псевдоопухолевая (желтушная) форма наблюдается у 10% больных, чаще у мужчин. Основные клинические признаки – желтуха, кожный зуд, боль в надчревной области, диспептические расстройства, темная моча, обесцвеченный кал, потеря массы тела, по данным УЗИ – увеличение головки поджелудочной железы.

4. ХП с постоянным болевым синдромом.

5. Склерозирующая форма ХП. Характеризуется выраженными уплотнением и уменьшением размеров поджелудочной железы, нарушением внешнесекреторной и инкреторной ее функций.

5.1. Степени тяжести ХП

Легкое течение – редкие (1-2 раза в год) и непродолжительные обострения, умеренный болевой синдром, удовлетворительное самочувствие больного вне обострений, функция поджелудочной железы не нарушена. **Среднетяжелое течение** – длительный болевой синдром с частыми обострениями (3-4 раза в год), панкреатическая гиперферментемия, умеренное снижение экзокринной функции железы, стеаторея, креаторея, амилорея. **Тяжелое течение** – стойкий болевой синдром с частыми и тяжелыми обострениями, выраженный диспептический синдром, панкреатогенные поносы, истощение, резкие нарушения экзокринной функции железы, наличие осложнений (сахарный диабет, псевдокисты поджелудочной железы, обтурация общего желчного протока, стеноз двенадцатиперстной кишки). Течение ХП нередко осложняется образованием **псевдокист и свищей поджелудочной железы**. Псевдокисты поджелудочной железы представляют собой одиночные или множественные полости, содержащие тканевые секвестры, кровь и панкреатический секрет. Вместе с болевым синдромом, псевдокисты поджелудочной железы входят в число самых распространенных осложнений ОП и ХП. Наиболее часто кистообразованием осложняется острый деструктивный панкреатит, при котором частота кист достигает 16-60% (P.A.Graser, R.C.N.Williamson, H.Sanfey). Хронический алкоголизм является причиной образования псевдокист в 70-90% случаев, конкременты в желчных протоках и протоках поджелудочной железы обуславливают образование псевдокист в 10-30% наблюдений (G.Froeschle). По данным G.Aranha, псевдокисты поджелудочной железы возникают не менее чем у 25% больных ХП. Во время операции частота выявления их у больных ХП достигает 35-40 % (G.Grodsinsky, J.Potts). Так называемые острые псевдокисты появляются при ОП, но могут развиваться и при ХП после

обострения. Хронические псевдокисты обычно возникают при ХП, но они могут развиваться и после единственного эпизода ОП. С анатомической точки зрения псевдокисты бывают либо интрапанкреатическими, либо экстрапанкреатическими. Последние чаще локализуются в сальниковой сумке или в ретроперитонеальном пространстве. Экстрапанкреатические кисты наблюдаются у 60% больных с кистозным поражением поджелудочной железы (М.В.Данилов, В.Д.Федоров). Обычно они могут достигать больших размеров, занимая всю сальниковую сумку и распространяясь на подреберья. Точный механизм формирования псевдокист не установлен, но превалирует мнение о существовании, как минимум, двух патогенетических процессов, приводящих к формированию соответственно двух типов псевдокист – дегенерационных и ретенционных. Первый проявляется при ОП или обострении ХП и является результатом воспалительно-деструктивного поражения и самопереваривания тканей железы с излиянием панкреатического сока в сальниковую сумку или забрюшинную клетчатку. Такую кисту можно назвать «постнекротической». Постнекротические кисты могут образовываться и при ХП в случае острого рецидива. В таких случаях они не отличаются от своих аналогов при ОП. Чаще эти кисты расположены экстрапанкреатически. Развитие ложной кисты поджелудочной железы начинается со скопления экссудата в сальниковой сумке, затем в результате фиброза стенок прилежащих органов формируются стенки кисты. Внутренняя поверхность ложных кист поджелудочной железы не выстлана эпителием, их стенки представляют соседние органы, измененные в результате воспалительной реакции. Органами, образующими стенки ложной кисты поджелудочной железы, обычно являются желудок, двенадцатиперстная кишка, поперечная ободочная кишка и ее брыжейка. Формирование кисты продолжается около 1,5 мес. В течение этого времени происходит окончательная организация ее стенок с превращением в плотную анатомическую структуру.

Второй тип псевдокист появляется при ХП и связан с обструкцией протоков, повышением внутрипротокового давления, что приводит к расширению или локальному разрыву протоков поджелудочной железы с излиянием панкреатического сока за их пределы (причиной обтурации протоков поджелудочной железы могут быть конкременты, воспалительные стриктуры, белковые преципитаты). Излившийся панкреатический сок отграничивается воспалительной, фиброзной тканью, которая и формирует псевдокисты (E.L.Bradley и соавт., D.V.McConnell и соавт.). Эти кисты находятся, как правило, интрапанкреатически, их называют ретенционными. Интрапанкреатические постнекротические и ретенционные псевдокисты редко достигают больших размеров, могут локализоваться во всех отделах, чаще в области головки, и встречаются у 25% всех больных с кистозным поражением поджелудочной железы.

Таким образом, патогенез псевдокист при ОП и ХП несколько различается. При ОП псевдокисты образуются в результате скопления экссудата вокруг некротических тканей поджелудочной железы, при ХП псевдокисты возникают вследствие обтурации протоков поджелудочной железы, что обуславливает скопление секрета. В отличие от врожденных, паразитарных и опухолевых кист, псевдокисты по строению стенки подразделяются на истинные и ложные (J.Berk, W.Naubrich, P.Aeberhard,). Ложная псевдокиста представляет собой инкапсулированный перипанкреатический экссудат. Она не сообщается с протоками поджелудочной железы, ее стенка образована грануляционной тканью. Ложные кисты часто многокамерные. Истинные псевдокисты сообщены с протоками поджелудочной железы, их стенка может содержать эпителиальную выстилку на внутренней поверхности.

Р.Г.Карагюлян (1972) выделяет четыре стадии формирования дегенерационной экстрапанкреатической псевдокисты поджелудочной железы:

I стадия – образование в сальниковой сумке полости, заполненной экссудатом, вследствие перенесенного ОП; длительность стадии – 1,5 - 2 мес;

II стадия – появление рыхлой капсулы в окружности несформировавшейся псевдокисты; длительность стадии – 2-3 мес;

III стадия – завершение формирования фиброзной капсулы псевдокисты, прочно сращенной с окружающими тканями; длительность стадии – 6-12 мес.;

IV стадия – образование обособленной псевдокисты, легко выделяющейся из спаек с соседними органами; обычно это происходит в течение 12 мес и более после возникновения кисты.

Судьба псевдокист, возникших при ОП и ХП, различная (M.D.Garss). Псевдокисты после ОП имеют тенденцию к спонтанному обратному развитию. Псевдокисты, существующие дольше 1,5 мес, очень редко спонтанно резорбируются и ведут к осложнениям у каждого 2-го пациента. Так как частота осложнений нарастает с увеличением периода наблюдения (A.L.Wharshaw), рекомендуется активная интервенционная лечебная стратегия (A.D'Egidio). A.D'Egidio, M.Shein предлагают следующую классификацию псевдокист поджелудочной железы (табл.4).

Таблица 4.

Классификация псевдокист поджелудочной железы.

Признаки кисты	Постнекротически е, тип I	Постнекротически е, тип II	Ретенционные, тип III
Клиническая характеристика	Острые	Острые или хронические	Хронические
Основное заболевание	ОП	ХП	ХП
Стенка псевдокисты	Незрелая /созревшая	Незрелая /созревшая	Созревшая
Локализация псевдокисты	Экстрапанкреатическая	В большинстве случаев экстрапанкреатическая	В большинстве случаев интрапанкреатическая
Связь с протоком	Редко (1-2%)	Иногда (около 35%)	Всегда
Данные ЭРХПГ	Нормальный проток	Измененный проток, но без сужения	Суженный проток

Кисты небольших размеров (до 4 см в диаметре) длительное время могут не сопровождаться специфической клинической симптоматикой, при этом преобладают признаки рецидивирующего ХП. Наиболее постоянный признак в таких случаях – характерная для ХП тупая и постоянная боль с локализацией в надчревной области, часто опоясывающая. Возможность обратного развития ложных кист поджелудочной железы зависит от их размеров. Небольшие кисты могут подвергаться обратному развитию. Кисты больших размеров с хорошо организованными стенками, как правило, обратному развитию не подвергаются.

В типичных случаях симптомы, наблюдающиеся при псевдокистах подразделяют на местные, диспептические и общие. Пациенты с псевдокистами поджелудочной железы (при ХП) в 90 % случаев страдают персистирующей абдоминальной болью, рвотой, потерей массы тела (W.F.Becker). У каждого 2-го пациента в надчревной области пальпируется опухолевидное образование (P.R.Graser). Если до формирования кисты болевой синдром отсутствовал, при появлении медленно растущей кисты интенсивность боли небольшая. По мере роста кисты выраженность болевого синдрома нарастает в связи со сдавлением окружающих органов. Интенсивность боли усиливается при давлении кисты на солнечное и чревное сплетения. Отмечаются диспептические расстройства – тошнота, рвота, неустойчивый стул; похудание, слабость, снижение работоспособности. Боль резко усиливается при острых осложнениях кисты – нагноении, аррозивном кровотечении в ее полость, прорыве кисты в свободную брюшную полость. Достаточно крупная киста в зависимости от локализации прощупывается в подреберьях или в надчревной области. На ощупь киста плотноэластической консистенции, с гладкой поверхностью, малоблезненная и малоподвижная. В течение относительно короткого времени она может изменяться в объеме, вызвать механическую желтуху и дуоденальную непроходимость. Уменьшение кисты обычно связано с частичным опорожнением через проток.

Перфорация кисты в брюшную полость характеризуется появлением симптомов разлитого перитонита. При вскрытии кисты через кожу или во внутренние органы формируются внутренние и наружные свищи. Свищ поджелудочной железы – это патологическое сообщение между протоковой системой или постнекротической полостью железы и другими органами, полостями либо наружной поверхностью тела (А.П.Радзиховский, 1987).

При внутренних свищах панкреатический сок выделяется в просвет желудка или кишок. В связи с этим тяжелые патофизиологические изменения, как правило, не развиваются. Течение наружного свища поджелудочной железы зависит от интенсивности его связи с протоковой системой поджелудочной железы, ее проходимости, объема предшествующей деструкции ее тканей и парапанкреатической клетчатки. У больных ХП с полными наружными свищами количество теряемого секрета поджелудочной железы может достигать 1,5 л, а при неполных свищах – всего лишь несколько миллилитров. Длительная потеря больших количеств панкреатического сока сопровождается расстройством пищеварения, нарушением всех видов обмена веществ, дефицитом воды и электролитов. Больные постепенно истощаются. Течение внутренних свищей, как правило, более благоприятное и не приводит к каким-либо существенным нарушениям в состоянии организма. Серьезными осложнениями свищей поджелудочной железы являются кровотечение (наружное или внутреннее) из аррозированных кровеносных сосудов, панкреатобронхиальный свищ, панкреатический асцит, мацерация и язвенное поражение кожи передней брюшной стенки. Панкреатический асцит возникает вследствие выхода секрета поджелудочной железы в брюшную полость при нарушении проходимости протока железы. Он характеризуется скоплением в брюшной полости жидкости с высоким содержанием белка и амилазы. При наличии симптомов панкреатического плеврита у 2-5 % больных выявляется внутренняя фистула между протоковой системой поджелудочной железы и плевральной полостью.

ГЛАВА VI. ДИАГНОСТИКА ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Диагностика хронического панкреатита (ХП) на ранней стадии – одна из сложных задач современной гастроэнтерологии. Для ее решения международной группой экспертов в 2016 г. было разработано определение ХП, состоящее из двух частей, отражающих сущность и характер заболевания. Согласно данному определению, ХП представляет собой патологический фибровоспалительный синдром поджелудочной железы (ПЖ) у людей с генетическими, экологическими и/или другими факторами риска, у которых развиваются стойкие патологические реакции на повреждение паренхимы или стресс. Кроме того, общие признаки установленного и прогрессирующего ХП включают атрофию ПЖ, фиброз, болевой синдром, деформацию протоков и стриктуры, кальцификацию, экзокринную дисфункцию ПЖ, эндокринную дисфункцию ПЖ и дисплазию.

Диагностика ХП основывается на оценке жалоб больного, данных анамнеза и объективного обследования. Анатомо-физиологические особенности поджелудочной железы затрудняют получение достоверной информации об ее функции и морфологии. Рутинные лабораторные исследования крови и мочи, включая определение уровня сывороточной амилазы, не представляют решающей диагностической ценности. Периферическая кровь в начальных стадиях заболевания обычно не изменена, лишь у 20-25% больных (на высоте обострения) определяется умеренный лейкоцитоз и незначительное увеличение СОЭ. В выраженных случаях отмечается диспротеинемия: увеличение содержания β - и γ -глобулинов, уменьшение количества альбуминов. Общий анализ мочи, как правило, без особенностей. Заболеваемость ХП составляет 10 на 100 000 в год и значительно выше у мужчин, чем у женщин. Основной морфологической характеристикой ХП считается фиброз. В качестве начальной стадии развития ХП используется термин «ранний хронический панкреатит». Выделение данной формы обусловлено обратимостью течения и, следовательно, возможностями

для лечения. В связи с этим важную роль приобретает своевременная диагностика раннего ХП.

Предварительный диагноз ХП обычно основывается на совокупности характерных признаков заболевания и последовательного исключения патологических процессов в других органах, в первую очередь гастродуоденальной язвы, хронического холецистита, гастродуоденита, энтероколита, холангиогепатита, опухолей пищеварительного тракта. Этим объясняется необходимость проведения большого объема исследований у больного с подозрением на ХП. Легче высказать предположение о наличии ХП при развернутой клинической картине, когда имеются признаки синдрома мальдигестии с потерей массы тела, стеатореей и впервые выявленным на этом фоне сахарным диабетом. Однако подобная клиническая картина не является строго специфичной для ХП и наблюдается также при онкологических заболеваниях пищеварительного тракта и поджелудочной железы. Учитывая вышеизложенное, важную роль в диагностике ХП имеет комплексное обследование больного с использованием инструментальных и лабораторных диагностических методик.

Для постановки диагноза и выбора тактики лечения большое значение имеет классификация, учитывающая не только морфологические признаки ХП, использующие диагностическую визуализацию, но и понимание этиологии заболевания, наличие клинических проявлений, функциональных нарушений и осложнений. Это особенно важно при направлении пациентов на хирургическое лечение.

За последние 40 лет предложено множество классификаций ХП. Гастроэнтерологи и терапевты для диагностики чаще пользуются критериями TIGAR-O и системой классификации MANNHEIM. Эти международные классификации учитывают этиологические факторы риска: потребление алкоголя и никотина, генетические мутации и полиморфизмы, метаболические расстройства, факторы, нарушающие проходимость протоков, иммунологические факторы. Среди них

наиболее часто причиной ХП становится злоупотребление алкоголем, отмеченное у 42–77% пациентов. Употребление этанола и никотина сопровождается окислительным стрессом, который активирует звездчатые клетки ПЖ. Они играют существенную роль в воспалительном ответе и прогрессировании ХП, что в конечном итоге приводит к необратимому повреждению паренхимы ПЖ и фиброзу. Пересмотренные в 2019 г. критерии TIGAR-O дают возможность применить систему оценки потребления алкоголя и никотина. Кроме того, с развитием ХП обычно связаны генетические мутации, фенотипическая и клиническая реализация которых может быть разнообразна. Крупное когортное исследование, посвященное четырем мутациям, связанным с ХП (SPINK1, PRSS1, CTSC и CFTR), показало, что у пациентов с генными мутациями отмечалось более раннее начало заболевания по сравнению с больными, не имеющими мутаций. Установлено также, что генетические мутации чаще встречаются у пациентов с идиопатическим ХП.

Трудности в ранней диагностике ХП связаны прежде всего с неспецифическими клиническими проявлениями. Острый панкреатит, особенно рецидивирующий, признан значительным фактором риска раннего ХП. Ранняя диагностика при соответствующем лечении может предотвратить развитие осложнений. У некоторых больных ХП на ранней стадии протекает бессимптомно, астеаторея и сахарный диабет могут быть первыми клиническими проявлениями этого заболевания без болевого синдрома. На поздних стадиях ХП потребность в медицинской помощи возникает чаще в связи с развитием осложнений. Если на ранней стадии ХП не диагностируется, риск прогрессирования до стадии функциональной недостаточности более высокий, как и вероятность развития нарушений минеральной плотности костной ткани и рака поджелудочной железы.

Процесс диагностики ХП условно можно разделить на три этапа:

1) выявление признаков, свидетельствующих о патологии поджелудочной железы, дифференциальная диагностика с заболеваниями других органов;

2) верификация предположительного диагноза ХП, исключение других заболеваний поджелудочной железы, в первую очередь злокачественных новообразований;

3) выяснение причин развития ХП у данного пациента.

У больных ХП выполняются общепринятые лабораторные исследования:

развернутый анализ крови, уровень аминотрансфераз, при наличии желтухи комплекс исследований для установления ее разновидности: билирубин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, щелочная фосфатаза и др. Проводят биохимические исследования крови, мочи, дуоденального содержимого для определения уровня амилазы, трипсина, липазы. Обязательны копрологические исследования с выявлением креатореи, стеатореи, амилореи. Оценивают общесоматическое состояние больного, определяют росто-весовой показатель.

Тесты по определению **экзокринной функции поджелудочной железы** сложны для широкого применения и поэтому их использование ограничено. Они подразделяются на два типа – прямые и непрямые. При прямых тестах необходима канюляция главного протока поджелудочной железы с целью получения панкреатического сока. Для исследования внешнесекреторной функции поджелудочной железы используют три группы тестов: а) изучение секрета поджелудочной железы как в состоянии покоя, так и под воздействием физиологических стимуляторов; б) исследование переваривающей способности секрета поджелудочной железы; в) определение ферментов железы в крови и моче. Исследуют как дуоденальное содержимое, полученное с помощью зонда, так и чистый секрет, полученный с помощью канюляции протока поджелудочной железы.

Прямые тесты изучения внешнесекреторной функции поджелудочной железы обычно не применяют в широкой клинической практике, так как они могут сопровождаться различными осложнениями. Поэтому чаще используют непрямые тесты, которые легче выполнимы и не дают осложнений. При этом производят дуоденальное зондирование зондом с двумя obturаторами, позволяющим получить панкреатический сок с относительно небольшими примесями, и изучают содержание в нем ферментов поджелудочной железы. Диагностическая ценность этих тестов значительно ниже, чем прямых, их достоверность при начальных стадиях ХП составляет менее 50%. Сложной диагностической проблемой являются частые ложноположительные результаты при наличии таких заболеваний, как рак поджелудочной железы, цирроз печени, болезнь Крона, постгастрорезекционные синдромы, сахарный диабет, болезни почек.

Одна из методик определения ферментов (липазы, α -амилазы, трипсина), бикарбонатной щелочности в дуоденальном содержимом до и после введения в двенадцатиперстную кишку 30 мл 0,5% раствора соляной кислоты заключается в следующем: собирают 6 порций дуоденального содержимого через каждые 10 мин. Тест выполняют с использованием двуканального гастродуоденального зонда с отдельной аспирацией желудочного и дуоденального содержимого. В норме после введения соляной кислоты в первых двух порциях сока концентрация ферментов снижается, с 3-4-й порции повышается, в 6-й – достигает исходной или даже превышает ее. При ХП с экзокринной недостаточностью отмечается выраженное снижение уровня ферментов и бикарбонатной щелочности во всех порциях (табл.5).

Сравнительная характеристика панкреатического сока у больных ХП и здоровых пациентов (L.James, 1988).

Обследованные	Объем секретиции, мл/кг/ч	Содержание бикарбонатов, мэкв/л	Продукция бикарбонатов, мэкв/л	Продукция липазы, Усл.ед./ч	Продукция трипсина, Усл.ед./ч
Здоровые пациенты	3-5	100-135	15-35	150	35
Больные ХП	2	90	10	25	10

В целях стимуляции функции поджелудочной железы наиболее часто используют секретин-панкреозиминный тест с последующей активной аспирацией дуоденального содержимого или секрета поджелудочной железы. Секретин производится S-клетками двенадцатиперстной кишки, чаще в ответ на «защеление» кишки (при pH 4,5 и ниже). На поступление секретина железа реагирует секретцией большого объема сока, богатого бикарбонатом и бедного ферментами. Панкреозимин (холецистокинин) выделяется дуоденальными клетками чаще в ответ на жиры и белки пищи, на его поступление железа отвечает секретцией небольшого объема сока, богатого ферментами и бедного бикарбонатом. Нередко используют гормон церулеин, действующий аналогично панкреозимину. После введения панкреозимина или церулеина в дозе 1,5 Ед/кг исследование продолжают 30 мин. Далее вводят секретин из расчета 1,5 Ед/кг массы тела. Последующее исследование дуоденального содержимого проводят в течение 20 мин. В начальной стадии ХП (P.Banks, 1979) наблюдается увеличение объема секретиции при нормальной или лишь несколько сниженной продукции бикарбонатов (гиперсекреторный тип). При прогрессировании болезни начинает уменьшаться продукция бикарбонатов и только в далеко

зашедших случаях отчетливо снижается активность собственно ферментов (гипосекреторный тип).

Простейшим методом **оценки переваривающей способности секрета поджелудочной железы** служит копрологическое исследование, проводимое в условиях соблюдения больным стандартной диеты в течение 3 дней. Признаком, свидетельствующим о наличии стеатореи на почве внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, является повышенный уровень в фекалиях нейтрального жира и мыл при малоизмененном содержании жирных кислот. На наличие креатореи указывает повышенное содержание в фекалиях малоизмененных мышечных волокон. Для более точного количественного определения стеатореи и креатореи можно использовать тесты с триолеатом глицерина и альбумина, меченных ^{131}J . Для стеатореи характерно выделение с фекалиями более 9 г жира при пребывании больного на рационе, содержащем 100 г жира. В сравнительно нетяжелых случаях ХП стеаторея наблюдается у 1/3 больных, при тяжелом течении – у 2/3.

Определение уровня амилазы в крови и моче в определенной степени помогает диагностировать обострение воспалительного процесса в поджелудочной железе. В момент усиления боли или в первые сутки пребывания больного в стационаре при обострении ХП гиперамилаземия выявляется в 80 % случаев, в последующие дни – не чаще чем в 40% наблюдений. При развитии ОП амилаза начинает поступать в оттекающую от железы венозную кровь, где может быть выявлена. Увеличенное содержание амилазы в моче может определяться дольше, чем в крови. Ферменты поджелудочной железы поступают в кровь несколькими путями: из секреторных ходов и протоков железы; из ацинарных клеток в интерстициальную жидкость и оттуда в лимфу и кровь вследствие феномена «уклонения» ферментов; путем всасывания в проксимальных отделах тонкой кишки. При ХП повышение содержания ферментов поджелудочной железы в крови и моче может наблюдаться при следующих условиях: 1) наличие препятствия нормальному оттоку секрета из железы или некроза ацинозной ткани; 2) отсутствие

тотального поражения паренхимы железы и частичном сохранении ее функционирующей паренхимы. Гиперамилаземия, кроме обострения ХП, встречается и при ряде других заболеваний – перфорация гастродуоденальных язв, непроходимости кишок, паротите, вирусном гепатите и др. Более простой для определения тест уровня амилазы в моче может оказаться диагностически более ценным, чем выявление амилазы в крови, так как из двух основных форм амилазы в крови преобладает слюнная, а в моче – панкреатическая из-за более мелких размеров молекулы последней. Следует учитывать, что содержание амилазы в моче зависит от состояния функции почек, поэтому в сомнительных случаях определяется так называемый амилазокреатининовый клиренс или коэффициент.

Для оценки внешнесекреторной функции поджелудочной железы вне обострения также изучают уровень трипсина в сыворотке крови с помощью радиоиммунологического метода. Кроме выявления содержания в крови ферментов поджелудочной железы натошак, определенное диагностическое значение имеет исследование динамики ферментной активности после введения секретина и панкреозимина. Среди многочисленных способов, рекомендуемых для **оценки внутрисекреторной функции поджелудочной железы** и ее нарушений при ХП, наиболее информативными являются определение уровня глюкозы в крови и моче, как исходного уровня, так и после функциональной нагрузки глюкозой (глюкозотолерантный тест), радиоиммунологическое определение гормонов – инсулина, С-пептида, глюкагона. Гипергликемия свыше 5,3 ммоль/л может возникать как в период обострения ХП, так и на фоне характерной для этого заболевания атрофии островковой ткани поджелудочной железы. Нарушения углеводного обмена выявляют при проведении функциональных проб с однократной или двойной сахарной нагрузкой. Больному дают 75 г глюкоза натошак и определяют содержание ее в крови. В норме через 30 минут обнаруживается максимальный уровень глюкозы в крови (до 6,5 ммоль/л), через 2 – 2,5 ч сахарная кривая нормализуется. Двойную

сахарную нагрузку осуществляют в виде двух проб. При приеме внутрь 50 г глюкозы максимальное повышение уровня глюкозы в крови в норме наблюдается на 30-й минуте, однако он не должен превышать 8,5 ммоль/л. Через 90 мин дают еще 50 г глюкозы. Через 2,5 – 3,5 ч после 1-го введения глюкозы ее содержание возвращается к исходному. При недостаточности инсулярного аппарата после повторной нагрузки уровень глюкозы в крови значительно превышает первоначальный максимальный, возвращение его к исходным цифрам замедлено.

Диагностические критерии:

Жалобы и анамнез - Боль в животе – преобладающий симптом при хроническом панкреатите. При течении заболевания 80-90 % пациентов жалуется на боль, тогда как 10-20 % отмечается «безболевым панкреатит».

Болевой синдром обычно предшествуют избыточному приему жирной, жареной, мясной пищи, особенно в вечернее и даже ночное время, употребление алкоголя, травма поджелудочной железы, гиперпаратиреоидный криз, приступ желчной колики.

- боль может локализоваться в эпигастрии, левом или правом подреберье, параумбиликально;

- возможна иррадиация боли в спину, опоясывающий характер;

- боль может быть как постоянной, так и перемежающейся, тупой или острой;

- боль усиливается после еды, приема алкоголя, в положении лежа на спине; продолжительность болевого синдрома может широко варьировать: от нескольких дней, до нескольких недель;

- характерной особенностью боли при ХП является обратная зависимость между частотой ее появления и давностью заболевания;

- степень выраженности болевого синдрома также со временем ослабевает и боль переходит в чувство дискомфорта

- тошнота;

- рвота, которая не приносит облегчение пациенту;

- внешнесекреторная недостаточность (симптомы мальдигестии и мальабсорбции) – обильный стул (полифекалия), кашицеобразный, блестящий, имеющий серый цвет и неприятный запах;

- кал из-за большого содержания нейтрального жира плохо смывается водой и оставляет следы на унитазе;

- частота дефекаций может варьировать от 1-2 до 4-6, а иногда и более раз в сутки;

- снижение массы тела;

- симптомы гипергликемии.

Анамнез: зависит от этиологии ХП.

Физикальное обследование:

- на коже живота, груди, иногда в области спины можно видеть четко отграниченные ярко-красные пятна - симптом «красных капелек»;

- атрофия подкожно-жировой клетчатки в зоне, соответствующей проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку – симптом Гротта;

- при преходящей или стойкой компрессии общего желчного протока, кожа и слизистые оболочки приобретают желтушную окраску;

- в случае развития анемии (встречается не чаще чем у 30-40% больных ХП) как проявления нарушения всасывания витамина В12 кожные покровы и слизистые имеют бледный оттенок;

- снижение тургора и влажности кожи, кожные покровы приобретают грязно-серый оттенок, появляются участки пигментации на лице и конечностях;

- язык может быть обложенным, сухим со сглаженными сосочками;

- метеоризм (присоединение кишечной диспепсии, гипотонии кишечника);

- при пальпации живота болезненность в холедохопанкреатической зоне Шоффара (правый верхний квадрант живота, кнутри от биссектрисы, разделяющей прямой угол, образованный двумя пересекающимися линиями: передней срединной линией живота и линией, проведенной перпендикулярно к ней через пупок), в точке

Дежардена (расположена на границе средней и верхней трети расстояния между пупком и правой реберной дугой по линии, мысленно проведенной от пупка к правой подмышечной впадине) при воспалении головки поджелудочной железы;

- при вовлечении в процесс тела поджелудочной железы отмечается болезненность в зоне Губергрица-Скульского (симметрично зоне Шоффара слева) и точке Губергрица (расположенной на 5-6 см выше пупка на линии, соединяющей его с левой подмышечной ямкой);

- при поражении хвоста поджелудочной железы отмечается болезненность в левом реберно-позвоночном углу (зона Мэйо-Робсона);

- пальпация живота сопровождается болью, иррадиирующей в спину, позвоночник, левое подреберье, надплечье.

Лабораторные исследования:

- *общий клинический анализ крови* – проводят с целью обнаружить признаки воспаления (повышение количества лейкоцитов, увеличение СОЭ и др.). Изменения ОАК при обострении и в ремиссию ХП неспецифичны или вообще могут не выходить за пределы нормативных значений. Вследствие недостаточного выделения поджелудочной железой протеаз, участвующих в отщеплении цианокобаламина от R-белков, которое необходимо для последующей его связи с внутренним фактором в просвете тонкой кишки, возможно нарушение всасывания витамина В12. Поэтому у части больных ХП может возникнуть гиперхромная макроцитарная (В12-дефицитная) анемия с соответствующими изменениями в клиническом анализе крови;

- *анализ мочи* – обнаружение амилазы в моче также свидетельствует о панкреатите (в основном, при остром панкреатите);

- *биохимический анализ крови* – выявление в некоторых случаях незначительное повышение уровня печеночных проб (АЛТ, АСТ);

- с целью оценки активности воспалительного процесса в поджелудочной железе (ПЖ) используется — *определение уровней амилазы, липазы*. Уровень амилазы повышается в начале обострения хронического панкреатита, достигая максимума к концу первых суток, на

2–4-е сутки уровень амилазы снижается, на 4–5-е — нормализуется. Уровень липазы чаще возрастает с конца 4–5-х суток и остается повышенным около 10–13 дней, затем снижается. Уровень ферментов должен быть повышен более чем в три раза относительно верхней границы нормы. При этом уровень данных ферментов при ХП чаще всего может быть в пределах нормы и даже ниже;

- с целью определения состояния внешнесекреторной недостаточности проводится: *копрологическое исследование*. Сбор кала в течение 72 часов для определения коэффициента всасывания жиров (КВЖ) является «золотым стандартом» для диагностики стеатореи [3], данный метод более приемлем для научных исследований. Таким образом, в стационаре более предпочтительно проведение однократного анализа кала. Исследование количества (объема) выделенного больными кала, определение наличия/отсутствия стеатореи и креатореи; оцениваются консистенция, цвет, реакция выделяемого кала, микроскопическое исследование с целью выявления непереваренных и частично переваренных мышечных волокон (10 и более в каждом поле зрения - креаторея), нейтрального жира, жирных кислот, мыл (стеаторея). Особенностью стеатореи при ХП является наличие в кале более 50 капель нейтрального жира в каждом поле зрения. Содержание жирных кислот, их солей, а также мыла не превышает нормативных значений. Количество выделяемого с калом жира также может иметь диагностическое значение;

- с целью определения состояния внутрисекреторной недостаточности (инкреторная): *проведение теста толерантности к глюкозе* (после взятия крови натощак исследуемый принимает 50 г глюкозы, с последующим исследованием крови каждые 30 минут в течение 2 часов);

- с целью определения состояния внешнесекреторной недостаточности *определение фекальной эластазы-1*, фермента, выделяемого поджелудочной железой, который не подвержен разложению во время прохождения по кишечнику, в связи, с чем его

содержание в кале хорошо коррелирует с выделением в двенадцатиперстную кишку. Иммуноферментный метод определения, опирающийся на применение специфических для человеческого организма моноклональных антител (ELISA), гарантирует, что ферментная заместительная терапия не изменяет концентрацию эластазы-1, и тем самым не влияет на результат. Определения выполняются в только одной пробе кала, в качестве правильной принимается концентрация свыше 200 мкг фермента в 1 г испражнений. Активность эластазы-1 ниже 200 мкг/г свидетельствует о незначительной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а значение ниже 100 мкг/г среднетяжелой степени недостаточности, ниже 50 мкг/г – о тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Чувствительность метода при диагностировании среднетяжелой и тяжелой экзокринной недостаточности достигает 100 %.

Инструментальные исследования:

С целью выявления органических поражений поджелудочной железы и близлежащих органов:

- *обзорная рентгенография* – на уровне 1-3-го поясничных позвонков в двух проекциях информативна лишь в случае кальцификации ткани поджелудочной железы. При этом визуализируется тень, интенсивность которой увеличивается от хвоста к головке, иногда могут быть видны рентгенконтрастные конкременты. Значительную информацию иногда дает **рентгенологическое исследование с контрастированием просвета желудка и двенадцатиперстной кишки**. Увеличение объема поджелудочной железы при ХП приводит к увеличению разворота и сужению просвета подковы двенадцатиперстной кишки, смещению книзу дуоденально-тощекишечного изгиба, увеличению ретрогастрального пространства (в норме при боковом просвечивании оно равняется примерно 5 см). Следует подчеркнуть, что при ХП лишь изредка может встречаться значительное по глубине и распространенности сужение просвета двенадцатиперстной кишки. Примерно у 60% больных возникает

симптом Фростберга – появление над и под большим сосочком двенадцатиперстной кишки симметричных вдавлений, создающих на внутренней стенке нисходящей части двенадцатиперстной кишки картину, напоминающую перевернутую в противоположную сторону цифру 3. Перечисленные признаки не являются строго специфичными для ХП.;

- *ультразвуковое исследование (УЗИ)* – основными критериями диагностики. ХП принято считать диффузное или очаговое повышение эхогенности поджелудочной железы при отчетливой визуализации окружающих ее сосудов; увеличение или уменьшение размеров; гетерогенность структуры, нечеткость контуров, кальцификаты; наличие кист (определение эхонегативных участков овальной формы, имеющие четкие контуры). По результатам УЗИ ХП подозревается при наличии локального или диффузного увеличения размеров поджелудочной железы, пестроты ее эхоструктуры с уменьшением или усилением эхогенности, нечеткости контуров органа, расширения протока поджелудочной железы часто в сочетании с дилатацией общего желчного протока, признаков кистозных изменений. Процент достоверной диагностики кистозных изменений поджелудочной железы достигает 90% в зависимости от локализации и размеров кист. К сожалению, ультразвуковое сканирование не всегда позволяет получить достаточно четкую картину из-за помех отраженного сигнала вследствие газа в раздутых кишках или желудке. При дифференциальной диагностике ХП и опухолей поджелудочной железы достоверность УЗИ составляет только 60% (табл.6);

Таблица 6.

Частота сонографических находок при ХП

Признак	Частота обнаружения, %
Негомогенное усиление эхогенности	50
Фокальное или диффузное увеличение поджелудочной железы	40
Кисты	15

Расширение протока поджелудочной железы	40
Расширение общего желчного протока	20
Неоднородный эхосигнал контуров железы	55
Изменения не обнаружены	10

- *компьютерная томография (КТ)* – позволяет выявить изменения структуры железы при хроническом панкреатите, определить толщину стенки кисты, ее структуру, выраженность на всем протяжении;

- *КТ с внутривенным болюсным контрастированием* – выявляет участки сохраненной паренхимы ПЖ, которые накапливают контрастное вещество и становятся гиперденсными в отличие от зон некроза и секвестров при остром и подостром панкреатите. Возможно диагностировать формирующиеся кисты, так как образующаяся вокруг них капсула активно накапливает контрастный препарат. Контрастированные артерии и вены ворот печени и селезенки становятся хорошо видимыми на фоне неравномерно уплотненной клетчатки и жидкостных образований; могут обнаруживаться возможные участки сдавления сосудов отечными инфильтрированными тканями. Отчетливая визуализация кисты на фоне гиперденсной паренхимы позволяет не только определить соотношение кисты с анатомическими отделами железы (головка, тело, хвост), но и оценить количество сохраненной паренхимы в зоне образования кисты. Выявить наличие и выраженность пристеночного тромбоза;

- *магнитно-резонансная томография (МРТ)* – наличие жидкости внутри псевдокисты является естественным контрастом, МРТ дает возможность различать и геморрагический компонент жидкости, который определяется в виде гиперинтенсивного МР-сигнала в T1-FFE ВИ;

- *холангиопанкреатография* – неинвазивный метод получения изображений, не требующий экспозиции на йодных контрастных средствах и рентгеновского облучения, чувствительность и

специфичность которого при диагностировании ХП составляют соответственно 88 – 91 % и 92 – 98 %;

- *эзофагогастродуоденоскопия с эндоскопической панкреатохолангиографией* - проводится для уточнения состояния протоков ПЖ и желчных протоков. Позволяет выявить: стенозы в протоках, определить локализацию обструктивного процесса, обнаружить структурные изменения мелких протоков и интрадуктулярные кальцинаты и белковые «пробки».

Дополнительные методы исследования:

- с целью выявления опухолей поджелудочной железы – *исследование маркеров опухоли* (СА 19-9, РЭА);

- *функциональные пробы поджелудочной железы* могут использоваться для диагностики хронического панкреатита в случае, когда метод визуализации не является определяющим: оценка показателей лабораторных методов исследования — секретин-панкреозиминный тест (церулеиновый), бентираминовый тест (ПАБК-тест);

- рекомендованным методом обнаружения ранних изменений ХП является *эндосонография (EUS)* ввиду самой высокой диагностической эффективности (при наличии в клинике эндосонографии). Эндосонография отличается самой высокой чувствительностью (85 – 100 %), специфичностью (85 – 100 %).

Дифференциальный диагноз:

Течение ХП по выраженности болевого синдрома имеет сходство с клиникой язвенной болезни желудка и ДПК, рака ПЖ, холецистита, колита и других заболеваний.

1. Боль в левом подреберье, мезогастрии может быть следствием абдоминальной формы инфаркта миокарда. Обычно в анамнезе этих больных есть указание на приступы стенокардии. Объективно обращает на себя внимание приглушенность тонов сердца, как правило, тахикардия, снижение артериального давления, вплоть до шока, возможно развитие различных нарушений сердечного ритма.

Обязательным является снятие электрокардиограммы. Наличие типичных признаков подтверждает инфаркт миокарда, в случае вероятностных признаков желательно провести сравнение полученной электрокардиограммы с предыдущими. Повышение в сыворотке крови содержания трансаминаз, также свидетельствует в пользу инфаркта миокарда.

2. Желчнокаменная болезнь характеризуется болью тупого характера в правом подреберье с иррадиацией в правое плечо, лопатку, тошнотой, рвотой с периодическим ухудшением состояния, часто с печеночной коликой. При обследовании больных обнаруживают болезненность в точке Кера, иногда - напряжение мышц в правом подреберье, положительные симптомы Ортнера, Мерфи, Мюсси-Георгиевского.

3. Язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки свойственны язвенный анамнез, чередование светлых промежутков с периодами обострения, сезонность боли. Последняя часто возникает при употреблении пищи, натощак (голодный). Заболеванию характеризуется гиперсекрецией, повышенной кислотностью желудочного сока, рентгенологически – наличием ниши, при фиброгастроскопии - наличием язвенного дефекта.

4. При хроническом колите отсутствуют признаки нарушения внешней и внутренней секреции поджелудочной железы, появляются боли тупого спастического характера, нарушения стула (запоры). При ирригографии проявляют спастический компонент.

5. Для абдоминального ишемического синдрома характерно наличие боли различного характера в животе, часто возникает через 15-45 мин. после еды и не снимается спазмолитическими средствами и наркотиками. Больные жалуются на запоры с поносами, часто с прожилками крови. Заболеванию сопровождается общими признаками атеросклероза (пульсацией брюшной аорты, систолическим шумом над брюшной аортой), положительным синдромом Блинова - повышением

максимального и минимального артериального давления на 40-60 мм рт. ст.

6. При туберкулезе кишечника всегда поражаются терминальный отдел тонкой кишки и слепая кишка. В ранней стадии заболевания выявляют общую слабость, потливость, быструю утомляемость, наличие субфебрильной температуры тела, понос. Первичный очаг туберкулеза всегда содержится в легких. Часто можно пальпировать безболезненный инфильтрат в правой подвздошной области, нередко возникает острая кишечная непроходимость. В анализе крови всегда определяется гипохромная анемия.

ГЛАВА VII. ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Лечебная программа при ХП включает:

1. Устранение этиологических факторов.
2. Купирование обострений ХП: устранение болевого синдрома, подавление аутолиза поджелудочной железы, снижение интрапротоковой гипертензии, дезинтоксикационную терапию, устранение метаболических нарушений, профилактику полиорганной недостаточности.
3. Диету, санаторно-курортное лечение и реабилитацию.
4. Коррекция внешне- и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы.
5. Стимуляцию репаративных процессов в поджелудочной железе.
6. Нормализацию деятельности пищеварительной системы.

В большинстве случаев ХП устранение этиологических факторов возможно.

Необходимо исключить употребление алкоголя, прием веществ, в том числе

лекарственных препаратов, оказывающих повреждающее действие на поджелудочную железу, провести лечение при заболеваниях пищеварительного тракта, гепатобилиарной зоны.

В период выраженного обострения ХП лечение, как и при ОП, проводится в хирургическом стационаре или в палате интенсивной терапии. Необходимо купирование болевого приступа, паранефральная новокаиновая блокада, подавление внешнесекреторной функции поджелудочной железы, голодание, холинолитики, подавление активности ферментов поджелудочной железы, цитостатики, снижение гипертензии в протоковой системе поджелудочной железы, антигистаминные препараты, дезинтоксикационная и инфузионная

терапия, антибиотики, иногда противовоспалительная лучевая терапия. Традиционно при лечении ХП для борьбы с болевым синдромом используют анальгетики и (или) спазмолитики: анальгин, баралгин, продеин, трамадол, кетанов. При длительном их применении часто возникает проблема привыкания к лекарствам (зависимость пациентов от приема анальгетиков). Морфиноподобные препараты даже при очень сильной боли не назначают, так как они вызывают спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы и ухудшают отток панкреатического сока и желчи. Наркотические анальгетики могут применяться только для купирования очень выраженного болевого синдрома, рефрактерного к другим обезболивающим средствам. Обычно назначают промедол, который обладает спазмолитическим действием на сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы.

Немедикаментозное лечение:

1. Отказ от употребления алкоголя рекомендуется для уменьшения боли при хроническом панкреатите. Воздержание от употребления алкоголя – важный фактор, влияющий на характер боли у пациентов с алкогольным панкреатитом. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается менее интенсивное угнетение функции поджелудочной железы и лучший ответ на терапию по устранению боли. Кроме того, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы не развивается на фоне отказа от употребления алкоголя.

2. Отказ от курения умеренно эффективен для снижения частоты приступов боли при хроническом панкреатите. Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боль и осложнений при хроническом панкреатите. Рекомендуется отказ от курения пациентам с хроническим панкреатитом.

3. При обострении ХП с выраженным болевым синдромом и высокой ферментемией рекомендуется голод в течение 1-3 дней, прием 1-1,5 л щелочного питья.

4. Основой лечебного питания служит стол N 5 (по Певзнеру). Согласно ему вся пища должна подвергаться механической и химической обработке, быть низкокалорийной (1800-2200 ккал/сутки), приниматься небольшими порциями не менее 5-6 раз в сутки. Предпочтение отдается протертым кашам, овощным супам, нежирным сортам мяса и рыбы в проваренном и перекрученном виде. Овощи и фрукты – только в вареном или запеченном виде. В пищевом рационе резко ограничиваются жиры и углеводы, продукты, содержащие экстрактивные вещества, исключаются сырые овощи и фрукты, мясные и рыбные отвары, бульоны, кофе, какао, газированные напитки и др.

5. В период стихания обострения пищевой рацион расширяется (2-ой вариант стола N5), за счет повышения содержания белка (до 120 г в сутки), более щадящих способов обработки продуктов. Перечень продуктов, которые следует ограничивать или полностью исключать, а также график приема пищи и ее объем остаются прежними. Энергетическая ценность суточного рациона повышается до 2500-2800 ккал.

Основные принципы диеты:

- избегать избыточного приема пищи, особенно в вечернее и ночное время;
- избегать больших интервалов (более 6 часов) между приемами пищи;
- обязательно включать в пищевой рацион жидкую пищу.

Медикаментозное лечение:

В зависимости от выраженности клинических проявлений ХП консервативное лечение преследует следующие цели: 1) устранение болевого синдрома, снятие спазма сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, улучшение оттока панкреатического сока и желчи, 2) исключение влияния факторов, явившихся причиной развития ХП, 3) компенсацию внешне- и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы, 4) подавление дегенеративных процессов в поджелудочной железе, 5) профилактику обострений ХП.

Традиционно при лечении ХП для борьбы с болевым синдромом используют анальгетики и (или) спазмолитики: анальгин, баралгин, продеин, трамадол, кетанов. При длительном их применении часто возникает проблема привыкания к лекарствам (зависимость пациентов от приема анальгетиков). Морфиноподобные препараты даже при очень сильной боли не назначают, так как они вызывают спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы и ухудшают отток панкреатического сока и желчи. Наркотические анальгетики могут применяться только для купирования очень выраженного болевого синдрома, рефрактерного к другим обезболивающим средствам. Обычно назначают промедол, который обладает спазмолитическим действием на сфинктер печеночно-поджелудочной ампулы. У некоторых больных сильную боль удается купировать паранефральной новокаиновой блокадой. Ранее для устранения болевого синдрома применяли спирт-новокаиновую блокаду солнечного сплетения. В настоящее время от этого отказались, так как при этом боль проходит на короткий период времени, не более 2 мес, а затем возобновляется вновь. Эффективны также внутривенные капельные инфузии 0,25% раствора новокаина (100 мл).

Для купирования боли в результате снижения давления в протоках железы при обострении ХП используют препараты, ликвидирующие спазм сфинктера печеночно-поджелудочной ампулы, восстанавливающие отток панкреатического сока: периферические М-холинолитики (атропин, метацин, платифиллин, пробантин, хлорозил, гастрोцепин), миотропные спазмолитики (папаверин, но-шпа, но-шпа форте, феникоберан), эуфиллин, нитроглицерин. Спазмолитики и анальгетики часто сочетают с антигистаминными препаратами (димедрол, супрастин, фенкарол, диазолин). Дискинезию протоков поджелудочной железы устраняют церукал, сульпирид (эглонил). Антихолинэргические средства, кроме угнетающего влияния на желудочную секрецию, замедляют пассаж пищи по тонкой кишке, тем самым увеличивают время пребывания химуса в тонкой кишке, что способствует пищеварительным процессам и всасыванию.

Подавление секреции поджелудочной железы является важным мероприятием при обострениях ХП. Этому способствуют голод, наружное дренирование и промывание желудка через постоянный зонд, холод на надчревную область, частый прием антацидов (алмагель, фосфалюгель, щелочные растворы), использование блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин, гистак, фамотидин, квамател), блокатора протонной помпы гастральных обкладочных клеток (омепразол).

В настоящее время для лечения больных панкреатитом применяется новый препарат – сандостатин (аналог соматостатина). Показано, что сандостатин у человека угнетает не только базальную, но и стимулированную секрецию панкреатических ферментов, способствует уменьшению секреции панкреатического сока, снижению активности ферментов и уровня бикарбонатов в нем. (S.M.Faber), что связано с угнетением высвобождения холецистокинина и секретина (B.Lembeck, K.Shiratori). При открытом испытании соматостатина среди 15 пациентов, страдающих ХП с выраженным болевым синдромом, облегчение наступало во всех случаях (А.С.Логинов и соавторы). Основываясь на положительных результатах испытания октреотида, Р.Р.Toskes делает вывод, что это лекарство может стать важным терапевтическим средством при боли в животе, на которую не действуют другие обезболивающие препараты.

Опыт клинического применения сандостатина свидетельствует о положительном действии препарата при остром панкреатите, панкреатических свищах, и об эффективности его использования для профилактики острого панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и сфинктеротомии а также для профилактики осложнений после операций на поджелудочной железе (R.Dudl, T.Choi). Сандостатин вводят подкожно в дозе 100-200 мкг 3 раза в сутки в течение 5 – 20 дней. Разовые дозы – 0,05 мг у больных с массой тела меньше 60 кг, и 0,1 мг у больных с массой тела свыше 60 кг.

При введении сандостатина выявлено снижение в панкреатическом соке уровня амилаза на 84 %, трипсина на 76 %, химотрипсина на 77 % и бикарбонатов на 25 % (Т.Р.Кеммер). При применении сандостатина существенно не изменялся нормальный уровень панкреатических ферментов и компонентов ингибирующей системы в крови. У больных, получавших сандостатин, снижалась гиперкоагуляция крови, улучшались все показатели тромбоэластограммы, значительно снижался уровень трипсина в крови. При воспалительной инфильтрации железы, стойком повышении амилаземии показано проведение антиферментной терапии (контрикал, гордокс и др.). Калликреин-протеазные ингибиторы инактивируют циркулирующий в крови трипсин, устраняют токсемию, блокируют свободные кинины и тем самым предупреждают прогрессирование воспалительно-деструктивного процесса в поджелудочной железе. Парадоксально, что высокая оценка лечебных свойств антиферментных препаратов больными (в 80% случаев) не совпадает с лабораторными данными, где положительный эффект отмечается вдвое реже.

Для достижения положительного эффекта ингибиторы ферментов должны применяться в достаточно больших дозах и только после определения индивидуальной переносимости больным: трасилол – не менее 100 тыс. ЕД в сутки, контрикал – не менее 40 тыс. ЕД в сутки, гордокс – не менее 50 тыс. ЕД в сутки, апротинин – не менее 50 тыс. ЕД в сутки. В качестве ингибитора протеолитических ферментов используются также аминокaproновую кислоту по 200 мл 5% раствора 1-2 раза в день.

Консервативная терапия при кисте поджелудочной железы. После консервативного лечения у 15 - 25% больных с псевдокистами наступает регресс кисты в течение 1,5 – 2 мес. от начала острого приступа. Незрелые псевдокисты диаметром менее 4,7 см, как правило, разрешаются спонтанно (А.Д'Edigio, М.Shein). Поэтому при несформировавшейся и неосложненной кисте показано консервативное лечение в течение 2 мес. При неэффективном лечении в течение этого

срока спонтанный регресс кисты наступает чрезвычайно редко, а вероятность возникновения осложнений ее значительно возрастает. Принципы дифференциально-диагностической лечебной тактики при ложных кистах поджелудочной железы достаточно четко сформулированы А.А.Шалимовым и соавторами (1997). В 1-й стадии, когда киста несформирована, показано консервативное лечение (как при ОП). Во 2-й стадии, поскольку стенка кисты представлена рыхлой соединительной тканью, внутреннее дренирование неосуществимо. Операция показана только при возникновении осложнений (нагноение, обтурационная желтуха, непроходимость кишок). В этой стадии осуществляют, как правило, наружное дренирование – производят чрескожную пункцию и дренирование кисты под контролем УЗИ. В 3 – 4-й стадии, когда формируется плотная стенка псевдокисты, показана операция – внутреннее дренирование или иссечение кисты.

Консервативное лечение при свище поджелудочной железы.

Консервативное лечение назначают больным с неполным неосложненным свищом поджелудочной железы или в качестве предоперационной подготовки у больных с полными рецидивирующими свищами. Задачи консервативной терапии у больных со свищом – временное угнетение экзокринной функции поджелудочной железы, коррекция обменных нарушений, санация свищевого хода и защита кожи вокруг свища.

Для угнетения экзокринной функции поджелудочной железы назначают белково-углеводную диету и ограничивают количество пероральной жидкости. (истощенным больным проводят дополнительное парентеральное питание и общеукрепляющую терапию, коррекцию нарушений кислотно-основного состояния, белкового, жирового и углеводного обмена). В исследованиях, посвященных сравнительной оценке эффективности парентерального питания и сандостатина, показано, что сандостатин в дозе 100 -200 мкг 3 раза в сутки более эффективно способствует закрытию панкреатических свищей. Сандостатин подавляет действие кишечных ферментов и

моторику кишечника, что приводит к уменьшению отделяемого из свищей на 40 – 60% и быстрому их заживлению (P.Nubrola, 1992). Включение сандостатина в схему лечения свищей поджелудочной железы уменьшает срок пребывания больного в стационаре, снижает стоимость лечения, уменьшает количество осложнений. Положительный эффект достигается при назначении фторурацила (при условии постоянного контроля формулы периферической крови), ингибиторов трипсина – трасилола, контрикала и т.п. При клинических исследованиях выявлены значительный инактивирующий эффект и преимущества проспидина по сравнению с фторурацилом (внутривенно капельно по 0,1 мг в 200 мл 5% раствора глюкозы 1 раз в сутки). Санация свищевого хода и защита кожи вокруг свища наилучше достигается в условиях постоянного дренирования свищевого хода трубчатым дренажем с использованием активной аспирации отделяемого. В ряде случаев очень удобным для больного и эффективным для защиты кожи вокруг свища является использование наклеивающихся калоприемников. По данным I.Juvara (1979), наружный свищ поджелудочной железы закрывается после консервативного лечения у 20% больных в среднем через 36 сут, у 80 % - через 120 сут. Консервативная терапия позволяет ликвидировать свищ поджелудочной железы только при условии полной проходимости малоизмененного ее протока.

7.1. Эндоскопические вмешательства при хроническом панкреатите

Около 25 лет назад впервые начали успешно применять эндоскопические вмешательства при патологии внепеченочных желчных протоков в целях удаления камней общего желчного протока, паллиативного лечения опухолевых стенозов. Эндоскопическое дренирование и стентирование желчных протоков при их обструкции довольно быстро стало альтернативой хирургическому методу (P.C.Bornman, R.C.G.Russell, 1992). В 80-х годах начали проводить стентирование главного протока поджелудочной железы с помощью синтетических протезов, чуть позже была применена

экстракорпоральная электромагнитная литотрипсия внутривидеопроводных конкрементов с последующим эндоскопическим удалением фрагментов разрушенных камней с помощью эндоскопической корзинки (M.Cremer, 1991; G.Costamagna, 1996). Иногда расщепленные на фрагменты конкременты отходят самостоятельно с секретом поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку.

В последнее время в практике хирургической гастроэнтерологии все более широкое распространение получают эндоскопы, на дистальном конце которых расположен ультразвуковой датчик. Данный аппарат обеспечивает ультразвуковую визуализацию органов, прилежащих к любой интересующей точке желудка и двенадцатиперстной кишки, позволяет оценить наличие крупных сосудов в стенке органа. Это дает возможность оптимально выбрать место для инцизии, произвести прицельную пункцию через стенку желудка или двенадцатиперстной кишки, аспирацию содержимого кисты, аспирационную биопсию интересующих участков поджелудочной железы. Состояние протока поджелудочной железы и варианты нарушения оттока панкреатического секрета наиболее наглядно выявляют при эндоскопической ретроградной панкреатикографии, которая является одной из определяющих методик при выборе способа хирургической либо эндоскопической коррекции обнаруженных патологических изменений протоковой системы при ХП.

Существующая **Кембриджская классификация изменений протоковой системы** при ХП (M.Cremer, 1991) учитывает варианты патологии прежде всего главного протока поджелудочной железы и их связь с клиническими проявлениями панкреатита. Она удобна в процессе выбора методики лечения (консервативное, эндоскопическое либо оперативное) у конкретного больного. В соответствие с этой классификацией, различают **пять типов** ХП. Основным методом эндоскопического вмешательства на протоках является сфинктеротомия, при которой с помощью эндоскопической техники рассекается сфинктер проксимальной части главного протока поджелудочной железы. Последний заканчивается в сосочке сфинктером, являющимся частью

запирательного мышечного аппарата сфинктера печечно-поджелудочной ампулы. Часто этот сфинктер служит препятствием для проведения эндоскопических инструментов (дилататор, корзинка для экстракции камней, баллонный катетер, эндопротез), к тому же интенсивные манипуляции в этой области приводят к спазму и отеку, что еще больше нарушает проходимость сфинктера. Поэтому посредством папиллосфинктеротомии с помощью проведенного через сфинктер проволочного папиллотома, раскрывают запирающую мышцу. В части случаев обструктивного ХП стеноз, нарушающий отток, локализуется прямо в сфинктере. В этом случае папиллосфинктеротомия дает возможность немедленно устранить причину обструкции. Открывается ли при этом сфинктер общего желчного протока? – этот вопрос остается спорным. Поэтому **панкреатическая сфинктеротомия**, которая является начальным этапом эндоскопических вмешательств на главном протоке поджелудочной железы, проводится в два приема. Для избежания возможного холестаза, развития холангита, а также для обнажения устья протока поджелудочной железы сначала выполняют так называемую билиарную сфинктеротомию. Билиарная сфинктеротомия также необходима при сдавлении желчного протока поджелудочной железой, что создает возможности для проведения билиарного эндопротеза через место сдавления и тем самым нормализации пассажа желчи в кишку.

У больных ХП преобладают стриктуры главного протока поджелудочной железы, локализующиеся на уровне головки железы. У каждого третьего больного они сочетаются с интрапротоковыми камнями (K.F.Binmoeller, 1995). При наличии препапиллярного стеноза главного протока поджелудочной железы с престенотической его дилатацией в 90% случаев можно использовать эндоскопическую транспапиллярную имплантацию пластикового эндопротеза (стента), дренирующего проток (M.Cremer, 1989; J.E.Geenen, 1991; R.A.Kozarek, 1992). Клинические результаты, которые можно ожидать от успешного его стентирования, заключаются в устранении болевого синдрома,

предупреждении прогрессирования воспалительно-дегенеративных изменений в тканях поджелудочной железы, улучшении функции пищеварения. Эндоскопическое стентирование представляет собой достаточно сложную в техническом плане лечебную процедуру. Однако в специализированных клиниках успешная установка стентов отмечена в 85-100 наблюдениях. Наиболее сложным моментом этой процедуры является проведение проводника за стриктуру. При значительном сужении главного протока поджелудочной железы вначале требуется его дилатация с помощью специальных катетеров-дилататоров. Только после этого возможна успешная установка стента.

Эффективность эндоскопического лечения больных ХП с разделенной поджелудочной железой достигает 60-78% (S.D.Coleman). Таким образом, больные ХП, причиной которого является pancreas divisum в значительной части случаев могут быть излечены с помощью эндоскопической установки стента и сфинктеротомии малого сосочка двенадцатиперстной кишки. Достаточно часто при идиопатических рецидивирующих панкреатитах обнаруживается маленький плоский большой сосочек двенадцатиперстной кишки, который труден для канюляции. Наличие большой отечной папиллы часто свидетельствует о присутствии камней в желчных протоках. У некоторых больных причиной развития ХП могут быть опухоли большого сосочка двенадцатиперстной кишки – ампуломы. Лечение при идиопатическом панкреатите является достаточно сложной проблемой. Однако по данным зарубежных авторов (R.P.Venu, H.Raddawi, U.Choudhry) у 50% больных эндоскопические вмешательства на большом сосочке двенадцатиперстной кишки позволяют добиться значительного клинического эффекта. С помощью эндоскопической сфинктеротомии можно не только удалить сгустки желчи и мелкие конкременты из общего желчного протока, но и существенно снизить внутрипротоковое давление, что предотвращает заброс желчи в главный проток поджелудочной железы. Другой альтернативой является баллонная дилатация сфинктера печечно-поджелудочной ампулы.

Однако клинические наблюдения свидетельствуют о том, что у значительной части больных со временем наблюдается рецидив панкреатита.

При сдавлении общего желчного протока увеличенной поджелудочной железой, что сопровождается развитием престенотического расширения общего желчного протока и желтухи, резким замедлением оттока контрастного вещества в кишку при ЭРХПГ, устанавливают билиарный эндопротез, который обеспечивает каркасность общего желчного протока и свободный отток желчи в кишку. Для установки билиарного эндопротеза, сначала проводят проводник через место обструкции в общий желчный проток, а затем по проводнику продвигают стент в суженный сегмент. Дистальный конец эндопротеза выступает в кишку, что обеспечивает при необходимости легкую замену эндопротеза. Для обеспечения свободного оттока контрастного вещества в кишку, диаметр синтетического эндопротеза должен быть не менее 10-12Fr. Каждые 5 – 6 мес производят его эндоскопическую замену ввиду возможности наступления окклюзии. Результаты эндоскопического стентирования при отсутствии внутрипротокового калькулеза у таких пациентов значительно лучше, чем у пациентов с первично выявленными камнями. Однако только у 10% больных ХП со стриктурами протоков отсутствуют интрапротоковые конкременты. После папиллотомии возможно эндоскопическое удаление конкрементов с помощью корзинки или баллонного катетера. Часто из-за больших размеров и неудобной формы камней, а также наличия стеноза протоков это осуществить не удается. Литотрипсия повышает возможности эндоскопического лечения больных кальцифицирующим ХП. По данным M.U.Schneider и J.Lux, глубокая канюляция главного протока поджелудочной железы удается лишь у 50% больных. После экстракорпоральной литотрипсии канюляция протока возможна у 90-95% пациентов. При использовании (начиная с 80-х годов) экстракорпоральной литотрипсии при ХП был учтен имевшийся опыт разрушения таким же способом камней почек и мочевого пузыря. После ЭРХПГ, эндоскопической билиарной и

панкреатической сфинктеротомии во время литотрипсии проводят с помощью операционного дуоденоскопа назопанкреатический катетер для дренирования и перфузии протока. Очень важной является предварительная наводка и визуализация конкрементов при помощи ультразвука или рентгеновских лучей после предварительного введения контрастного вещества через назопанкреатический зонд.

7.2. Показания и методы хирургического лечения при хроническом панкреатите

Большинство специалистов считают, что оперативное лечение при ХП показано только тогда, когда медикаментозная терапия, проведенная в полном объеме, эндоскопические и/или пункционные методики под контролем УЗИ (КТ) неэффективны (H.G.Beger, 1989; R.C.G.Russel, 1993). Вместе с тем, если не удастся улучшить эндо- и экзокринную функцию поджелудочной железы, вопрос о хирургическом лечении надо ставить как можно раньше, чтобы избежать тяжелых осложнений и диагностических ошибок (M.Buchler, 1993, H.G.Beger, 1995). В последнее время при хирургическом лечении ХП постепенно вырабатывается комплексная концепция, которая, в частности, предусматривает увеличение доли пациентов, полностью освободившихся от болевого синдрома, удаление минимального объема органа при наличии показаний к резекции, снижение уровня ранней и поздней послеоперационной болезненности и летальности. Выбор способа операции зависит от степени тяжести морфологических нарушений, как в самой поджелудочной железе, так и в смежных органах.

Показаниями к хирургическому вмешательству при ХП являются:

- кальциноз поджелудочной железы и камни протоков с выраженным болевым синдромом;
- нарушение проходимости и эктазия протока поджелудочной железы;
- возникновение обтурационной желтухи и холангита за счет сдавления общего желчного протока;

- сдавление и нарушение проходимости двенадцатиперстной кишки;
- сегментарная портальная гипертензия за счет сдавления и тромбоза вен бассейна воротной вены;
- формирование кисты более 6 см в диаметре или свища поджелудочной железы, не излечивающихся консервативными методами в течение 3 мес;
- вторичный ХП, обусловленный желчнокаменной болезнью, пенетрирующей гастродуоденальной язвой, дуоденостазом, абдоминально-ишемическим синдромом;
- отсутствие эффекта от проводимой консервативной терапии, стойкий болевой синдром, не купирующийся анальгетиками, и значительная потеря массы тела;
- сильный болевой синдром и похудение с частыми рецидивами панкреатита при отсутствии эффекта от консервативного лечения;
- невозможность до операции исключить наличие злокачественной опухоли.

Комплексная диагностика позволяет почти у всех больных ХП установить локализацию и характер морфо-функциональных нарушений в поджелудочной железе, выбрать эффективный объем вмешательства. Во время оперативного вмешательства характер патологического процесса в поджелудочной железе и смежных органах может быть уточнен с помощью интраоперационной холецистохолангиографии, ретроградной панкреатикографии путем пункции протока через ткань поджелудочной железы или канюлирования сосочка двенадцатиперстной кишки.

Хирургические вмешательства на поджелудочной железе показаны в случаях расширения и деформации ее главного протока, вирсунголитиаза. Они включают рассечение и пластику устья главного протока поджелудочной железы, внутреннее дренирование протоковой системы, резекцию железы, окклюзию ее протоков. Трансдуоденальное рассечение и пластика главного протока (вирсунгопластика)

используются для восстановления нарушенного оттока секрета поджелудочной железы при наличии сужения в проксимальном отделе ее протоковой системы. В настоящее время к трансдуоденальной вирсунгопластике и панкреатической сфинктеротомии прибегают редко, обычно в необходимых случаях применяют эндоскопическую сфинктеротомию, которая менее травматична. Расширенный проток поджелудочной железы является показанием для дренажной операции. Первой дренажной операцией была каудальная панкреатоеюностомия, предложенная Duval в 1954 г. В настоящее время эта операция широко не применяется, так как она не обеспечивает достаточного дренирования протоковой системы поджелудочной железы. Для внутреннего дренирования протоков поджелудочной железы чаще используют продольную панкреатоеюностомию (операции Puestow-I, Puestow-II и др.). В настоящее время разработано множество вариантов панкреатоеюностомий.

Если при ЭРХПГ обнаруживаются узкие протоки поджелудочной железы, то иногда прибегают к резекционным методам. Объем резекции поджелудочной железы у больных ХП зависит от распространенности окклюзионно-стенотического процесса. Предложены различные ее варианты: дистальная и каудальная резекция; субтотальная резекция, при которой оставляется только незначительный участок поджелудочной железы; панкреатодуоденальная резекция (по Whipple), тотальная дуоденопанкреатэктомия, сегментарная резекция головки поджелудочной железы (по Beger, Frey).

Окклюзия (пломбировка) протоковой системы поджелудочной железы осуществляется путем введения в протоки железы препаратов на основе кремнийорганических соединений (силиконовых композиций). Это вызывает атрофию без некротических изменений экзокринной паренхимы с сохранением эндокринной паренхимы, способствуя быстрому купированию болевого синдрома. Эта процедура эффективна у незначительной части больных, в основном, при наличии наружного свища поджелудочной железы. Основной проблемой является лечение

больных с рецидивом болевого синдрома после резекционных или дренажных операций. При этом всегда имеются показания к выполнению ЭРХПГ для выяснения причины возникновения боли. Если боль возникла после дренирующих операций, то может быть выполнена резекция поджелудочной железы. Если рецидив боли возник после резекции поджелудочной железы, может быть выполнена операция на нервных сплетениях с денервацией железы. Эти операции не приносят достаточно надежных хороших результатов.

Большинство хирургов (J.R.Izbicki, 1995; A.L.Warshaw, 1998; М.В.Данилов, В.Д.Федоров, 1995; А.А.Шалимов с соавт., 1997) предлагают следующую классификацию методов хирургического лечения ХП.

I. Прямые оперативные вмешательства на поджелудочной железе:

1. Операции на сфинктере поджелудочной железы: сфинктеротомия, вирсунгопластика, стентирование протока поджелудочной железы.

2. Внутреннее дренирование протоков поджелудочной железы (панкреатодигестивные анастомозы).

3. Резекции поджелудочной железы различного объема:

- дистальная (левосторонняя) резекция железы, вплоть до субтотальной;

- панкреатодуоденальная резекция;

- секторальная (парциальная) резекция большей части головки железы (с сохранением двенадцатиперстной кишки и дистального отдела железы);

- сегментарная резекция поджелудочной железы при сдавлении портальных сосудов;

- парциальная резекция головки и тела железы с формированием соустья между протоком поджелудочной железы и тощей кишкой;

- тотальная дуоденопанкреатэктомия.

4. Операции при кистах поджелудочной железы:

- наружное дренирование кист;

- внутреннее дренирование кист (цистогастростомия, цистоеюностомия, цистодуоденостомия);

- эндоскопическая сфинктеротомия со стентированием протока поджелудочной железы;

- радикальное удаление кист.

5. Операции при наружных свищах поджелудочной железы, окклюзия протоковой системы поджелудочной железы.

II. Операции на смежных с поджелудочной железой органах, сосудах и нервах:

1. Операции на желчных путях.

2. Операции на пищеварительном тракте.

3. Операции на верхней брыжеечной и чревной артериях.

4. Операции на вегетативной нервной системе:

- ваготомия;

- спланхникэктомия;

- постганглионарная невротомия;

- маргинальная невротомия.

Псевдокисты при ХП, возможно, начинаются во многих случаях как ретенционные; постепенно увеличиваясь, они выходят за пределы протока поджелудочной железы (Bradley, 1982). В анамнезе таких пациентов обычно нет тяжелых приступов ОП. Серийные УЗИ показывают, что такие кисты, как правило, спонтанно не исчезают. Кисты поджелудочной железы могут осложняться асцитом, плевральным выпотом, желтухой (вследствие компрессии общего желчного протока), гастроинтестинальным кровотечением, нагноением содержимого, тромбозом селезеночных вен, образованием свища. Частота осложнений определяется размерами псевдокисты и ее локализацией. Например, кисты головки поджелудочной железы нередко дают осложнения, обусловленные компрессией прилежащих структур. Показания к хирургическому лечению у этих пациентов возникают прежде всего вследствие наличия болевого синдрома (90-100%), компрессии общего желчного протока (40%), обструкции протока поджелудочной железы

(80%), компрессии двенадцатиперстной кишки (50%), компрессии портальной вены (15%; R.Roscher, 1990). Необходимо помнить, что кистозное образование, трактуемое клинически как осложнение панкреатита, может в действительности оказаться кистозной опухолью либо озлокачествленной кистой. Для успешного лечения больных с кистами поджелудочной железы показан строго дифференцированный подход к выбору наиболее адекватного и безопасного в каждом конкретном случае метода оперативного пособия. При оперативном лечении псевдокисты железы должна учитываться необходимость коррекции причин развития панкреатита (например, устранение холедохолитиаза), ликвидации ведущих патогенетических факторов заболевания – интрапанкреатической и билиарной гипертензии, различных осложнений. А.А.Шалимовым (1997) предложена классификация кист поджелудочной железы, учитывающая этиологию, клинико-анатомические признаки и принципы лечения. Согласно этой классификации кисты железы могут быть:

- 1) воспалительные (псевдокиста, ретенционная киста);
- 2) врожденные (дермоидная киста, кистозно-фиброзная и поликистозная дегенерация);
- 3) паразитарные (эхинококкоз, цистицеркоз);
- 4) неопластические (цистаденома, цистаденокарцинома).

Частота врожденных и паразитарных кист составляет, по данным А.А.Шалимова и соавторов (1997) 1 – 3 %, воспалительных – 85 – 90 %, неопластических – 10 – 12 %.

Наружное дренирование кист поджелудочной железы до сих пор применяется хирургами вследствие его малой травматичности и относительно низкой летальности. Выполнение наружного дренирования псевдокисты, как правило, носит вынужденный характер и направлено на предупреждение и устранение возникших осложнений. Пункция кисты под контролем УЗИ с последующим бактериологическим, цитологическим и биохимическим исследованием содержимого позволяет в большинстве случаев определить связь псевдокисты с

протоками железы. Если при биохимическом исследовании пунктата кисты определяется высокая активность ферментов: активность амилазы и липазы – свыше 100 усл.ед., активность трипсина – свыше 50 усл.ед., то с высокой степенью вероятности псевдокиста имеет связь с главным протоком поджелудочной железы. При наличии сообщения кистозной полости с протоковой системой поджелудочной железы наружного дренирования кисты следует избегать в связи с возможностью формирования стойкого наружного свища поджелудочной железы. Показаниями к наружному дренированию кист поджелудочной железы являются:

1. Постнекротические псевдокисты с несформировавшимися стенками и признаками быстрого увеличения, опасности разрыва в первые 1-1,5 мес с начала развития панкреонекроза.

2. Инфицирование и нагноение псевдокист.

3. Общее тяжелое состояние больного, требующее минимальной травматичности и продолжительности оперативного вмешательства.

4. Перфорация кисты в брюшную или грудную полость.

Показания к внутреннему дренированию кист поджелудочной железы:

1. Наличие сформированной, достаточной толщины и плотности, капсулы

кисты, позволяющей наложить надежное цистодигестивное соустье.

2. Сообщение полости кисты с магистральными протоками железы.

3. Неопухольный характер кисты.

Широкое применение цистодигестивных анастомозов сдерживается опасностью развития различных осложнений: недостаточности анастомоза, нагноения полости кисты, обострения панкреатита, аррозивных кровотечений. Главной целью их профилактики является обеспечение условий для хорошего дренирующего эффекта анастомоза. У значительной части больных со стриктурами и дилатацией главного протока поджелудочной железы

болевым синдром после наложения цистодигестивного анастомоза не исчезает, что требует повторных оперативных вмешательств. Поэтому при наличии псевдокисты на фоне дилатированных протоков железы внутреннее дренирование кисты должно сочетаться с панкреатоюностомией.

Цистоеюностомия в настоящее время по праву считается наилучшей альтернативой при лечении больных с псевдокистами, возникшими вследствие ХП. Она дает возможность мобилизованной кишечной петлей достигнуть любой части поджелудочной железы, а также у пациентов с расширенными протоками железы дренировать их, что предупреждает дальнейшее осложнение основной патологии (ХП). Вначале (30-40 лет назад), этот метод, в противоположность цистогастростомии, использовался редко и сопровождался значительной летальностью (W.D. Warren, 1958). В настоящее время цистоеюностомия, как и вся хирургия поджелудочной железы, стала для пациентов относительно безопасным вмешательством. Н. Zirngibl (1983) отмечают, что послеоперационная летальность при цистоеюностомии, в противоположность более ранним данным, значительно снизилась, кроме того, летальность в отдаленные сроки при цистоеюностомии почти вдвое ниже (23% против 43%), чем после цистогастростомии. Для наложения цистоеюноанастомоза наиболее целесообразно использовать петлю тощей кишки длиной 25-50 см, «отключенную» Y-образным анастомозом по Roux. Допустимо применять непересеченную кишечную петлю с межкишечным соустьем по Брауну. Приводящий отрезок кишки между анастомозами по Шалимову А.А. должен быть «заглушен» циркулярной лигатурой, перитонизированной узловыми швами. Для анастомоза можно использовать нижнюю стенку кисты, сращенную с брыжейкой поперечной ободочной кишки, или в любом другом ее месте после вскрытия сальниковой сумки. Таким образом происходит постоянный сброс содержимого кисты в кишки с постепенным спадением стенок и облитерацией полости. У больных с очень большими псевдокистами поджелудочной железы, по данным А.А.Шалимова и

соавторов (1997), целесообразно осуществлять наружно-внутреннее дренирование полости кисты. Для этого авторы формировали цистоэнтероанастомоз в нижней части кисты, накладывали межкишечное соустье по Брауну с заглушкой приводящей петли по А.А.Шалимову. В наиболее удаленном от анастомоза участке стенки кисты устанавливали трубчатый дренаж, второй конец которого через линию цистоэнтероанастомоза и приводящую петлю тощей кишки выводили на переднюю брюшную стенку в виде еюностомы. Такой дренаж необходим для полной и своевременной эвакуации содержимого кисты, промывания ее полости в ранний послеоперационный период для предупреждения застоя и инфицирования. Наружный дренаж можно вывести на переднюю брюшную стенку и через переднюю стенку кисты. Применение комбинированного наружно-внутреннего дренирования у больных с гигантской кистой поджелудочной железы позволило предотвратить возникновение у них гнойно-септических осложнений. Как показывает опыт большинства хирургов, причиной рецидива кист после цистоеюностомии являются рубцевание и облитерация просвета цистоэнтероанастомоза, неадекватное дренирование полости кисты вследствие недостаточного диаметра цистоэнтероанастомоза.

Показания к резекции поджелудочной железы вместе с кистами:

1. Сочетание ХП дистального отдела поджелудочной железы с гипертензией протоков и кистообразованием.
2. Множественные, многокамерные кисты, при которых паллиативные операции безуспешны.
3. Рецидивы и неудовлетворительные результаты наружного и внутреннего дренирования кист.
4. Опухолевый характер кисты. Наиболее часто при ХП, осложненном кистообразованием хвоста или тела железы, применяют дистальную резекцию в объеме гемипанкреатэктомии. Значительно реже используют панкреатодуоденальную резекцию, так как в случаях кисты головки железы лучше выполнить внутреннее дренирование. Техника проведения левосторонней резекции поджелудочной железы с кистой

следующая: выполняют лапаротомию, рассекают желудочно-ободочную связку, вскрывают задний листок брюшины по верхнему и нижнему краю поджелудочной железы, отделяют ее от забрюшинной клетчатки. В связи с анатомическими особенностями и тесной связью хвоста железы с селезеночными сосудами, производят спленэктомию. Мобилизуют дистальный отдел поджелудочной железы с кистой. При необходимости расширения объема операции поджелудочную железу мобилизуют до верхних брыжеечных сосудов. С помощью аппарата УКЛ – 60 прошивают железу и отсекают пораженный участок либо ее пересекают, а культю зашивают вручную и перитонизируют. Если протока поджелудочной железы расширен, производят дистальную панкреатоеюностомию по Пуэстову.

Существует настоятельная потребность в дальнейших исследованиях для выработки четких показаний к малоинвазивному чрезжелудочному или чрескожному лечению больных с псевдокистами поджелудочной железы. Применение малоинвазивных эндоскопических вмешательств при псевдокистах поджелудочной железы остается ограниченным, так как достаточно достоверные данные об отдаленных ее результатах отсутствуют. Поэтому эти методы должны использоваться только в специализированных центрах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поставленные цель и задачи решены и получены следующие результаты: Сформулирован индивидуальный принцип диагностической «Модели» хронического панкреатита и его осложнений, обеспечивающий персонализированный подход к выбору способа хирургического лечения ХП и его осложнений, позволяющий уменьшить количество травматичных хирургических вмешательств (ПДР, операции Бегера), и способствующий снижению количества осложнений хронического панкреатита 4-й степени по Clavien - Dindo и летальности пациентов.

Установлены основные проявления хронического панкреатита, включающие комплекс клинических, морфологических и структурных изменений, которые характеризуют особенности и тяжесть осложнений заболевания и являются показаниями к проксимальным резекциям. Они объединяют 2 основных фактора (синдрома): первый - Болевой синдром, обусловленный сочетанием панкреатической гипертензии вследствие стриктур главного панкреатического протока с вирусунголитиазом и фиброзно-воспалительными изменениями головки ПЖ с увеличением её не более, чем на 4 см; второй - Клинические расстройства, обусловленные билиарной гипертензией.

Таким образом, определены основные критерии, которые влияют на выбор способа хирургического вмешательства - резекционный или дренирующий. *К основным критериям отнесены:* фиброзно-воспалительные изменения головки ПЖ с увеличением ее размеров, наличие билиарной гипертензии, стеноза ДПК (дуоденальной дистрофии), подозрение на опухоль ПЖ, выраженная портальная гипертензия, панкреатическая гипертензия, симптомные псевдокисты более 5 см. *К дополнительным изменениям* - наличие и локализация стриктур ГПП, вирусунголитиаз, выраженность калькулеза паренхимы ПЖ, небольшие и асимптомные псевдокисты, фиброзно-воспалительные изменения в теле и хвосте железы.

Доказано, что показатель коэффициента сочетания нескольких осложнений ХП у каждого конкретного больного является показанием к выбору того или иного способа хирургического лечения.

Доказан основной субстрат болевого синдрома у больных с тяжелыми формами хронического панкреатита - воспаление и фиброз паренхимы железы с вовлечением нервного аппарата железы. Обоснована зависимость морфогенеза болевого синдрома от степени фиброза паренхимы ПЖ. Доказано, что при выборе способа дуоденумсохраняющей резекции, субтотальный объем резекции головки ПЖ является оптимальным, чему в большей степени соответствует Бернский вариант операции Бегера. Установлено, что морфологические исследования являются одним из решающих факторов, при решении вопроса об объеме резекции головки ПЖ при выполнении дуоденумсохраняющих резекций ПЖ.

Обосновано проведение дренирующих операций на поджелудочной железе в виде панкреатоеюностомии при хроническом панкреатите, осложнённом панкреа-тической гипертензией и вируснолитиазом. Установлено, что они показаны только пациентам без выраженной локализации фиброзного процесса в головке поджелудочной железы, потому что, остающиеся морфологические изменения в головке поджелудочной железы после этой операции, не претерпевают обратного развития и являются причиной рецидива болей и развития осложнений со стороны смежных органов.

Определен наиболее оптимальный способ хирургического вмешательства и разработан алгоритм лечения больных хроническим панкреатитом, осложненным формированием псевдокист. Доказаны преимущества эндоскопического способа дренирования под контролем ультрасонографии саморасширяющимся нитиноловым или двумя пластиковыми стентами, перед лапаротомным и пункционно-дренирующим способами при лечении хронического панкреатита, осложненного псевдокистами. Научно обосновано, что при псевдокистах размерами до 10 см, следует отдавать предпочтение дренированию

нитиноловым саморасширяющимся стентом, а при псевдокистах более 10 см, следует выполнять эндоскопическое дренирование двумя пластиковыми стентами.

Доказано, что эндоскопический способ лечения больных хроническим панкреатитом с внутренними панкреатическими свищами, с выполнением эндоскопического стентирования, имеет преимущества перед способом наружного дренирования брюшной или плевральной полости, с последующим выполнением лапаротомного вмешательства.

Научно обосновано, что комплексная многокомпонентная консервативная терапия является методом первой линии при выборе лечения больных ХП, осложненным болевым синдромом у пациентов, которые не являются кандидатами для хирургического лечения.

Полученные результаты позволяют рекомендовать их к внедрению в практику хирургических клиник страны, как инструменты для персонализированного подхода к диагностике и хирургическому лечению хронического панкреатита и его осложнений.

ВЫВОДЫ

1. Отмечены неудовлетворительные результаты непосредственных (тяжелые послеоперационные осложнения – 9,9%, послеоперационная летальность – 3,3%) и отдалённых (рецидив болевого синдрома – 15,3%, необходимость в повторных операциях - 17,1%) результатов лечения при применении различных способов дуоденумсохраняющих резекций поджелудочной железы и панкреатодуоденальной резекции при хроническом панкреатите и его осложнениях. Причиной неудовлетворительных результатов являлись низкий процент применения высокоинформативных методов диагностики (КТ с болюсным контрастированием у 60,6%, МРТ с МРХПГ у 53,8%, ЭУС у 34,8% пациентов) у больных хроническим панкреатитом. Отсутствие объективных критериев оценки локализации и топической персонализированной диагностики патологического процесса в поджелудочной железе и смежных органов приводило к выбору травматичного или неадекватного резекционного способа хирургического лечения хронического панкреатита и его осложнений.

2. Морфологическим субстратом болевого синдрома у больных хроническим панкреатитом является воспаление и фиброз паренхимы железы с вовлечением её нервного аппарата. Выявлена корреляция между развитием фиброзных изменений и долей, занимаемой нервной тканью в поджелудочной железе ($p < 0,05$) за счет гипертрофии нервных стволов, а также их гиперплазии, как результат стимуляции нервных клеток различными медиаторами нейробластов. При всех степенях фиброза обнаруживается деструкция не только интрапанкреатических, но и парапанкреатических нервных стволов, что усугубляет выраженность болевого синдрома.

3. На наш взгляд, целесообразно более широкое внедрение в Республике Узбекистан иммунологических методов исследования тканей, которые в настоящее время применяются только в научных целях. Это позволит разработать рациональный алгоритм диагностики и лечения различных форм ХП.

4. Использование гибридных и малоинвазивных оперативных вмешательств, включающих модифицированные видеоассистированные минимально инвазивные санационные релапароскопии, чрездренажные бурсооментоскопии и ретроперитонеоскопии позволило сократить число послеоперационных осложнений с 73,8% до 31,7% и летальность с 54,7% до 17,5%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Акилов Х.А, Ваккасов М.Х., Далимов И.З. Внутриаортальная катетерная терапия в комплексном лечении деструктивного панкреатита// Ж. Вестник врача общей практики. 2000 №1. -С. 75-77.
2. Алиджанов Ф.Б., Аллаяров У.Д., Ризаев К.С., Хошимов М.А. Особенности диагностики и лечения ОП при ущемленном камне большого дуоденального сосочка// Вестн. экстренноймед.-2008.-№1.-С. 18-21.
3. Аллаяров У.Д. Особенности диагностики и тактики лечения ущемленного камня большого дуоденального сосочка. Автореф. дис. канд.мед. наук.- Т., 2005.-20 с.
4. Арипов У.А. Осложнения желчнокаменной болезни Классификация и выбор хирургической тактики// Мед. журн. Узбекистана. -1987.-№10.-С. 55-58.
5. Аталиев А.Е, Мадаминов Р.М., Эргашев Ш.К - Заболевания поджелудочной железы -1999.)
6. Бабаджанов Б.Р., Таджибаев О.Б., Рузметов Б.А., Бабаджанов М.Б. Новые принципы рациональной антибактериальной терапии у больных гнойным холангитом// Анналы хир. гепатол.-2007.-№3.-С. 42-43.
7. Багненко С. Ф. ОП (протоколы диагностики и лечения) / Багненко С. Ф. и др. // Анналы хирургической гепатологии. -2006, Т. 11, № 1. - стр. 60-67.
8. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Краснорогов В.Б. и др. Острый панкреатит (Протоколы диагностики и лечения) //Аналлы хир. гепатологии-2006. -Т.11.- №1. - С. 60-66.
9. Бобров О.С, Ткаченко О.О., Семенюк Ю.С., Мендель М.А. Панкреатолопя нароздоріжжъе //Шпитальна хірур- 2002.-1: 123—131.
10. Боровский С.П., Каримов Ф.Ш., Хакимов М.Ш. и др. Диагностика и лечение механической желтухи при остром панкреатите//Мед. журн. Узбекистана.-2005.-№6.-С. 22-26.

11. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х. Этапные операции из малых доступов при гнойных осложнениях панкреонекроза // Актуальные проблемы современной хирургии. Сборник тезисов международного конгресса хирургов. - Москва. 2003. С. 75.

12. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С. Хирургическое лечение острого панкреатита. // Рос. журнал гастроэнтер. и гепатолог. - 2000. - Т. 10. - № 2.-С. 67 - 74.

13. Бронтвейн А. Т. ОП - алгоритм ранней диагностики и упреждающего лечения осложнений (клинико - экспериментальное исследование). Дис. докт. мед. наук. - М, 2004. - 350 с.

14. Буриев И,М., Гаврилин А.В., Цвиркун В.В. и др. Миниинвазивные чрескожные вмешательства при осложнениях панкреатита и операций на поджелудочная железы // Актуальные проблемы современной хирургии.Сборник тезисов международного конгресса хирургов. -Москва, 2003. С.17 54

15. Буриев И,М., Цвирикун В.В., Кубишкин В.А.и др. Экономные резекции поджелудочное железы// Материалы IX конференции хирургов гепатологов России и стран СНГ. - Санкт - Петербург, 2002. Ж. Анналы хирургической гепатологии. -2002. -№1.-С.277-278.

16. Бурневич С.З. Гельфанд Б.Р. и др. Деструктивный панкреатит;современное состояние проблемы // Ж. Вестник хирургии. - 2000.-№ 2. -С.116-122.

17. Ваккасов М.Х. Пути улучшения диагностики и хирургического лечения распространенного панкреонекроза и его последствий :Автореф. д-р мед. наук/ Ташкент 2003. 32с.

18. Ветшев П.С., Стойко Ю.М., Левчук А.Л., Степанюк И.В. Современные методы профилактики послеоперационного панкреатита. //Вестник хирургической гастроэнтерологии. - 2007. - №3. - С.69.

19. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В. и др. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза. // Хирургия. - 2003. - № 3. - С 55 - 59.

20. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бражник Т.Б. и др. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии //Вестник интенсивной терапии, 2003 г, №1 и №2.-С.4-15
21. Глушко В.А. Диагностика, принципы лечения острого деструктивного панкреатита и постнекротических осложнений //Дис. докт. мед. наук. - М, 2001. - 317 с
22. Гостищев В.К., Глушко В.А. Панкреонекроз и его осложнения, основные принципы хирургического лечения. //Хирургия. - 2003. - № 3.-С.50-54.
23. Губергриц Н. Б. Антибиотики в панкреатологии: за и против /Губергриц Н. Б. и др. / Клиническая медицина. - 2006, -Т.84, №2. - С.56-60
24. Данилов М.В. Хирургическое лечение острого некротического панкреатита //Аналлы хир. гепатологии -2005. -Т.10.- №3. - С. 62-66
25. Дубров ЭЛ., Акилин К.А., Алексеечкина О.А.Ультразвуковая диагностика и показания к малоинвазивным вмешательствам при панкреонекрозе. // Материалы городского семинара. Т. 162. - М.: НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2003. -С. 38-40.
26. Дыньков СМ., Насонов Я.А., Кузнецов А.А. и др. Диагностика и лечение острого билиарного панкреатита. // Анналы хирургии. - 2000. - №2.-С. 30 - 35.
27. Ермолов А.С., Иванов П.А., Турко А.П. и др. Основные причины летальности при остром панкреатите в стационарах Москвы. // Материалы городской научно-практической конференции «Анализ летальности при остром панкреатите по материалам стационаров г. Москвы».-М.:НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, 2001. - С. 3 -14.
28. Земсков В. С. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы. - Киев., 2000. - 32

29. Иванько А.В. Дифференциальная диагностика отечной и деструктивной формы ОП: возможности и пределы //Украш. Мед. Часопис.- 2003, - «4(36).-С.69-73.

30. Икромов А.И., Алимов А.В., Муталов З.Д., Магдалиев О.Д. Статистические материалы о деятельности учреждений здравоохранения Республики Узбекистан в 2011 году. Ташкент 2012 ; 296

31. Капшитарь А.В. Результаты диагностического лапароскопического вмешательства у больных острым панкреатитом. //Клш. хірург,-2001.-9: 32—34.

32. Каримов Ш.И., Ким В.Л., Хакимов М.Ш. Современные проблемы диагностики ОП и разработка клинической системы диагностики// Мед. журн. Узбекистана.-2005.-№2.-С. 14-18

33. Костюченко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология. Справочник для врачей, издание 2-е, исправленное и дополненное.- СПб.: Издательство «Деан», 2000; 480.

34. Кригер А.Г., Горский В.А., Владимиров В.Г., Серегин Р.В.Лапароскопия в диагностике и лечении панкреонекроза. 6-й Московский международный конгресс по эндоскопической хирургии. 2002.

35. Кулишкин В.А., Черкасов В.А. Оценка, тяжести заболевания при остром панкреатите. // Материалы 9 съезда хирургов. Волгоград, 2007. - С. 62

36. Ломаносов С.И. Использование шкалы Апачи 11 для оценки тяжести состояния больных с инфицированным некротическим панкреатитом ///Украш. Мед. Часопис.- 2000, - 3(17).-С.21-25.

37. Лысенко М. В. Оптимизация диагностики и лечения острог панкреатита / Лысенко М. В. и др.// Военно-медицинский журнал, №5. 2006. - с 37-45.

38. Мартов Ю.Б., Кирковский В.В., Мартов В.Ю. Острый деструктивный панкреатит. 2007.

39. Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Ваккасов М.Х. Гнойно-некротические осложнения ОП: диагностика и хирургическое лечение// Хирургия Узбекистана.-2001.-№2.-С. 36-40.

40. Назыров Ф.Г., Акилов Х.А., Ваккасов М.Х., Мамадумаров Т. Диагностика и комплексное лечение деструктивных форм острого панкреатита// Мед.журн. Узбекистана.- 2000.-№5-6.-С. 6-9

41. Назыров Ф.Г., Ибадов Р.А. ОП //С.Е.Е.А. Сборник цикла лекций .-Т.,-2010.- С.15-20.

42. Нестеренко Ю. А. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита. / Ю. А. Нестеренко и др. - М. : Вином, 2004. - 304 с.

43. Нестеренко Ю. А., Шаповальянц С. Г., Лаптев В. В. Панкреонекроз(клиника, диагностика, лечение) М., 1994, 163с.

44. Нестеренко Ю.А., Михайлузов С.В., Лаптев В.В. и др. Дуоденоскопические вмешательства в лечении токсической фазы панкреонекроза //Аналлы хир. гепатологии -2005. -Т.10.- №3. - С.95-100

45. Нестеренко Ю.А., Михайлузов С.В., Черняков А.В. Лечение больных с острыми жидкостными образованиями поджелудочной железы и сальниковой сумки //Аналлы хир. гепатологии -2006. - №3. - С. 23 - 28

46. Полушин Ю. С. Острый послеоперационный панкреатит. / Ю. С.Полушин и др. - СПб. : Фолиант, 2004. - 158 с.

47. Прудков М.И., Шалутко А.М., Галимзянов Ф.В. и др. Минимально инвазивная хирургия некротизирующего панкреатита: Пособие для врачей / По редакцией М.А. Прудкова, А.М. Шалутко - Екатеринбург:- Изд-во: «ЭКС-Пресс».- 2001.-48с.

48. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е., Калачев С.В. Угнетение секреции поджелудочной железы в лечении больных острым панкреатитом //Аналлы хир. гепатологии -2006. -Т.11.- №4. - С.10-14

49. Руднов В. А. Интенсивная терапия некротизирующего панкреатита: анализ современного состояния проблемы / Русский мед. журнал - 2005 ,т. 13, №26. - стр. 1774-1777

50. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Клинико- морфологическая характеристика панкреонекроза в свете хирургического лечения. *Анналы хирургии* 2001; 3: 58—62.

51. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения(результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации)//*CONSILIUM - MEDICUM* - 2000. - Том 2 - № 7. - С. 34 - 39.

52. Сиплиев В.О., Петренко Г.Д., Дуденко В.Г., Гузь А.Г., Тесленко СМ. Лапароскопическая диагностика ОП. //госпитальная хирургия-2001, -2:- 187.

53. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов вгастроэнтерологии // *Фарматека* - 2003.

54. Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Левчук А.Л. Особенности диагностики, прогнозирования и комплексного лечения деструктивного панкреатита на ранних стадиях заболевания. // *Вестник Национальногомедико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова* - 2006. - Том 1 - №1. -С. 86-91.

55. Стойко Ю.М., Замятин М.Н., Левчук А.Л., Степанюк И.В.Современные тенденции лечебной тактики деструктивного панкреатита на ранних стадиях заболевания. // *Журнал «ВРАЧ»*. - 2007. - № 12.- С. 18-21.

56. Толстой А.Д., Красногоров В.Б., Гольцов В.Р., Двойное В.Г. Концепция «обрыва» панкреонекроза — ключ к решению проблемы деструктивного панкреатита.//*Вестн. хирургии.*- 2001.- 160(6): 26-30.

57. Филин В.И., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. // С- ПБ: Питер, 1994.-416 с.

58. Фишман М.Б., Костюченко А.Л. Неотложная панкреатология. // С- ПБ: Питер, 1994.-416 с.

59. Хакимов М.Ш. Пути улучшения диагностики и лечения острого панкреатита. Автореф. дисс. д-ра мед наук. - Т., 2006. - 35 с.

60. Чернядьев С.А., Цап Н.А., Реутов А.И., Доценко М.И. Временные стандарты оказания неотложной помощи в амбулаторной

травматологии (медикаментозное обеспечение) // Территориальный стандарт. Екатеринбург. - 2004. - 77с.

61. Юнусметов Ш.А. Сравнительная оценка и совершенствование современных методов хирургического лечения холедохолитиаза, осложненного механической желтухой. Автореф. дис.к-та мед. наук., Ташкент., 2003.- 21с.

62. Яицкий Н.А., Седов В.М., Сопия Р.А. ОП.- М.: МЕ Дпресс-информ., 2003.-224 с.

63. Acosta J.M., Rossi K., Galli C.M.K. Early surgery for acute gallstone pancreatitis: Evolution of systematic approach// Surgery.-1978.- Vol.83, №4.-P. 367-370.

64. Al-Bahrani AZ, Ammori BJ. Clinical laboratory assessment of acute pancreatitis. //Clin Chim Acta. 2005;362:26-48pancreatic necrosis. //Surg Endosc. 2002;16:1362

65. Andersson1.E., Axelsson J., Eckerwall G. Tissue factor in predicted severe acute pancreatitis //World J Gastroenterol. 2010 December 28; 16(48): 6128-6134.

66. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. //Radiology. 2002;223:603-613.

67. Bradley EL 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis,Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. //Arch Surg. 1993;128:586-590.

68. Cavallini G, Frulloni L, Bassi C, et al. Prospective multicentre survey on acute pancreatitis in Italy (ProInf-AISP): results on 1005 patients. //Dig Liver Dis. 2004;36:205-211.

69. Clavien P-A., Robert J., Meyer P. et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia: not an uncommon combination. //Ann Surg 1989; 210: 614-620.

70. Eland IA, Sturkenboom MC, van der Lei J, et al. Incidence of acute pancreatitis. //Scand J Gastroenterol. 2002;37:124.

71. Fagenholz, P. J., Fernandez-del Castillo C. //BMC Emerg Med. 2007; 7: 1.
72. Fernandez-Cruz L, Navarro S, Valderrama R et al. Acute necrotizing pancreatitis: a multicenter study. //Hepatogastroenterology. 1994;41: 185-189.
73. Floyd A, Pedersen L, Lauge Nielsen G. et al. Secular trends in incidence and 30-day case fatality of acute pancreatitis in North Jutland County, Denmark. A register-based study from 1981-2000. //Scand J Gastroenterol.2002;37:1461-1465.
74. Gloor B, Muller CA, Worni M et al. Pancreatic infection in severe pancreatitis: the role of fungus and multiresistant organisms. //Arch Surg. 2001;136:592-596.
75. Ibrahim A Al Mofleh .Severe acute pancreatitis: Pathogenetic aspects and prognostic factors //World J Gastroenterol. 2008 February 7; 14(5): 675-684.
76. Johnson C.H., Imrie C.W. Pancreatic Diseases. Springer. 1999; 1-253.
77. Kim Y. S., Lee B. S., KimS.. Is there correlation between pancreatic enzyme and radiological severity in acute pancreatitis? //World J Gastroenterol. 2008 April 21; 14(15): 2401-2405.
78. Koizumi M., Takada T., Kawarada Y. et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. //JHepatobiliary Pancreat Surg. 2006 February; 13(1): 25 -32.
79. Lindkvist B, Appelros S, Manjer J, Borgstrom A. Trends in incidence of acute pancreatitis in a Swedish population: Is there really an increase? //Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2004;2:831-837.
80. Matos C., Coppens E. Chronic and inflammatory pancreatitis: role of cross-sectional imaging. J. Radiol. 2005. - N. 6 - P. 749-757
81. McKay CJ, Imrie CW. The continuing challenge of early mortality in acute pancreatitis. //Br J Surg. 2004;91:1243-1244.

82. Ming-Jun Xin, Hong Chen, Bin Luo et al. Severe acute pancreatitis in the elderly: Etiology and clinical characteristics //World J Gastroenterol. 2008 April 28; 14(16): 2517-2521.

83. Moretti A., Papi C., Aratari A. et al. Is early endoscopic retrograde cholangiopancreatography useful in the management of acute biliary pancreatitis? A meta-analysis of randomized controlled trials// Dig. Liver Dis.-2008.-Vol.40, №5.-P. 379-385.

84. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London NJ et al. Controlled trial of urgent endoscopic retrograde cholangiopancreatography and endoscopic sphincterotomy versus conservative treatment for acute pancreatitis due to gallstones. //Lancet. 1988;2:979-983

85. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. //Gut. 1998;42:886-891

86. Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, et al. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODS) versus the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score in outcome prediction. //Intensive Care Med. 2002;28:1619-1624

87. Pitchumoni CS., Patel NM., Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? J. Clin. Gastroenterol. 2005. - N. 9 - P. 798-814.

88. Qi L., Chen F., Li J. Choice of time and mode of operation in severe acute pancreatitis //Zhonghua Wai Ke Za Zhi. - 1997. - vol. 35(2). - P. 77 - 79.

89. Ranson J.H. Etiologic and prognostic factors in human acute pancreatitis: a review. //Am J Gastroenterol 1982; 77: 633—638.

90. Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. //Surg Gynecol Obstet. 1974;139:69-81.

91. Rau B., Steinbach G., Gansauge F., Mayer J.M., Beger H.G. The potential role of procalcitonin and interleukin 8 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. //Gut 1997; 41: 832—840.

92. Rau BM, Kemppainen EA, Gumbs AA et al. Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study. //Ann Surg. 2007;245:745-754

93. Rickes S, Uhle C, Kahl S. Echo enhanced ultrasound: a new valid initial imaging approach for severe acute pancreatitis//Gut. 2006 January; 55:74-78.

94. Schrover IM, Weusten BL, Besselink MG et al. EUS-guided endoscopic transgastric necrosectomy in patients with infected necrosis in acute pancreatitis. //Pancreatology. 2008;8:271-276.

95. Sekimoto M., Takada T., Kawarada Y., et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis //J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2006 February; 13(1): 10-24.

96. Stabuc B., Drobne D., Ferkolj I. et al. Acute biliary pancreatitis: detection of common bile duct stones with endoscopic ultrasound// Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.-2008.-Vol. 20, №12.-P. 1171-1175.

97. Takacs T., Szabolcs A., Hegyi P. et al. Changes in diagnostic and therapeutic standards of acute pancreatitis in clinical practice. Epidemiologic analysis of data from a regional center of internal medicine and surgery//Orv. Hetil.-2008.-Vol. 149, №14.-P. 645-654.

98. Tonsi A. F, Bacchion M., Crippa S. et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art //World J Gastroenterol. 2009 June 28; 15(24): 2945-2959.

99. Tonsi A. F, Bacchion M., Crippa S. et al. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: The state of the art //World J Gastroenterol. 2009 June 28; 15(24): 245-11

100. Werner J, Feuerbach S, Uhl W. Management of acute pancreatitis: from surgery to interventional intensive care. //Gut. 2005 March; 54(3): 426-436.

101. Winslet M., Hall C., London N.J.M., Neoptolemos J.P. Relation of diagnostic serum amylase levels to aetiology and severity of acute pancreatitis. // *Gut* 1992; 33: 982—986.

102. Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. // *Pancreas*. 2006;33:323 -330.

103. Багненко С.Ф. ОП современное состояние проблемы и нерешенные вопросы / С.Ф. Багненко, В.Р. Гольцов // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского, 2008. Т. 3 – № 3 . – С. 104-112.

104. Волков В.Е. Острый некротический панкреатит / В.Е. Волков, С.В. Волков // Изд-во Чуваш. ун-та. 2009. – 240 с.

105. Волков В.Е. Ранняя диагностика и лечение локальных гнойно-септических осложнений у больных острым некротическим панкреатитом: учебное пособие / В.Е. Волков, Н.Н. Чеснокова, С.В. Волков // Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2015. – 60 с.

106. Савельев В.С. Панкреонекрозы / В.С. Савельев, М.И. Филимонов, С.З. Бурневич // М.: Мед. Информ. Агенство, 2008. – 264 с.

107. Banks P.A. Classification of acute pancreatitis – 2012 : Revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. Banks, T.L. Bollen, C. Dervenis et al. // *Gut*. – 2013. – № 62 (1), P. 102-111.

108. The Atlanta Classification of acute pancreatitis revisited / T. L. Bollen [et al.] // *British J. of Surgery*. — 2008. — Vol. 95. — P. 6–21.

109. Тактика дифференцированного хирургического лечения инфицированных форм панкреонекроза / В. С. Савельев [и др.] // *Анналы хирургии*. — 2003. — № 2. — С. 51–56.

110. Деструктивный панкреатит : алгоритм диагностики и лечения (проект) / В. С. Савельев [и др.] // *Consilium medicum*. — 2001. — N 6. — С. 273-279.

111. Брехов Е.И., Калинин В.В., Сафаров А.Н. Интраоперационные травмы поджелудочной железы и лечение их последствий // *Анналы хирургической гепатологии*. 2004. - № 2. - С. 172.

112. Брехов Е.И., Мустафаев Р.Д., Сафаров А.Н. Влияние объема лимфодиссекции на развитие острого послеоперационного панкреатита у больных раком желудка // Лазерная медицина. 2006. - № 3. - С. 31 -32.

113. Брискин Б.С., Титова Г.П., Рыбаков Г.С. и др. Экспериментально-клиническое обоснование эффективности применения сандостатина (окреотида) у больных панкреонекрозом // Анналы хирургической гепатологии. 2001. - Т. 6. -№ 2. - С. 123 - 130.

114. Брискин Б.С., Рыбаков Г.С., Халидов О.Х. Современный подход к использованию новых технологий при лечении больных острым панкреатитом // Материалы международного конгресса хирургов. Петрозаводск, 2002. - С. 45 - 46.

115. Бронтвейн А.Т. ОП алгоритм ранней диагностики и упреждающего лечения осложнений // Дис. . д-ра мед. наук. М., -2004. - С. 344.

116. Бурневич С.З. Диагностическая и лечебная тактика при стерильном и инфицированном панкреонекрозе // Дис. . д-ра мед. наук. М., 2005. -С. 327.

117. Вашетко Р. В., Толстой А. Д., Курыгин А. А. и соавт. ОП и травмы поджелудочной железы: руководство для врачей // СПб.: Питер, - 2000. - С. 320.

118. Галкин В. Н. и соавт. Клиника, диагностика и лечение ОП // Эксперим. и Клинич. гастроэнтерология. 2008. - N 7. -С. 57-62.

119. Гальперин Э.И., Дюжева Т.Г., Докучаев К.В. и др. Диагностика и хирургическое лечение панкреонекроза // Хирургия.- 2003. № 3. - С. 55 -59.

120. Гальперин Э.И., Ветшев П.С. Руководство по хирургии желчных путей // ВИДАР. 2006. - С. 292 - 296.

121. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бурневич С.З. и др. Прокальцитониновый тест в комплексной оценке тяжести состояния больного с острым панкреатитом // Consilium Medicum. 2002. - № 2. -С. 36 - 40.

122. Глушко В.А. Диагностика, принципы лечения деструктивного панкреатита и постнекротических осложнений // Дис. . д-ра мед. наук.2001.-С. 19.

123. Григорьев К.Б., В.К. Зуев, Р.А. Бокачёв. Применение соматулина в клинической практике // Методические рекомендации,- М., 2007. С. 1 -7.

124. Губергриц, Н.Б. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита // Мед. визуализация.2002.-№1.-С. 48-58.

125. Губергриц Н.Б., Баринаова Н.Е., Беляев В.В. Клинико-патогенетическая оценка информативности и современные возможности оптимизации ультразвуковой диагностики хронического рецидивирующего панкреатита // Медицинская визуализация. 2002. - №3.-С.48-58.

126. Ермолов А.С., Иванов П.А., Гришин А.В., Благовестнов Д.А. Патогенетические подходы к диагностике и лечению острогиперпанкреатита // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2007. - № 5. - С. 4.

127. Зайнутдинов А. М. Острый деструктивный панкреатит: выбор оптимального лечения //Анналы хирургии. 2008. -№ 6. - С. 10-14.

128. Затевахин, И.И. Новые возможности комплексного ультразвукового исследования при // Материалы 9-го Всероссийского съезда хирургов. Волгоград, 2000. - С. 31-33.

129. Затевахин И.И., Щеглов А.А. Применение сандостатина в хирургической гастроэнтерологии // Метод, рекоменд. М., 2000. - 16 с.

130. Затевахин И.И., Цициашвили М.Ш., Будурова М.Д. Оценка объёма органических и внеорганических поражений при остром деструктивном панкреатите и её влияние на летальность // Анн. хир.- 2002. № 1. - С. 35 - 42.

131. Кубышкин В.А. Панкреонекроз // Анналы хирургической гепатологии. -2000. Т. 5. - С. 67 - 68.

132. Кузнецов Н.А., Родоман Г.В., Шалаева Т.Н., Бронтвейн А.Т., Сумеди И.Р., Мальгина Н.В. Проблема прогнозирования тяжести клинического течения и исхода некротического панкреатита // Клиническая гастроэнтерология, гепатология. 2004. - № 1. - С. 21 - 26.

133. Лебедев, Н. В. Системы объективных оценок тяжести состояния больных панкреонекрозом / Н. В. Лебедев, А. Ю. Корольков // Хирургия. 2006. - № 7. - С. 61-65.

134. Малиновский, Н.Н. Лечение острого деструктивного алиментарного панкреатита // Хирургия. 2000. - №1. - С. 4-7.

135. Мамонтов В.В., Папулов В.Г. и др. Объективная оценка тяжести состояния больных острым панкреатитом с помощью модифицированной шкалы Ranson // Вестник интенсивной терапии. - 2001.-№4. -С. 71 -73.

136. Малярчук В.И., Базилевич М.Ф., Иванов В.А., Габоян А.С. Ультразвуковая диагностика панкреонекроза IX Всероссийский съезд хирургов // Материалы съезда. Волгоград. 2000. - С. 80.

137. Надточий, А.Г. Возможности компьютерной томографии в оценке тяжести течения и выявления осложнений ОП // Медицинская визуализация. 2001. - №1. С. 23-30.

138. Назаренко Г.И., Сидоренко В.И., Лебедев Д.С. Прогнозирование характера течения ОП методом нейронных сетей // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. 2005. - № 1. - С. 50 - 54.4

139. Нестеренко Ю. А., Лаптев В. В., Михайлулов С. В. Диагностика и лечение деструктивного панкреатита // 2-е изд., перераб. и доп. - М.: БИНОМ-ПРЕСС, - 2004. - С. 304.

140. Пальмер П.Е. Руководство по ультразвуковой диагностике. // М. -2000. -С. 334.

141. Полушин Ю. С., Суховецкий А. В., Сурков М. В. и соавт. Острый послеоперационный панкреатит // СПб.: ФОЛИАНТ, - 2003. - С. 160.

142. Пугаев А.В., Ачкасов Е.Е. ОП // Москва, 2007. - С. 99 -295.

143. Решетников Е.А., Миронов А.С., Малов Ю.Я. Диагностика и дифференцированное лечение ОП билиарной этиологии // Хирургия. 2005. - № 11. - С. 25 - 27.

144. Решетников Е.А., Башилов В.П., Ляликов В.А., Ульянов В.И. Дифференцированное лечение ОП // Хирургия. -2005. -№ 8.-С. 45-51.

145. Савельев, В.С. Роль прогнозирования течения панкреонекроза в выборе лечебной тактики // Хирургия. 2000. - №9. - С. 72-79.

146. Толстой А.Д., Сопия Р.А., Краснорогов В.Б., Вашетко Р.В., Гольцов В.Р., Андреев М.И. Деструктивный панкреатит и парапанкреатит. - С-Пб., «Гиппократ», 1999, - 128 с.

147. Савельев В.С., Филимонов М.И., Бурневич С.З. ОП. / Национальное руководство по хирургии. – 2009, т.2. – с. 196 – 229.

148. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Working Group IAP/APA (International Association of Pancreatology /American Pancreatic Association) Acute Pancreatitis Guidelines // Pancreatology - №13,2013; P. 1- 15.

149. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И. и др. Деструктивный панкреатит. Доказательные методы диагностики и лечения. Методические рекомендации. – М., 2008. – 11с.

150. Савельев В.С., Филимонов М.И., Гельфанд Б.Р. и др. Панкреонекроз: актуальные вопросы классификации, диагностики и лечения (результаты анкетирования хирургических клиник Российской Федерации) //CONSILIUM MEDICUM. - 2000. – Т. 2; № 7. - С. 34 -39.

151. Connor S., Raraty MG., I lowes N. Surgery in the treatment of acute pancreatitis -minimal access pancreatic necrosectomy // Scand J. Surg. 2005; 94 (2): 135-42.

152. Jiang I IL., Xue WJ., Li DQ, Yin X. Influence of continuous veno-vcnous hemofiltration on the course of acute pancreatitis // World J. Gastroenterol. 2005.

153. Kwon RS., Brugg WR. New advances in pancreatic imaging // Curr Opin Gastroenterol. 2005 Sep;21(5):561-7.

154. Louie B.E., Noscworthy T., Hailey D., Gramlich L.M. 2004 MacLean- Muetler prize central or parenteral nutrition for severe pancreatitis a randomized controlled trial and health technology assessment // Can. J. Surg. 2005 Aug;48(4): 298-306.

155. Matos C., Coppens E. Chronic and inflammatory pancreatitis: role of cross-sectional imaging // J. Radiol. 2005 Jun;86 (6 Pt2):749-57;quiz 758. French.

156. Pitchumoni CS., Patel NM., Shah P. Factors influencing mortality in acute pancreatitis: can we alter them? // J. Clin. Gastroenterol. 2005 Oct; 39(9):798-814.

157. Shan Y-S, Sy E D, Lin P-W. Role of somatostatin in the prevention of pancreatic stump-related morbidity following elective pancreaticoduodenectomy in high-risk patients and elimination of surgeon-related factors. // World Surg. №: Vol. 27: 709-714.

158. Thomopoulos K.S., Pagoni N.A., Vagenas K.A. Twenty-four hour prophylaxis with increased dosage of octreotide reduces the incidence of post-ERCP pancreatitis // Gastrointestinal Endoscopy, 2006.-Vol.64, N5: p.726-731.



**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI**

**MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

100109, Toshkent sh., Farobiy ko‘chasi -2-uy. Tel.: (+998-78) 150-78-25, (+998-71) 214-83-11 Fax: (+998-78) 150-78-28
Website: www.tma.uz, e-mail: info@tma.uz

2023 yil “31” oktabr

01-09818 - son

**Toshkent tibbiyot akademiyasi Ilmiy kengashining 2023-yil 25-oktyabrdagi
3-sonli bayonnomasidan ko‘chirma**

Ilmiy kengash raisi: t.f.d., professor Sh.A.Boymuradov

Ilmiy kotib: t.f.d., professor G.A.Ismailova

Qatnashdilar: kengash a‘zolari (75 kishi)

Kun tartibi:

3. O‘quv, o‘quv-uslubiy qo‘llanmalar, monografiya va uslubiy tavsiyanomalar tasdig‘i.

ESHITILDI:

Toshkent tibbiyot akademiyasi Ilmiy tadqiqotlar, innovatsiyalar va ilmiy-pedagogik kadrlar tayyorlash bo‘limi boshlig‘i Z.A.Muminova so‘zga chiqib, 2-son umumiy xirurgiya kafedrasida xodimlari U.Yu.Ergashev va N.M.Malikovlar tomonidan rus tilida tayyorlagan «Современные взгляды на лечение хронического панкреатита» nomli monografiya bilan Ilmiy kengash a‘zolarini tanishtirdi va tasdiqlash uchun ovozga qo‘ydi.

QAROR QILINDI:

Toshkent tibbiyot akademiyasi 2-son umumiy xirurgiya kafedrasida xodimlari U.Yu.Ergashev va N.M.Malikovlar tomonidan rus tilida tayyorlagan «Современные взгляды на лечение хронического панкреатита» nomli monografiyasi tasdiqlansin.

Ilmiy kotib



G.Ismailova

Эргашев У.Ю., Маликов Н.М.

**СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ
ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА**

Монография

Бош муҳаррир **О.Козлова**
Бадий муҳаррир **Ж.Хамдамов**
Компютерда саҳифаловчи **С.Султанова**

НАШ.лист. АА № 8798
«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ
Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Шифокорлар, 21



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Объем – 6,05 а.л. Тираж –20. Формат 60x84. 1/16. Заказ № 2953 -2023.
Отпечатано «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI» МЧЖ
100109. Ул. Шифокорлар 21, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru
№ СВИДЕТЕЛЬСТВА: 7716