

**И. В. Маев
А. Н. Казюлин
Ю. А. Кучерявый**

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ



**И. В. Маев,
А. Н. Казюлин,
Ю. А. Кучерявый**

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Москва
«Медицина»
2005

УДК 616.37-002.2-092 08

ББК 54.13

M12

Авторы выражают искреннюю благодарность компаниям **Solvay Pharma, Janssen Pharmaceutica, Yamanouchi Europe** за помощь в издании книги.

Рецензенты:

Ивашкин В. Т. — директор клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им В. Х. Василенко, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ММА им. И. М. Сеченова, президент Российской гастроэнтерологической ассоциации, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор.

Калинин А. В. — заведующий кафедрой гастроэнтерологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны РФ, доктор медицинских наук, профессор.

Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А.

M12 Хронический панкреатит. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005.— 504 с.

ISBN 5-225-04248-1

Хронический панкреатит — патология, в течение многих лет привлекающая пристальное внимание терапевтов и гастроэнтерологов. Монография посвящена особенностям этиопатогенеза хронического панкреатита, современным аспектам диагностики и лечения данной патологии. Приведены современные классификации, варианты клинического течения и алгоритмы лечения.

Акцентируется внимание клиницистов на нарушениях иммунитета и дисбалансе экспрессии цитокинов, изменениях антиоксидантного статуса и системы гемостаза у больных хроническим панкреатитом. Приведены результаты собственных исследований и обзорные данные.

Монография предназначена для гастроэнтерологов, терапевтов.

ББК 54.13

ISBN 5-225-04248-1

. В. Маев, А. Н. Казюлин,
Ю. А. Кучерявый, 2005

Все права авторов защищены. Ни одна часть этого издания не может быть занесена в память компьютера либо воспроизведена любым способом без предварительного письменного разрешения издателя.

Редактор И. И. Жданюк. Корректор Т. А. Кузьмина. Верстка А. В. Чирков

ISBN 5-225-04248-1



9 785225 042486

ЛР № 010215 от 29.04.97. Сдано в набор 20.12.2004. Подписано к печати 05.03.2005. Формат бумаги 70 x 100¹/₁₆. Бумага офсетная № 1. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Усл. печ. л. 41,83.

Уч.-изд. л. 52,68. Тираж 2000 экз. Заказ № 7247.

ОАО «Издательство «Медицина».

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Издательство ЗАО «Шико».

101990, Москва, Петроверигский пер., 6/8.

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленных диапозитивов в ОАО «Можайский полиграфический комбинат». 143200, г. Можайск, ул. Мира, 93.

Список сокращений

БДС	— большой дуоденальный сосочек
ГПТ	— гаммаглутамилтрансфераза
ГПП	— главный панкреатический проток
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКБ	— желчнокаменная болезнь
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИМТ	— индекс массы тела
КЖСТ	— кожно-жировая складка над трицепсом
КТ	— компьютерная томография
КЭА	— карциноэмбриональный антиген
ЛДГ	— лактатдегидрогеназа
МРТ	— магнитно-резонансная томография
МРХПГ	— магнитно-резонансная холангиопанкреатография
НП	— наследственный панкреатит
ОМП	— окружность мышц плеча
ОП	— острый панкреатит
ПЖ	— поджелудочная железа
ПАТ	— пептид активации трипсиногена
ПИТ	— панкреатический секреторный ингибитор трипсина
ПОЛ	— перекисное окисление липидов
ПП	— панкреатический полипептид
РНК	— рибонуклеиновая кислота
ТНБСК	— тринитробензинсульфонная кислота
УЗИ	— ультразвуковое исследование
ХК	— холецистокинин
ХП	— хронический панкреатит
ЦОГ	— циклооксигеназа
ЭПСТ	— эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРХПГ	— эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭУС	— эндоскопическая ультрасонография
CFTR	— ген трансмембранного регулятора кистозного фиброза
HP	— <i>Helicobacter pylori</i>
IFN	— интерферон
Ig	— иммуноглобулин
IL	— интерлейкин
MCP	— моноцит-хемотаксический белок
MMR	— ген, ответственный за исправление дефектов репликации ДНК
NF-каппа В	— ядерный фактор каппа-В
PRSS1-ген	— ген катионического трипсиногена
SPINK1	— панкреатический ингибитор трипсина
TGF	— трансформирующий фактор роста
TNF	— туморнекротизирующий фактор (фактор некроза опухоли)

Оглавление

Введение.....	10
Список литературы	13
Глава 1. Патоморфология хронического панкреатита	16
Список литературы	24
Глава 2. Этиология и патогенез хронического панкреатита	25
2.1. Острый и хронический панкреатит. Единство патологических процессов	25
2.2. Основные этиологические формы панкреатитов	28
2.2.1. Алкогольный панкреатит и курение	28
2.2.2. Билиарнозависимый панкреатит и заболевания гастродуоденальной зоны	32
2.2.2.1. Заболевания желчевыводящих путей и гастродуоденальной зоны как причинный фактор развития хронического панкреатита	32
2.2.2.2. Панкреатиты и инфекция <i>Helicobacter pylori</i> . . .	36
2.2.3. Наследственный панкреатит	40
2.2.3.1. Наследственный панкреатит с аутосомно-доминантным типом наследования	40
2.2.3.2. Наследственный панкреатит с аутосомно-рецессивным типом наследования	48
2.2.4. Лекарственный панкреатит	56
2.2.5. Идиопатический панкреатит	59
2.3. Редкие этиологические формы ХП	64
2.3.1. Острые отравления химическими агентами	64
2.3.2. Травма поджелудочной железы	66
2.3.2.1. Абдоминальная травма	66
2.3.2.2. Термическая травма	67
2.3.2.3. Послеоперационный панкреатит	68
2.3.2.4. Панкреатит, обусловленный диагностическими и лечебными манипуляциями	69
2.3.2.5. Поздний панкреатит трансплантата	73
2.3.3. Аутоиммунный панкреатит	73
2.3.4. Поражения ПЖ при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах	76
2.3.5. Поражения ПЖ при бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях, паразитарных инвазиях	79
2.3.5.1. Сифилис поджелудочной железы	79
2.3.5.2. Туберкулез поджелудочной железы	79
2.3.5.3. Бактериальные инфекции как причинный фактор панкреатита	81
2.3.5.4. Поражения поджелудочной железы вирусами . . .	82
2.3.5.5. Поражение поджелудочной железы грибковой флорой	83
2.3.5.6. Поражение поджелудочной железы простейшими	84
2.3.5.7. Поражение поджелудочной железы гельминтами	84
2.3.6. Нарушения метаболизма как причинный фактор развития хронического панкреатита	86
2.3.6.1. Гиперлипидемия	86
2.3.6.2. Сахарный диабет	87
2.3.6.3. Гиперкальциемия	87
2.3.6.4. Хроническая почечная недостаточность	88

2.3.7.	Панкреатиты при беременности	89
2.3.8.	Ишемический панкреатит	90
2.3.9.	Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы при энтеритах и целиакии	91
2.3.10.	Аномалии развития и наследуемые заболевания поджелудочной железы	93
	Список литературы	97
Глава 3. Универсальные патогенетические механизмы развития хронического панкреатита		119
3.1.	Основные теории патогенеза хронического панкреатита	119
3.1.1.	Теория общего протока	120
3.1.2.	Гидравлические теории (теории обструкции протоков поджелудочной железы)	120
3.1.3.	Дуоденопанкреатический рефлюкс	122
3.1.4.	Литостатиновая теория патогенеза хронического панкреатита	123
3.1.4.1.	Молекулярная биология литостатина	124
3.1.4.2.	Функции литостатина	125
3.1.5.	Теория первичного клеточного повреждения (теория активации ферментов)	131
3.1.6.	Теория аутоактивизации трипсиногена	132
3.1.7.	Теория активации хемокинов	133
3.1.8.	Соотношение некроза и фиброза в контексте теории об аутодеструкции поджелудочной железы	134
3.1.9.	Теория о первично- и вторично-рецидивирующих формах хронического панкреатита	135
3.2.	Общность патогенетических механизмов развития хронического панкреатита	137
3.2.1.	Кальцификация и панкреатолиз	137
3.2.1.1.	Кальцификация	138
3.2.1.2.	Панкреатолиз	138
3.2.2.	Нарушения в системе перекисного окисления липидов и экспрессия оксида азота	140
3.2.3.	Нарушения микроциркуляции и гемостаза при хроническом панкреатите	144
3.2.4.	Иммунные нарушения при хроническом панкреатите . . .	145
3.2.5.	Апоптоз	154
3.2.6.	Патогенез внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы	155
3.2.7.	Эндокринная недостаточность поджелудочной железы . . .	156
	Список литературы	157
Глава 4. Классификация панкреатита		169
4.1.	Основные этиологические классификации	169
4.2.	Острый панкреатит	171
4.3.	Хронический панкреатит	172
	Список литературы	181
Глава 5. Диагностика хронического панкреатита		183
5.1.	Клиническая картина	185
5.1.1.	Основные клинические синдромы	186
5.1.1.1.	Болевой абдоминальный синдром	186
5.1.1.2.	Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы	189
5.1.1.3.	Синдром эндокринных нарушений	191
5.1.1.4.	Клинические синдромы, обусловленные ферментемией	192
5.1.1.5.	Синдромы сдавления соседних органов	193
5.1.2.	Данные объективного обследования	194
5.1.3.	Периоды клинического течения хронического панкреатита	197

5.1.4.	Белково-энергетическая недостаточность.....	198
5.2.	Инструментальные методы диагностики хронического панкреатита.....	210
5.2.1.	Ультразвуковая диагностика хронического панкреатита . . .	210
5.2.1.1.	Классическое (трансабдоминальное) ультразвуковое исследование	210
5.2.1.2.	Эндоскопическая ультрасонография	219
5.2.2.	Компьютерная томография.....	222
5.2.3.	ЭРХПГ в диагностике хронического панкреатита.....	225
5.2.4.	Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография	229
5.2.5.	Эзофагогастродуоденоскопия	231
5.2.6.	Манометрия сфинктера Одди.....	231
5.2.7.	Другие методы инструментальной диагностики хронического панкреатита.....	232
5.2.7.1.	Обзорная рентгенография органов брюшной и грудной полости. Рентгеноконтрастное исследование желудка и двенадцатиперстной кишки	232
5.2.7.2.	Внутривенная холангиография	235
5.2.7.3.	Чрескожная чреспеченочная холангиография . . .	236
5.2.7.4.	Сцинтиграфия и позитронно-эмиссионная томография	236
5.2.7.5.	Ангиография	239
5.3.	Лабораторная диагностика хронического панкреатита.....	239
5.3.1.	Исследование содержания (активности) ферментов поджелудочной железы в крови и моче.....	240
5.3.1.1.	Механизмы проникновения панкреатических ферментов в кровь	240
5.3.1.2.	Определение амилазы и ее изоферментов в крови и моче	242
5.3.1.3.	Сывороточный иммунореактивный трипсин . . .	246
5.3.1.4.	Сывороточная липаза и фосфолипаза	247
5.3.1.5.	Сывороточная эластаза I	249
5.3.1.6.	Редко определяемые ферменты поджелудочной железы	249
5.3.2.	Оценка экзокринной функции поджелудочной железы . . .	250
5.3.2.1.	Зондовые методы	250
5.3.2.2.	Беззондовые методы диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы	256
5.3.3.	Оценка инкреторной функции поджелудочной железы . . .	271
5.3.4.	Лабораторная оценка трофологической недостаточности	272
5.3.5.	Другие методы лабораторной диагностики хронического панкреатита	275
5.3.5.1.	Панкреатический полипептид	275
5.3.5.2.	Пептид активации трипсиногена и пептид активации карбоксипептидаз.....	276
5.3.5.3.	Онкомаркеры	278
5.3.5.4.	Провоспалительные белки и цитокины	278
5.3.5.5.	Клинический анализ крови	285
5.3.5.6.	Биохимический анализ крови	285
5.3.5.7.	Исследования иммунного статуса	286
5.4.	Критерии диагностики и диагностические алгоритмы.....	287
	Список литературы	289
Глава 6.	Лечение хронического панкреатита.....	308
6.1.	Диетотерапия и нутритивная поддержка	308
6.1.1.	Традиционное питание больных при обострении хронического панкреатита	309
6.1.2.	Традиционное питание больных хроническим панкреатитом в периоде ремиссии.....	311
6.1.3.	Нутритивная поддержка	316

6.2.	Фармакотерапия	324
6.2.1.	Купирование боли.....	324
6.2.1.1.	Диета и исключение алкоголя.....	325
6.2.1.2.	Ненаркотические и наркотические анальгетики	326
6.2.1.3.	Панкреатические ферменты в купировании боли	327
6.2.1.4.	Соматостатин и октреотид	331
6.2.1.5.	Антисекреторные препараты	332
6.2.1.6.	Другие подходы к купированию боли при хроническом панкреатите	348
6.2.1.7.	Алгоритмы купирования боли при хроническом панкреатите	350
6.2.2.	Консервативная терапия отечной формы хронического панкреатита	351
6.2.2.1.	Блокада экзокринной функции и создание функционального покоя поджелудочной железе	352
6.2.2.2.	Купирование боли и спазмолитическая терапия	356
6.2.2.3.	Инфузионная и дезинтоксикационная терапия	357
6.2.2.4.	Антибактериальная терапия	359
6.2.2.5.	Другие лечебные подходы	360
6.2.3.	Заместительная полиферментная терапия	363
6.2.3.1.	Общая характеристика полиферментных препаратов	364
6.2.3.2.	Патофизиологические аспекты заместительной ферментной терапии	369
6.2.3.3.	Фармакологические аспекты заместительной полиферментной терапии	371
6.2.3.4.	Стратегия заместительной ферментной терапии	375
6.2.3.5.	Перспективы полиферментной терапии при панкреатите	385
6.3.	Малоинвазивные методики и эндоскопическое лечение	387
6.3.1.	Эндоскопическая папиллосфинктеротомия и другие малоинвазивные методики лечения билиарнозависимого панкреатита	387
6.3.2.	Эндоскопическое лечение при стриктурах и конкрементах главного панкреатического протока	390
6.3.3.	Эндоскопическое лечение псевдокист поджелудочной железы	392
6.3.4.	Малоинвазивные методики, применяющиеся с целью купирования боли	393
6.3.4.1.	Блокада панкреатодуоденальной зоны.....	393
6.3.4.2.	Блокада чревного сплетения	395
6.3.4.3.	Торакоскопическая спланхнотомия	396
6.4.	Хирургическое лечение	397
6.4.1.	Показания к хирургическому лечению	397
6.4.2.	Хирургическое лечение болевых форм хронического панкреатита	398
6.4.2.1.	Дренирующие операции. Резекция поджелудочной железы.....	398
6.4.2.2.	Денервирующие операции, ваготомия	401
6.4.2.3.	Методика панкреатической окклюзии.....	402
6.4.3.	Хирургическое лечение желчнокаменной болезни, хронического калькулезного холецистита и холедохолитиаза у больных билиарнозависимыми формами хронического панкреатита	403
6.5.	Поддерживающее лечение хронического панкреатита.....	405
6.5.1.	Санаторно-курортное лечение	405
6.5.2.	Физиотерапевтическое лечение и лазеротерапия	407
6.5.3.	Диспансерное наблюдение больных хроническим панкреатитом и основные профилактические подходы	408
6.5.4.	Фитотерапия.....	411

6.6.	Трудовая экспертиза больных хроническим панкреатитом	412
6.6.1.	Временная нетрудоспособность	412
6.6.2.	Определение трудоспособности	413
6.7.	Прогноз	415
	Список литературы	415
Глава 7.	Осложнения и исходы хронического панкреатита	434
7.1.	Осложнения хронического панкреатита	435
7.1.1.	Нарушения оттока желчи	435
7.1.2.	Дуоденальный стеноз	437
7.1.3.	Инфекционные и воспалительные осложнения	438
7.1.3.1.	Холангит	438
7.1.3.2.	Оментит, лигаментит, эпиплоит	438
7.1.3.3.	Панкреатогенные абсцессы	439
7.1.3.4.	Парапанкреатит	440
7.1.4.	Кисты и псевдокисты	442
7.1.5.	Синдром портальной гипертензии при панкреатите	445
7.1.6.	Другие осложнения хронического панкреатита	445
7.1.6.1.	Хронический панкреатический асцит	445
7.1.6.2.	Панкреатогенный плеврит	447
7.1.6.3.	Кровотечения у больных хроническим панкреати- том	447
7.1.6.4.	Свищи поджелудочной железы	450
7.1.6.5.	Гепатопривный синдром, гепатоцеллюлярная не- достаточность и печеночная энцефалопатия	451
7.2.	Исходы хронического панкреатита	456
7.2.1.	Экзокринная недостаточность поджелудочной железы . . .	456
7.2.2.	Нарушения углеводного обмена	457
7.2.3.	Рак поджелудочной железы	459
7.2.3.1.	Панкреатит и рак поджелудочной железы — цепь последовательных событий или случайная взаимо- связь?	459
7.2.3.2.	Актуальность проблемы рака поджелудочной же- лезы	460
7.2.3.3.	Рак поджелудочной железы: этиология и механиз- мы канцерогенеза	461
	Список литературы	464
Глава 8.	Особенности клиники, диагностики и лечения отдельных форм панкреатита и поражения поджелудочной железы при различных заболеваниях и анома- лиях развития	470
8.1.	Алкогольный панкреатит	470
8.2.	Билиарнозависимый панкреатит	472
8.3.	Тропический панкреатит	473
8.4.	Послеоперационный панкреатит и панкреатит, обусловленный ди- агностическими и лечебными манипуляциями	474
8.4.1.	Послеоперационный панкреатит	474
8.4.2.	Панкреатит, обусловленный эндоскопическими манипу- ляциями	475
8.5.	Аутоиммунный панкреатит	476
8.6.	Ишемический панкреатит	482
8.7.	Поражения поджелудочной железы при системных заболеваниях со единительной ткани и васкулитах	484
8.7.1.	Поражения поджелудочной железы при ревматизме	484
8.7.2.	Поражения поджелудочной железы при системной красной волчанке	485
8.7.3.	Поражения поджелудочной железы при висцеральной фор- ме склеродермии	485
8.7.4.	Поражения поджелудочной железы при узелковом периар- териите	485

8.7.5.	Поражения поджелудочной железы при болезни Вегенера	486
8.7.6.	Поражения поджелудочной железы при пурпуре Шенлей- на—Геноха и тромбоцитопенической пур- пуре	486
8.8.	Сифилис поджелудочной железы	486
8.9.	Туберкулез поджелудочной железы	487
8.10.	Поражение поджелудочной железы у ВИЧ-инфицированных боль- ных	488
8.11.	Поражения поджелудочной железы простейшими	489
8.12.	Хронический панкреатит при целиакии	490
8.13.	Наследственные заболевания и аномалии развития поджелудочной железы	490
8.13.1.	Наследственный панкреатит	490
8.13.2.	Синдром Швахмана	492
8.13.3.	Синдром Йохансона—Близзарда	493
8.13.4.	Врожденная сидеробластная анемия с экзокринной недос- таточностью поджелудочной железы	494
8.13.5.	Синдром Кларка—Хэвилда	494
8.13.6.	Синдром Андерсена	494
8.13.7.	Синдромы врожденной недостаточности липазы и коли- пазы	494
8.13.8.	Синдром врожденной недостаточности амилазы	494
8.13.9.	Синдром врожденной недостаточности трипсиногена	495
8.13.10.	Макроамилаземия	495
8.13.11.	Аномалии развития поджелудочной железы	496
8.13.11.1.	Pancreas divisum	496
8.13.11.2.	Pancreas annulare	496
8.13.11.3.	Pancreas aberrans	497
Список литературы		498

Введение

Felix qui potuit rerum cognoscere causas.
Vergilius, Georgica, II, 490.

Панкреатология — один из важнейших разделов современной гастроэнтерологии, что обусловлено ключевой ролью поджелудочной железы в пищеварительном «конвейере». В своем становлении и развитии панкреатология, как и любая клиническая дисциплина, прошла путь от описания отдельных симптомов, характерных для заболеваний поджелудочной железы, до глубоких фундаментальных исследований с привлечением достижений других наук. Успешное развитие панкреатологии в России во многом связано с характерным для отечественной медицины союзом физиологов и клиницистов.

Поджелудочная железа (ПЖ) всегда привлекала внимание врачей и исследователей. Первое упоминание о ПЖ относится к III веку до н.э. и приписывается Аристотелю (в книге «*Historia Animalium*»). Однако изучение физиологии и патологии ПЖ долгие годы оставалось весьма трудной задачей, что было обусловлено топографоанатомическими особенностями данного органа и скрытым, неспецифическим характером проявлений большинства ее заболеваний, особенно в начальных стадиях, а также отсутствием объективных методов ее оценки [9]. По словам известного специалиста в области панкреатологии Г. Ф. Коротько [12], «поджелудочная железа медленно и неохотно раскрывала свои тайны». Выдающийся физиолог Р. Гейденгайн считал, что ученые, занимающиеся ПЖ, оставят эту область исследования без сожаления и без больших достижений (цит. по [10]). В известном руководстве по внутренним болезням М. П. Кончаловского (1935) сказано, что заболевания ПЖ встречаются не так часто и еще реже распознаются у постели больного; чаще диагноз ставится на операционном или даже секционном столе. Там же приведен пример признания Кера (Kehr), который у первых 900 больных, оперированных по поводу заболеваний желчных путей, не видел ни одного панкреатита, а среди следующих 540 случаев нашел 102 случая хронического панкреатита только потому, что искал их [11]. Существенный прогресс в изучении патологии ПЖ произошел на рубеже XIX—XX столетий и был обусловлен в значительной степени достижениями физиологии пищеварения.

Первое научно обоснованное описание острого панкреатита (ОП) было сделано R. Friz в 1889 г. Спустя 7 лет H. Chiari выдвинул предположение, заключающееся в оценке ОП как процесса самопереваривания. Сотрудник И. П. Павлова И. Л. Долинский, в 1894 г. занимавшийся поисками естественных регуляторов деятельности ПЖ, обнаружил, что сильнейшим возбудителем ее сокоотделения является соляная кислота. А в 1902 г. W. M. Bayliss и E. H. Starling обнаружили «безнервный» механизм регуляции ПЖ, назвав эту деятельную субстанцию «секретином». Они подтвердили, что введение соляной кислоты в полностью денервированную, так же как и в интактную кишку, вызывает секрецию панкреатического сока (цит. по [24]). Последние десятилетия ознаменовались впечатляющей интеграцией достижений научно-технического прогресса в жизнь общества. Успехи мо-

лекулярной генетики, клеточной биологии, биологической химии, разработка новых, высокотехнологичных методов диагностики и лечения позволили подойти на новом, качественно более высоком уровне к клинической интерпретации и лечению многих заболеваний pancreas. Это в первую очередь относится к хроническому панкреатиту (ХП) — основной нозологической форме патологии данного органа.

Хронический панкреатит по распространенности, росту заболеваемости, временной нетрудоспособности и инвалидизации является важной социально-экономической проблемой. В структуре заболеваний органов желудочно-кишечного тракта он составляет от 5,1 до 9 % [3, 29], а в общей клинической практике — от 0,2 до 0,6 % [15].

За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в 2 раза [4, 16, 27, 46]. Если в 80-е годы частота ХП составляла 3,5—4,0 на 100 тыс. населения в год [36, 41], то в последнее десятилетие отмечен неуклонный рост частоты заболеваний ПЖ, поражающих ежегодно 8,2—10 человек на 100 тыс. населения [26, 33, 43, 47, 49]. В США и Дании хронический панкреатит регистрируется в 3,5—4 случаях среди госпитализированных больных на 100 тыс. населения [26]. Распространенность заболевания в Европе составляет 25,0—26,4 случаев на 100 тыс. населения в год [34, 35, 36, 43].

В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости ХП, как среди взрослого [27], так и детского населения [1, 2, 13, 30]. Распространенность ХП у детей составляет 9—25 случаев [1, 30], у взрослых — 27,4—50 случаев на 100 тыс. населения [14, 33].

Обычно ХП развивается в среднем возрасте (35—50 лет). В развитых странах ХП заметно «помолодел»: средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30 % увеличилась доля женщин [7]; первичная инвалидизация больных достигает 15 % [38].

По данным Бюро медицинской статистики Комитета здравоохранения Москвы, заболеваемость ХП за период с 1993 по 1998 г. удвоилась. Распространенность заболеваний ПЖ среди взрослых за последние 10 лет увеличилась в 3 раза, в то время как у подростков данный показатель вырос более чем в 4 раза. Считается, что данная тенденция связана с ухудшением экологической ситуации в регионе, увеличением потребления алкоголя, в том числе низкого качества, снижением качества питания и общего уровня жизни [23].

Значения показателей заболеваемости постоянно растут и за счет улучшения методов диагностики, появления в последнее время новых методов визуализации ПЖ с высокой разрешающей способностью, позволяющих выявлять ХП на более ранних стадиях развития заболевания [16, 19, 31, 49].

Немаловажным и в клиническом и в социальном плане являются такие особенности ХП, как прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности, персистенция болей и диспепсического синдрома, необходимость соблюдения диеты, постоянного, вплоть до пожизненного, приема ферментных препаратов [20]. Следует отметить также многообразие этиологических причин ХП и недостаточность разработки вопросов первичной и вторичной профилактики заболевания [22].

ХП характеризуется значительным снижением качества жизни и социального статуса большого числа больных молодого и среднего, наиболее трудоспособного, возраста. При рецидивирующем течении ХП в 30 % случаев развиваются ранние осложнения (гнойно-септические, кровотечения из изъязвлений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, тромбоз в

системе портальной вены, стеноз двенадцатиперстной кишки и др.), летальность при этом достигает 5,1 % [25, 27].

Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20 % в течение первых 10 лет и более 50 % — через 20 лет [6, 8, 25, 44], составляя в среднем 11,9 % [34]. 15—20 % больных ХП погибают от осложнений, связанных с атаками панкреатита, другие — вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [14]. Частота ХП по данным аутопсий варьирует от 0,01 до 5,4 %, составляя в среднем 0,3—0,4 % [14, 36, 37, 41, 48].

Считается, что ХП является предраковым состоянием для карциномы ПЖ. Так, двадцатилетний анамнез у больных ХП повышает риск развития рака ПЖ в 5 раз [34, 43], причем анализ статистических данных в США выявил, что параллельно с ростом заболеваемости ХП отмечено увеличение смертности от рака ПЖ в 3 раза [39].

Быстрый прогресс в медицинских технологиях, произошедший за последние 20 лет, революционизировал процесс обследования больных с патологией ПЖ, позволив врачам устанавливать диагноз ХП с высокой точностью. Как и в изучении других органов, в панкреатологии был внедрен ряд высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов исследования: определение ферментов, специфических белков, лучевые (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная томография — КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ), эндоскопические (ЭРХПГ, эндоУЗИ) и другие методы исследования [5, 9].

В настоящее время для диагностики ХП используется около 90 различных методов исследования, однако большинство из них не позволяет установить диагноз ХП на ранней стадии заболевания. Ошибки в диагностике обострений ХП могут составлять до 90 % на догоспитальном этапе и до 17 % — в стационаре [32, 42]. Самые разнообразные нарушения пищеварения, зачастую не связанные с поражением ПЖ, «экзогенная неоднородность» ПЖ нередко рассматриваются в качестве достаточного основания для диагностики ХП. Большое число диагностических ошибок объясняется наличием многосимптомности и фазности клинических проявлений ХП, малодоступностью ПЖ для физикального исследования, недостаточной технической оснащенностью многих лечебно-профилактических учреждений и недостаточной информативностью проводимых исследований, отсутствием четких диагностических алгоритмов [16].

Многое в проблеме ХП до сих пор остается не решенным. К неуточненным факторам приходится отнести и такую важнейшую характеристику, как границы самой нозологической формы «хронический панкреатит». С точки зрения ряда исследователей, ХП должен считаться относительно редким заболеванием. По их мнению, за диагнозом ХП нередко скрываются «псевдопанкреатические состояния». Ряд исследователей ограничивает ХП фактически лишь осложненными формами болезни, многие считают правомерным диагноз только в случае «непрерывности» воспалительно-дистрофического процесса в ПЖ. В каждой из этих точек зрения есть свой резон, однако полностью принять их все-таки не представляется возможным. Статистические данные свидетельствуют, что болезни ПЖ не являются редкими. Если ограничиться одними только осложненными вариантами патологии, то автоматически отсекается неосложненный ХП, представляющий собой наиболее курабельные и перспективные для консервативного лечения формы. Действительно, из числа больных ХП, впервые поступивших в стационар, у 30 % имеются осложненные формы заболевания, а у 70 % — неосложненные. При последующем наблюдении за боль-

ными частота осложненных форм обычно увеличивается. Выявление ХП на поздних стадиях заболевания имеет, как правило, неблагоприятный прогноз [41, 45]. Таким образом, мы солидарны с мнением Б. Д. Старостина, считающего, что в настоящее время существует гиподиагностика ХП, причем и данная патология должна быть включена в дифференциальный диагноз во всех случаях необъяснимой абдоминальной боли [21].

Остается до конца не определенным и само понятие «острый» и «хронический» панкреатит. Стадия обострения ХП сходна как по патогенезу, так и по исходам, которые в свою очередь зависят от интенсивности проводимой терапии с течением ОП [17]. Однако, несмотря на большое количество исследований, посвященных ХП, до сих пор нет единства в понимании взаимоотношений острого и хронического панкреатита.

До настоящего времени, несмотря на значительные успехи, достигнутые в фармакотерапии ХП, внедрение новых схем лечения и расширение показаний к уже существующим препаратам, наиболее сложным разделом панкреатологии остается лечение заболеваний ПЖ. Большое количество средств, используемых в лечении ХП, часто ставит перед практическим врачом сложную задачу выбора наиболее эффективных их комбинаций у конкретного больного. Поэтому остается открытой проблема разработки более четких критериев выбора тактики лечения ХП с учетом индивидуальной характеристики пациента.

Бурное развитие панкреатологии, продиктованное в том числе и стремлением к ранней диагностике ХП, позволяющей при помощи своевременных мероприятий снизить темпы прогрессирования заболевания и улучшить качество жизни больных, сопровождается появлением большого количества научных публикаций, посвященных изучению этиологии ХП, механизмов его патогенеза, новым диагностическим и лечебным методикам. При этом практическому врачу часто своевременно не удается охватить вниманием даже фундаментальные работы по клинической панкреатологии и фармакотерапии, не говоря уже об отдельных научных исследованиях.

В связи с этим мы поставили перед собой цель изложить в обобщающем виде представления об этиологии, особенностях патогенеза, диагностике и современных подходах к терапии ХП. Мы надеемся, что данное издание окажет реальную помощь практикующим врачам и будет интересно для научных работников, занимающихся вопросами панкреатологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов А. А. Проблемы детской гастроэнтерологии на современном этапе // Рос. гастроэнтерол. журн.— 1995.— № 1.— С. 7—11.
2. Баранов А. А., Климанская Е. В., Римарчук Г. В. Детская гастроэнтерология.—М., 2002.—591 с.
3. Гребенев А. Л. Хронические панкреатиты // Руководство по гастроэнтерологии / Под. ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева.—М.: Медицина, 1996.—Т.3.—С. 81—112.
4. Губергриц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО «Лебедь», 2000.—416 с.
5. Ивашкин В. Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 1993.— № 1.— С. 6—12.
6. Ивашкин В. Т. Лечение хронического панкреатита // Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 1996.— № 4.— С. 10—18.
7. Калинин А. В. Хронический панкреатит: этиология, классификация, клиника, диагностика, лечение и профилактика: Метод, рекоменд.— М., 1999.—45 с.
8. Кокуева О. В. Лечение хронического панкреатита // Клини.мед.— 1999.— № 8.— С. 41-46.

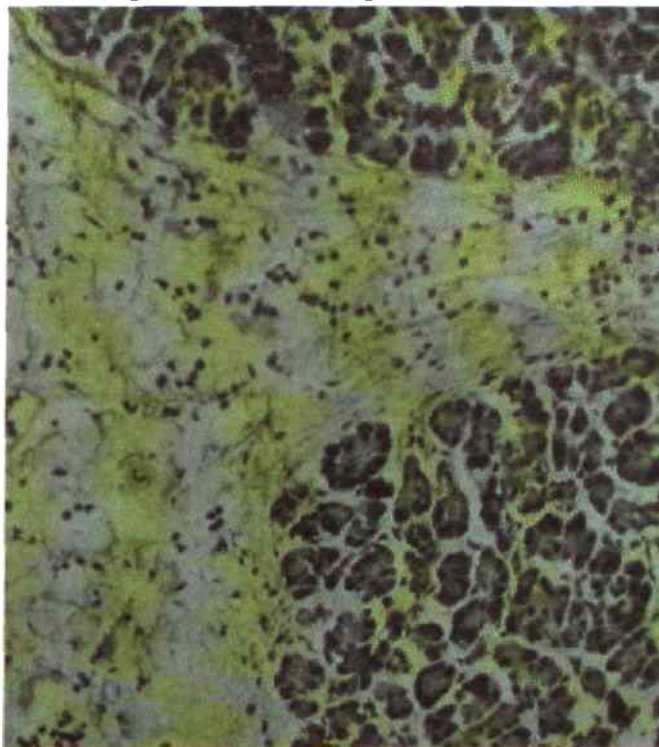
9. Кокуева О. В., Усова О. А., Новоселя Н. В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы: прошлое, настоящее и будущее // *Клин. мед.*— 2001.— № 5.— С. 56—58.
10. Комаров Ф. И., Ивашкин В. Т. Отечественная гастроэнтерология: прошлое, настоящее, будущее // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*— 1997.— № 6.— С. 6—10.
11. Кончаловский М. П. Клиника внутренних болезней. Семиотика, диагноз, прогноз, профилактика, терапия.— М.: Медгиз, 1935.— 978 с.
12. Коротько Г. Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*— 1999.— № 4.— С. 6—15.
13. Коровина И. А. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы: проблемы и решения.— М.: Анахарсис, 2001.— 48 с.
14. Лопаткина Т. И. Хронический панкреатит // *Новый мед. журн.*—1997.—№ 2.— С.7—П.
15. Маев И. В., Вьючнова Е. С, Дичева Д. Т., Овсянникова Е. В. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*— 2001.— № 6.— С. 54-57.
16. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. и др. Некоторые вопросы эпидемиологии хронического панкреатита // *Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы Третьей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. проф. В. В. Цуканова* — Красноярск, 2003.— С. 49—52.
17. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит // *Кремлевская медицина.*— 1998.— № 4,— С. 24—28.
18. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // *Consilium medicum.*— 2002.— № 1.— С. 23—26.
19. Минько А. Б., Пручанский В. С, Корытова Л. И. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы.— СПб: Гиппократ.— 2001.— 134 с.
20. Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // *Клин. мед.*— 2001.— № 10.— С. 54—59.
21. Старостин Б. Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование) // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.*— 2003.— № 3.— С. 58—65.
22. Пальцев А. И. Хронический панкреатит.— Новосибирск, 2000.
23. Тучина Л. М., Порошенко Г. Г. Распространенность заболеваний поджелудочной железы среди населения г. Москвы // *Росс. гастроэнтерол. журн* — 2001 — № 2 — С. 154.
24. Уголев А. М., Радбиль О. С. Гормоны пищеварительной системы.— М.: Медицина, 1995.—284 с.
25. Хазанов А. И., Джанашия Е. А., Некрасова Н. Н. Причины смерти и смертность при заболеваниях органов пищеварения в Российской Федерации и европейских странах // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*— 1996.— № 1.— С. 14—19.
26. Хазанов А. И. Хронический панкреатит. Новое в этиологии патогенезе, диагностике. Современная классификация. // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*— 1997.— № 1.— С. 56-62.
27. Хазанов А. И., Васильев А. П., Спесивцев В. Н. и др. Хронический панкреатит, его течение и исходы // *Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.*— 1999.— № 4.— С. 24—30.
28. Хазанов А. И., Васильев А. П., Спесивцев В. Н. и др. Клинические проблемы хронического панкреатита // *Хронический панкреатит: Матер. науч. конференции.*—М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2000.—С. 3-14.
29. Циммерман Я. С. Очерки клинической гастроэнтерологии.— Пермь: Изд-во Пермского ун-та,— 1992.— 336 с.
30. Цуман Г. В., Римарчук Г. В., Щербина В. И. и др. Острый панкреатит у детей.— М., 2000.—41 с.
31. Axon A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in chronic pancreatitis: the Cambridge classification // *Radiol. Clin. North. Am.*— 1989.—Vol. 27.— P. 39—50.
32. Bearcroft P. W., Gimson A., Lomas D. J. Non-invasive cholangiopancreatography by breath-hold magnetic resonance imaging: Preliminary results // *Clin. Radiol.*— 1997.— Vol. 52 (5).— P. 345—350.
33. Buckler M. W., Uhl W., Maltertheiner P. Pankreaserkrankungen (Pancreatic Disease).— Basel: Karger,— 1996.

34. *Buckler M. W., Maltertheiner P.* Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy.— Berlin; Vienna: Blackwell Wissen-Schafts-Verlag, 1999.— 548 p.
35. *Chari S. T., Singer M. V.* The problem of classification and staging of chronic pancreatitis: proposal based on current knowledge and its natural history // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1994.— Vol. 29.— P. 949—960.
36. *Copenhagen Pancreatitis Study Group.* An intern report from a prospective epidemiological multicenter study // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1981.— Vol. 16.— P. 305-312.
37. *Diseases of the gut and pancreas.* J. J. Misiewicz, R. E. Pounder, C. W. Venables, eds. // Blackwell scientific publication.— 1994.—Vol. 1.
38. *Jaakkola M., Nordback J.* Pancreatitis in Finland between 1970 and 1989 // *Gut.*— 1993.— Vol. 34.—P. 1255-1260.
39. *Jemal A., Thomas A., Murray T., Thun M.* Cancer Statistics, 2002 // *CA Cancer J. Clin.*— 2002.—Vol. 52,—P. 23-47.
40. *Kleeff J., Friess H., Korc M., Btichler M. W.* Chronic pancreatitis: pathogenesis and molecular aspects // *Ann. Ital. Chir.*— 2000.— Vol. 71(1).— P. 3-10.
41. *Lankish P. G., Loehr-Happe A., Otto J., Creutifeldt W.* Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis — of the disease // *Digestion.*— 1993.—Vol. 54.—P. 148-155.
42. *Lankisch P. G.* Chronic pancreatitis // *Bockus Gastroenterology.*— 5^m ed.— Philadelphia, 1995,—Vol. 4.— P. 2930—2958.
43. *Lohr J. M.* Медикаментозные и эндоскопические методы лечения хронического панкреатита // Креон: Сателлит, симпоз. «Экзокринная недостаточность поджелудочной железы. Оптимальный путь коррекции».— М., 1998.— С. 3—6.
44. *Malcynski J. T., Iwanov I. C., Burchard K. W.* Severe Pancreatitis: Determinants of mortality in a tertiary referral center // *Arch. Surg.*— 1996.— Vol. 131.— P. 242—246.
45. *Malfertheiner P., Bitchier M. W., Stanescu A. et al.* Correlation of morphological lesions, functional changes, and clinical stages in chronic pancreatitis. In: *Malfertheiner P., Ditschuneit H.*, eds. *Diagnostic Procedures in Pancreatic Disease.*—Berlin: Springer-Verlag, 1986.—P. 268—273.
46. *Neoptolemos J. P.* Pancreatic cancer: molecular and clinical advances.— Berlin: Black Well Wissenschafts — Verlag GmbH.— 1996.— 346 p.
47. *Sarles H.* The geographical distribution of chronic pancreatitis // *Pancreatic and Prospects.*—London: Springer, 1991.—Chapter 16.—P. 177—184.
48. *Skyhoj Olsen T.* The incidence and clinical relevance of chronic inflammation in the pancreas in autopsy material // *Acta. Pathol. Microbiol. Scand.*— 1978.—Vol. 86.— P. 361.
49. *Tytgat G. N. J., Bruno M. J.* Chronic pancreatitis.— London: Times Mirror International Publishers Limited.— 1996.— 36 p.
50. *Worning H.* Incidence and prevalence of Chronic pancreatitis.— In: *Beger H. G., Buchler M., Ditschuneit H.* (Hrsg.). *Chronic pancreatitis.*— Berlin: Springer-Verlag, 1990.

Патоморфология хронического панкреатита

Прижизненное морфологическое исследование ПЖ (биопсия) производится редко ввиду трудности забора материала, обусловленной глубоким забрюшинным расположением органа и опасностью травматизации с возможностью активации ферментов и угрозой самопереваривания отдельных участков вокруг пункционного хода. Однако возможности современных методов диагностики, направленных на визуализацию структуры ПЖ, позволяют довольно точно судить о различных морфологических изменениях в ПЖ [2].

Возникающие при хроническом панкреатите морфологические изменения ткани ПЖ не являются только воспалительными. В развитии поражения ПЖ, эпизодов обострения ХП может иметь значение большое число самых разнообразных этиологических факторов, в то время как морфогенез хронического панкреатита в значительной мере однотипен.



По мнению Н. Б. Губергриц и Т. Н. Христич, острый и хронический панкреатит обладают общностью этиопатогенеза, острый панкреатит может переходить в хронический, хронический часто сопровождается обострениями, особенно на ранних стадиях заболевания [2]. Поэтому морфологически острый панкреатит (или обострение хронического) характеризуется преобладанием альтеративных и экссудативных процессов (рис. 1.1). Легкие формы протекают с серозным воспалением (отечный панкреа-

Рис. 1.1. Отечный (интерстициальный) панкреатит [14]

тит), которое может закончиться выздоровлением, рассасыванием экссудата и возвратом к норме или организацией его с появлением очагов фиброза. Хронический панкреатит характеризуется воспалением ПЖ с постепенно нарастающей гибелью, атрофией паренхимы и склерозом (фиброзом) стромы (рис. 1.2). ХП может протекать с обострениями, каждое из которых усугубляет эти процессы, или без них.

В начальном периоде заболевания патологический процесс может носить ограниченный характер и не распространяться на всю железу, что позволило подразделить ХП по локализации на левосторонний, локализирующийся в хвосте; правосторонний, локализирующийся в головке; парамедиальный, занимающий среднюю часть железы; диффузный, с поражением всех отделов органа [11]. Следует отметить, что последний вариант является исходом заболевания.

При ХП в патологический процесс вовлекаются все структуры ПЖ — ацинусы, островковый аппарат, протоковая система, сосуды, нервный аппарат, интерстициальная ткань.

Макроскопически ПЖ чаще увеличена в размерах, плотная; фиброзная капсула склерозирована, местами под капсулой можно видеть старые фокусы жировых некрозов ярко-желтого цвета (рис. 1.3., 1.4). На разрезе: паренхима с обильными разрастаниями фиброзной ткани светло-серого цвета, подчеркнутым дольчатым рисунком. При вскрытии главного панкреатического протока, а также протоков первого порядка обращает на себя внимание неравномерное сужение и расширение их просветов, что соот-

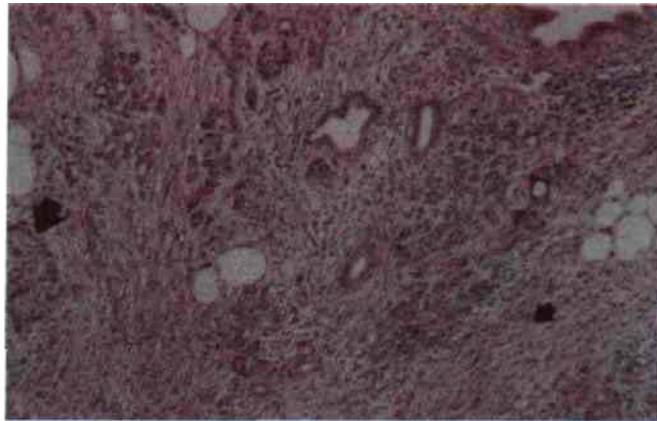


Рис. 1.2. Хронический панкреатит. Разрушение ацинусов ткани с замещением фиброзной тканью (маленькая стрелка), островки Лангерганса остаются неповрежденными (большая стрелка).



Рис. 1.3. Фокусы жирового некроза ПЖ; макропрепарат [7].

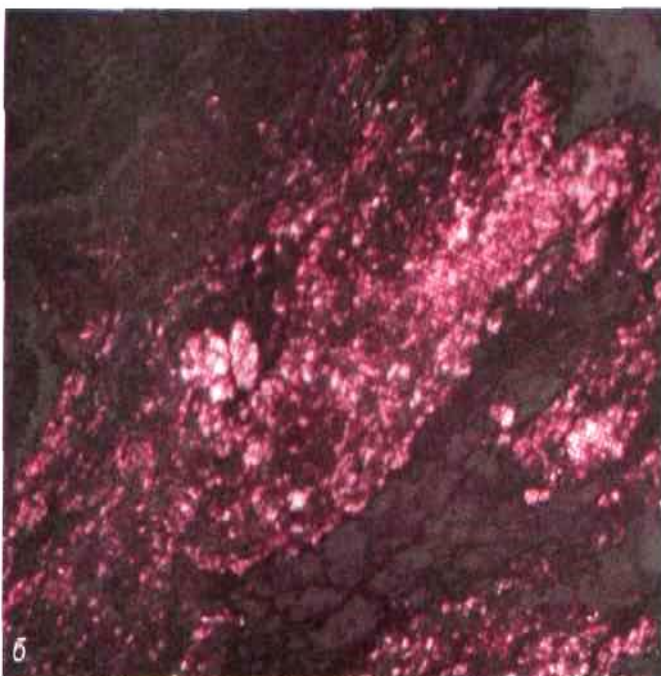
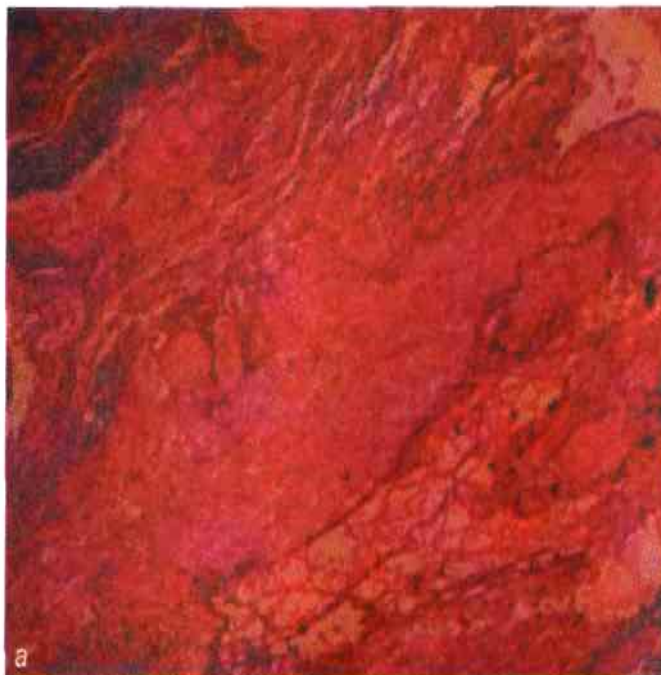


Рис. 1.4 а, б. Жировой некроз; микропрепарат [7].

По прошествии нескольких лет от момента манифестации клинической симптоматики ПЖ бывает как увеличена в размерах, так и значительно уменьшена с выраженным склерозом капсулы и спаечным процессом на поверхности. Паренхима железы режется с трудом, в части случаев имеются отложения извести как в просвете протоков в виде формирования камней с зернистой поверхностью белесовато-желтого цвета (рис. 1.7), так и свободно лежащей среди разрастаний фиброзной ткани в местах бывшего некроза паренхимы. Обызвествление ткани ПЖ сочетается с рубцовой деформацией железы. Количество экзокринной паренхимы значительно

ветствует области патологического процесса [7, 9].

Различают следующие разновидности расширения протоков [10]:

- глобальная дилатация;
- эктазия в области головки;
- биполярная эктазия;
- корпокаудальная эктазия;
- псевдокистозные изменения.

Поверхность железы может быть неровной за счет наличия в толще органа или в, подкапсульных отделах псевдокист (рис. 1.5), имеющих разное содержимое в зависимости от давности их образования. Содержимое относительно «свежих» кист представлено некротизированной тканью железы с примесью крови, богато протеолитическими ферментами; эпителиальная выстилка отсутствует. При нагноении содержимое кист мутное, серовато-зеленого цвета, иногда зловонное (рис. 1.6). Встречаются и мелкие ретенционные кисты протоков, выполненные прозрачным содержимым, которые образуются дистальнее места сужения протоков. В ряде случаев отмечается развитие пристеночного или обтурирующего тромбоза селезеночной артерии и вены.

уменьшено, иногда она полностью отсутствует [9].

Основными гистологическими признаками являются прогрессирующая атрофия железистой ткани, распространение фиброза и замещение соединительной тканью клеточных элементов паренхимы поджелудочной железы. Существует мнение, что при различных этиологических вариантах ХП процесс начинается преимущественно в протоках ПЖ, фиброзная



Рис. 1.5. Псевдокиста ПЖ; макропрепарат [7].

трансформация дебютирует именно с этой структурной части органа [1]. В то же время рядом авторов подчеркивается значимость прогрессирующей атрофии и фиброзных изменений именно железистых элементов ПЖ [12,13].

Склеротические изменения ведут к нарушению проходимости протоков, внутрипротоковой гипертензии, прогрессирующим некрозам ацинарной ткани и образованию кист. Необходимо отметить, что кистозные изменения ткани ПЖ рассматриваются как конечный результат перенесенного острого панкреатита, а не как обязательный атрибут хронического [4].

При гистологическом исследовании отмечают, что экзокринная паренхима представлена дольками неодинаковой величины, имеется много сформированных ложных долек за счет диффузного разрастания соединительной ткани между предсуществующими дольками и в толще их (рис. 1.8).

В толще долек неравномерно разбросаны свежие некрозы ацинусов и их групп с сегментоядерной лейкоцитарной инфильтрацией, иногда фокусы нагноения (гнойный панкреатит) (рис. 1.9), а также организующиеся фокусы некроза паренхимы, представленные разрастаниями нежно-волокнистой соединительной ткани. Просветы некоторых ацинусов и мелких протоков содержат клеточный детрит, местами с примесью сегментоядерных лейкоцитов. На фоне нормальных долек с неизмененными ацинусами, клетки которых богаты зимогенами, отчетливо видны дольки и их фрагменты, где клетки ацинусов дискompлексированы, лишены зимогенов. Цитоплазма таких клеток вакуолизирована, богата липидами; в некоторых клетках гранулы зимогена располагаются в базальных отделах, в отличие от апикальных в норме.

Строма органа представлена разрастаниями широких пластов соединительной ткани разной степени зрелости, местами молодой, отечной, расположенной в зонах некроза паренхимы, местами грубоволокнистой, инфильтрированной лимфоцитами, гистиоцитами, плазмócитами и сегментоядерными лейкоцитами. Воспалительная инфильтрация распространяется и внутрь долек. Встречаются свежие и старые очаги жировых некрозов.



Рис. 1.6 а, б. Киста ПЖ; макропрепарат [7].

В теле ПЖ видны кисты округлой формы с геморрагическим содержимым.

Протоки всех калибров эктазированы в разной степени, содержат или жидкий эозинофильный секрет, или гноевидный. Стенки протоков с явлениями острого и хронического воспаления, очаговыми разрастаниями грануляционной ткани; эпителий уплощен, на отдельных участках изъязвлен [7, 9].

В паренхиме имеются отложения гемосидерина (рис. 1.10), свидетельствующие о прошлых кровоизлияниях. Венозные сосуды расширены, полнокровны. Наличие микроциркуляторных изменений типа микроангиопатий, дезорганизации базальных мембран капилляров, снижение транскапиллярного обмена позволяют считать сосудистый компонент одним из основных патогенетических факторов [6, 7].

При электронно-микроскопическом исследовании выявляются исчезновение микроворсинок в апикальных отделах протокового эпителия, десквамация эпителия в просвет протоков и гиперплазия с появлением многослойных структур [3]. Наряду с этим была отмечена перестройка протокового эпителия за счет появления очень высоких клеток цилиндрического эпителия с выраженной продукцией нейтральных мукополисахаридов.

Описана непроходимость панкреатических протоков, обусловленная метаплазией эпителия [8]. При этом возникает постепенная дегенерация ацинусов и замещение их соединительной тканью. В поздних стадиях заболевания процесс становится настолько выраженным, что нормальная ткань представлена островками, заключенными в каркас из грубой соединительной ткани. Наличие пролиферативных процессов в малых протоках и трудноразличимые микроскопически нормальные структуры ПЖ вызывают подозрение на наличие опухолевого процесса. Это в большей степени отно-

снтся к так называемой псевдотуморозной форме хронического панкреатита. Е. Б. Медвецкий и Т. А. Кадошук при электронно-микроскопическом исследовании ПЖ при хроническом псевдотуморозном панкреатите и раке ПЖ отметили полное отсутствие количественных различий между компартаментами клеток протокового эпителия и злокачественными клетками. Это указывает на то, что бластоматозные клетки при л.пнейшей дифференцировке используют структурно-функциональный интеграл протокового, а не ацинарного эпителия.

К. Richter (1981) при электронно-микроскопическом исследовании ацинозных клеток при экспериментальном панкреатите обнаружил, что при деструкции базальных мембран в ацинусах происходит тотальная или субтотальная гибель отдельных клеток, а при сохранении базальных

мембран ацинарных клеток — метаплазия ацинарного эпителия, который по своему морфологическому состоянию становится промежуточным между ацинарной клеткой и протоковым эпителием. При этом получают так называемые ацинодуктулярные структуры, которые при световой микроскопии имеют вид первичных выводных протоков (цит. по [9]).

Нервные стволы, проходящие в прослойках соединительной ткани, гипертрофируются, около них иногда обнаруживают воспалительные инфильтраты, нервные ганглии дистрофически изменены. Возможно, подобные изменения интрамуральной нервной системы могут объяснить постоянный характер болей.

При кальцифицирующих панкреатитах строма представлена мощными

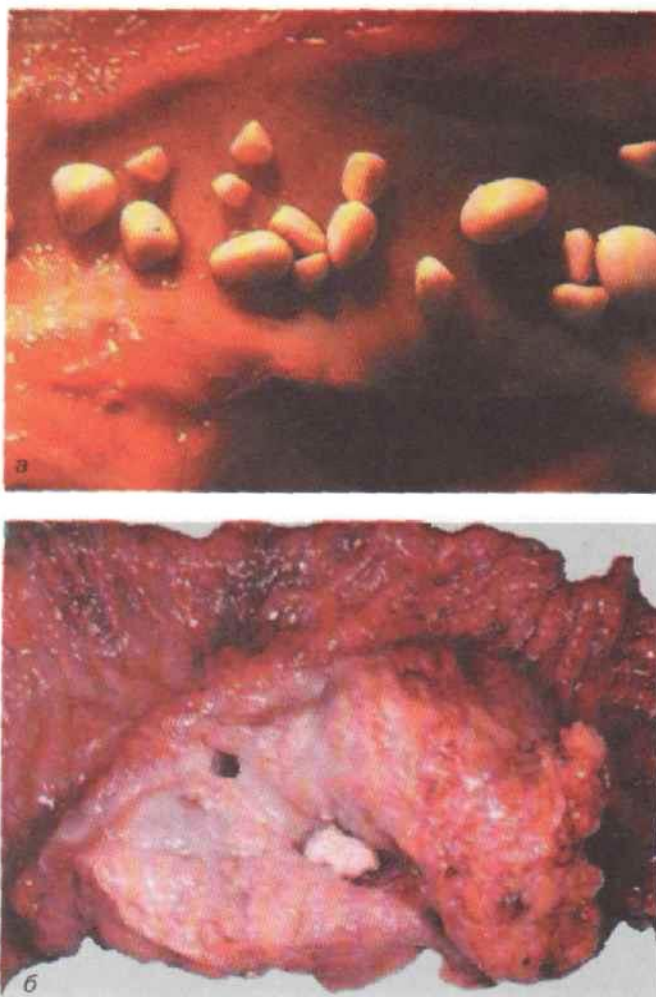


Рис. 1.7а; б. Панкреатолитиаз; макропрепарат [7].

а. Вирсунголитиаз (ув. $\times 10$) — множественные разнокалиберные конкременты в вирсунговом протоке; б. Вирсунголитиаз — единственный крупный конкремент блокирует терминальный отдел ГПП.

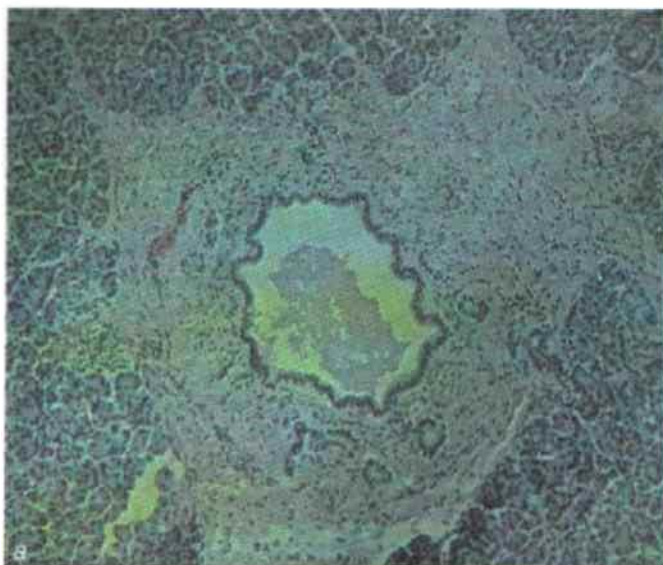


Рис. 1.8 а; б. Фиброз ПЖ; микропрепарат [7].

разрастаниями соединительной ткани с умеренным хроническим воспалением, иногда воспалительная инфильтрация может полностью отсутствовать. Отмечается выраженная перестройка сосудов, как артериальных, так и венозных, в виде перекалибровки их просвета за счет разрастания и склероза внутренней оболочки. Гипертрофия нервных стволов увеличивается, дистрофические изменения нервных ганглиев нарастают, количество нервных клеток в них уменьшается.

Еще большей перестройке подвергается протоковая система железы. Пальцевидные и «клапанные» выбухания фиброзной ткани стенок протоков почти полностью перекрывают их просвет, что приводит к нарушению оттока секрета. Повышенная десквамация протокового эпителия приводит к увеличению содержания незимогенного белка, его коагуляции и способствует образованию микролитов.

Существует мнение, что морфологические изменения при ХП алкогольной и билиарной этиологии имеют дифференциально значимые особенности [6]. Так, морфогенез алкогольного ХП состоит в нарушении белкового и энергетического обмена ацинарной клетки, снижении синтеза и накоплении секреторных гранул, деформации ацинусов за счет метаплазии ацинарных клеток в протоковые, эпителиально трубчатой деформации ацинусов с атрофией и гибелью этих структур. Характерны прогрессирующая атрофия ацинарной ткани с выраженным фиброзом органа, протоковая пролиферация с перидуктальным склерозом и нарушением дренажной функции, скопление густого секрета в кистозно расширенных протоках. Морфогенез билиарного ХП состоит в преимущественно липидно-жировой дистрофии ацинарных клеток при сохранении способности к синтезу фер-

ментов в протоковую систему с застоем секрета и кистозным расширением centroacinарных протоков. Характерны повышенное содержание гранул зимогена в ацинарных клетках с последующим снижением синтеза панкреатических ферментов, атрофия ацинарных клеток с протоковой метаплазией и их гибелью, заместительный склероз и липоматоз с незначительным перидуктальным склерозом крупных выводных протоков.

С течением времени количество островков в большинстве случаев уменьшается, что проявляется клинической картиной эндокринной недостаточности; размеры клеток сохранившихся островков и их ядер при этом увеличиваются, что следует расценивать как проявление компенсаторной гипертрофии [9].

По данным Ю. А. Нестеренко и соавт. [6] при атрофии ацинарной паренхимы эндокринная ткань ПЖ не только не подвергалась атрофическому изменению, а отмечалась гиперплазия островкового аппарата с обычным клеточным составом. В таких островках среди эндокринных клеток встречались ацинарные клетки с отсутствием четких мембран и секреторными гранулами, свойственными как эндокринным, так и экзокринным клеткам. В отдельных атрофичных дольках попадались крупные островки эндокринной ткани, иногда превышающие по размерам оставшиеся участки экзокринной ткани; в островках Лангерганса отмечалась неоднородность клеточного состава. В структуре отдельных островков частично или полностью преобладали крупные клетки со светлой цитоплазмой и пикнотичным ядром. По мнению авторов, такое разнообразие в строении эндокринных клеток островков указывает на то, что у больных

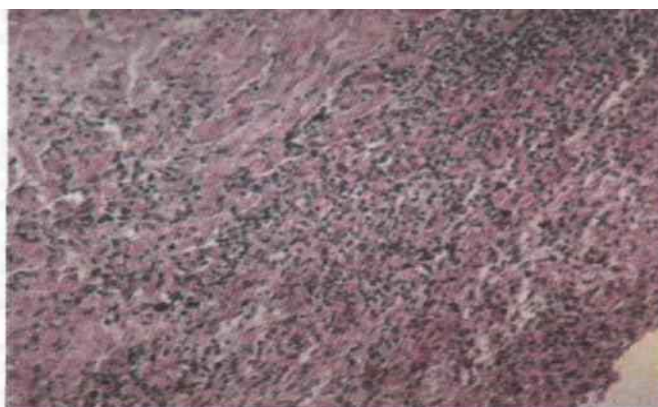


Рис. 1.9. Гнойный панкреатит; микропрепарат [7].



Рис. 1.10. Отложения гемосидерина в ПЖ (геморрагический панкреонекроз); макропрепарат [7].

ХП преобладают не только процессы гиперплазии эндокринной ткани, но и изменяется их функциональная активность с гиперпродукцией различных гормонов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко С. Ф. Диагностика и хирургическое лечение хронического билиарного панкреатита: Дис. ... д-ра. мед. наук — СПб., 1998.— 328 с.
2. Губергриц Н. Б., Христин Т. П. Клиническая панкреатология — Донецк: ООО «Лебедь», 2000.—416 с.
3. Мажута П. М., Миннебаев М. М., Ерзин М. А. Роль лимфатической системы в патологии поджелудочной железы // Клин.мед.— 1972.— № 6.— С.6—18.
4. Мараховский Ю. Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе. Современная классификация. Успехи в диагностике и лечении // Русск. мед. журн.— 1996.-Т.4, № 3.- С.156-160.
5. Медвецкий Е. Б., Кадоцук Т. А. Функция и морфология поджелудочной железы при остром ее воспалении // Здравоохр. Белоруссии.— 1980.— № 8.— С.48—50.
6. Нестеренко Ю. А., Глабай В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит: Монография.— М.: Издатель Мокеев, 2000,— 182 с.
7. Панфилов С. А., Панфилова Е. В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии,— М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.— 215 с.
8. Пигаревский В. Е. Исследование эпителия поджелудочной железы (к проблеме метаплазии эпителиев): Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1950.— 16 с.
9. Саркисов Д. С, Саввина Т. В. Патологическая анатомия хронического панкреатита.— В кн.: Хронический панкреатит / Под ред. М. И. Кузина, М. В. Данилова, Д. Ф. Благовидова.— М.: Медицина, 1985.— С. 29—46.
10. Czernobilsky B., Mikat K. The diagnostic significance of interstitial pancreatitis found at autopsy // Am. J. Clin. Pathol.— 1964.- Vol. 41,- P. 35.
11. Leger L., Claret Y., Louvel A. Le canal de Wirsung dans les pancreatites chroniques chirurgicales: etude radiologique et anatomique // Nouv. Presse Med.—1978.—Vol. 7.— P. 3115—3118.
12. Mallet-Guy P., Michoulier J. Les pancreatites chroniques recidivantes parenchymateuses primitives // Helv. Chir. Acta,— 1973.- Vol. 30.— P. 268-271.
13. Puig-Divi V., Molero X., Vaquero E. et al. Ethanol feeding aggravates morphological and biochemical parameters in experimental chronic pancreatitis // Digestion.— 1999.—Vol. 60, № 2.- P. 166-174.
14. Van Dyke J. A., Stanley R. J., Berland L. L. Pancreatic imaging // Ann. Intern. Med.— 1996.-Vol. 102.-P. 212-217.

Этиология и патогенез хронического панкреатита

2.1. Острый и хронический панкреатит. Единство патологических процессов

Хронический панкреатит — заболевание полиэтиологическое и полипатогенетическое. К числу этиологических факторов ХП можно отнести различные поражения органов, анатомически и физиологически связанных с поджелудочной железой (билиарный тракт, желудок и двенадцатиперстная кишка, чревный ствол и его ветви, питающие ПЖ), алкоголизм и нарушения питания, воздействие различных медикаментов и химических факторов, ведущих к повреждению ПЖ [45].

Клинические наблюдения показали, что большинство этиологических факторов возникновения ХП соответствуют таковым при остром панкреатите. Существуют данные, что острый панкреатит в 10 % случаев трансформируется в хронический [51, 76], причем в возникновении ХП большое значение имеют случаи нераспознанного острого панкреатита, которые не диагностируются в 60 % случаев [12], что в целом значительно увеличивает 10 % квоту трансформации. Высказывается и другое мнение — острый панкреатит переходит в хронический, но только в результате присоединяющихся осложнений (псевдокисты, абсцессы, флегмоны) [76].

В то же время Р. А. Banks и Н. Spiro считают, что острый панкреатит может сопровождаться полной деструкцией ПЖ, но почти никогда не ведет к развитию прогрессирующего ХП [101, 450].

Тем не менее переход острого панкреатита в хроническую форму подтверждается современными методами исследования, согласно которым через год после перенесенного острого панкреатита различные изменения со стороны ПЖ выявляются в 86,7 % случаев [12].

Аналогичные результаты получены другими исследователями, которые у 85,6 % больных с клинической картиной острого панкреатита выявили значительное повышение эхогенности ПЖ, свидетельствующее о наличии в ПЖ соединительной ткани [55]. Эти результаты клинических наблюдений позволяют сделать заключение, что в 20—30 % случаев ХП развивается вследствие перенесенного ранее острого панкреатита.

К сожалению, в настоящее время отсутствуют общедоступные методы контроля непрерывности воспалительного процесса в ПЖ, с чем и связаны периодически возникающие сомнения в единстве острого и хронического панкреатитов.

Зависимость между эпизодом ОП и развитием ХП в течение нескольких последних десятилетий являлась предметом ряда исследований, в которых осуществлены попытки выделения возможных патогенетических механизмов такой взаимосвязи.

Потенциальная возможность трансформации ОП в ХП впервые была

сформулирована еще в 1946 г. М. W. Comfort и соавт. [158] в виде модернизированной впоследствии «теории соотношения некроза и фиброза», некоторые подробности которой мы рассмотрим в главе 3 монографии. Патологический механизм в этом случае реализуется посредством повторных эпизодов ОП, которые могут привести к ХП. Так, образующиеся при ОП воспалительные медиаторы вызывают некроз ткани ПЖ, а подключающиеся со временем иммунные механизмы, нарушения в системе ПОЛ потенцируют персистирование процесса, т. е. хронизацию, что в конечном итоге приводит к развитию фиброза в ПЖ.

Научное обоснование этой теории отражается, прежде всего, в морфологических исследованиях, проведенных Klorpel. Автор считает, что ОП, характеризующийся перипанкреатическим некрозом, не является причиной развития ХП, в то время как интрапанкреатический некроз может приводить к перилобулярному фиброзу с интралобулярными протоковыми изменениями, заканчивающимися стенозом протоков и развитием классической картины ХП [298, 299]. Стеноз приводит к затруднению оттока панкреатического секрета с осаждением белка и последующей кальцификацией.

Другая гипотеза рассматривает исходную атаку ОП как следствие ситуационного чрезмерного употребления алкоголя у больного с латентно (суб-клинически) протекающим ХП; фактически данный эпизод может быть первичным проявлением ХП [461].

Подробно обсуждается и роль ОП в развитии деформации панкреатических протоков. Принимая во внимание, что полное восстановление структуры и целостности ПЖ — основной признак отечного ОП [104], не оставляющего в ПЖ морфологических изменений, некротический ОП может приводить к образованию рубцов, вызывающих стриктуры ГПП, на фоне которых со временем развивается ХП. Этот механизм может реализоваться при формировании псевдокист, часто возникающих в головке ПЖ [462], при разрыве вирсунгова протока на фоне ОП [478].

Если зона стеноза главного протока локализуется в головке ПЖ, то, конечно же, дистальнее обструкции разовьется протоковая гипертензия, вовлекая практически всю железу в патологический процесс. Если стеноз сформировался в зоне тела ПЖ, то по указанному механизму обструкция разовьется только в теле и хвосте ПЖ, в то время как паренхима ПЖ проксимальнее обструкции будет характеризоваться нормальной морфологической картиной. Исходя из этого, Н. Sarles и соавт. полагают, что единственный механизм, при котором ОП может прогрессировать к ХП, — это «путь» через образование фиброзно-рубцовых стенозов протоков, возникающих после перенесенного ОП [431].

Нередки случаи, когда обструкция, возникшая в исходе ОП, не была своевременно диагностирована. Впоследствии, как показывают результаты ЭРХПГ у таких больных, регистрировались морфологические изменения, прогрессирующие от гомогенного расширения протока выше стеноза к развитию конкрементов вирсунгова протока и его иррегулярности [139]. По истечении нескольких лет у таких больных формировались изменения, которые едва можно было отличить от ХП необструктивного происхождения. Нет сомнения, что алкоголь имеет существенное влияние на этот процесс. Так, в экспериментах на собаках употребление алкоголя на фоне обструкции вирсунгова протока усугубляло течение ХП [462].

Конечно, возможны и другие патогенетические механизмы. Например, при экспериментальных исследованиях у крыс была выявлена определенная роль ишемии, вызванной микрососудистой гиперперфузией при ОП,

приводящая впоследствии к развитию типичных для ХП морфологических изменений [219].

Описывая панкреатит как хронический рецидивирующий процесс, включающий в себя эпизоды остро развивающегося отека или некроза ПЖ, на фоне которых происходит развитие склероза ткани железы, следует поставить вопрос, имеются ли такие формы панкреатита, при которых острая фаза заболевания отсутствует.

В большей части случаев панкреатит приобретает рецидивирующий характер с повторными острыми приступами. У ряда больных между первым приступом острого панкреатита и возникновением клинических проявлений хронического происходит значительный промежуток времени — от 1 года до 20 лет. Отсутствие в анамнезе больных ХП указаний на острые приступы не является абсолютным доказательством того, что их не было; примерно у 60 % больных симптомы острого панкреатита маскируются клинической картиной заболеваний билиарного тракта, либо его принимают за другое заболевание, вследствие чего устанавливают диагноз первичного хронического панкреатита [37].

Длительное время существовало мнение, что могут встречаться случаи острого панкреатита, которые не имеют исхода в фиброз ПЖ, а также формы хронических панкреатопатий, не сопровождающихся острыми приступами, а имеющих в основе постепенно нарастающий склероз ткани железы, обычно обусловленный первично-метаболическими нарушениями. Так, при неспецифическом язвенном колите, гемохроматозе, хронической почечной недостаточности и других заболеваниях возникают выраженные склеротические изменения в ткани ПЖ при отсутствии существенных клинических проявлений панкреатита; в соответствии с этим взглядом данные формы заболевания не являются истинным ХП [263]. В настоящее время вряд ли можно согласиться с такой точкой зрения, поскольку вне зависимости от этиологического фактора имеются общие звенья патогенеза заболевания, характеризующиеся схожими морфологическими изменениями в ткани ПЖ, отсутствие же типичных клинических проявлений не является значимым фактом, поскольку в последние годы все чаще наблюдается малоспецифичная клиническая картина ХП [43, 49, 53, 103], а латентные формы заболевания выделены в последних классификациях отдельно [24, 77].

В последнее время многие исследователи считают, что ОП и ХП — это фазы одной болезни [13, 78, 120]. Действительно, часто больные ОП указывают на предшествующие периодические боли в животе в течение ряда лет. И напротив, многие больные ХП связывают начало заболевания с четким приступом абдоминальной боли, косвенно свидетельствуя о том, что панкреатит — это единый воспалительно-дегенеративный процесс [1, 37, 54, 73, 128]. Подтверждением этого мнения является тот факт, что часто ОП и ХП в своем течении могут иметь такие осложнения, как кисты [ПО, 226] и свищи ПЖ [16], развитие которых невозможно без разрушения паренхимы и протоков органа [28].

Наиболее ярко взаимосвязь острого и хронического панкреатитов отражена в недавних исследованиях G. Talamini и соавт. Авторами было показано, что массивное острое повреждение ПЖ нередко происходит на фоне уже длительно текущего ХП, приобретая формы тяжелого ОП. Так, в 18 % случаев наблюдается эпизод тяжелого ОП у больных с длительным анамнезом ХП. У 9 % пациентов панкреатит манифестировал тяжелой атакой ОП, однако при первичном обследовании были выявлены типичные для ХП признаки (кальцификация паренхимы, протоковый калькулез, зоны фиброза паренхимы ПЖ и др.). Значительно меньшее число больных

(8,2 %) отмечали атаку тяжелого ОП, после которой в течение нескольких лет развилась типичная клиническая картина ХП [460].

С учетом приведенных данных можно заключить, что ассоциативная взаимосвязь между ОП и ХП существует, безусловно, хотя патофизиологические механизмы перехода ОП в ХП могут быть различными [47].

2.2. Основные этиологические формы панкреатитов

В этом разделе мы рассмотрим наиболее часто встречающиеся этиологические причины развития ХП: алкоголизм, патологию желчевыводящих путей и двенадцатиперстной кишки, наследственные факторы, лекарственные поражения ПЖ, а также идиопатический ХП.

2.2.1. Алкогольный панкреатит и курение

Один из первых случаев алкогольного панкреатита был описан в 1788 г. Sawley, который наблюдал молодого «беспечно живущего» мужчину, погибшего от истощения и сахарного диабета. На вскрытии в поджелудочной железе были выявлены многочисленные камни (цит. по [43]).

В настоящее время алкоголизм среди множества причин хронического панкреатита, по данным и зарубежных [190, 258, 277, 519], и отечественных [1, 37, 59] исследователей, составляет 40—80 % случаев. На сегодняшний день установлено, что злоупотребление алкоголем служит основной причиной развития ХП в индустриально развитых странах [258, 519]. Наблюдается линейная зависимость между потреблением алкоголя и логарифмическим риском развития ХП [182, 190]. Отмечена прямая корреляция между заболеваемостью панкреатитом и потреблением алкоголя мужчинами в возрасте 20—39 лет [50].

Однозначного мнения о том, какая доза этанола способствует развитию заболевания, в настоящее время нет. Разные авторы указывают, что ХП развивается при употреблении этанола в количестве от 20 до 100 г в сутки в течение от 2 до 20 лет [190, 258, 277, 459]. В развитых странах длительный прием (6—18 лет) этанола в дозе более 150 мг/сут отмечают 60—70 % больных ХП [43]. В то же время установлено, что употребление алкоголя на протяжении 8—12 лет даже в дозе 80—120 мл в сутки приводит к развитию изменений в ПЖ, чаще всего кальцинозу и накоплению жира в ацинарных клетках [20].

Сообщается, что риск развития ХП для непьющих более низок, чем риск для людей, употребляющих даже малые количества этанола (до 20 г в сутки). На основании полученных данных авторами был сделан вывод, что не существует никакого статистического порога для токсичности алкоголя, а ведущее значение имеют факт ежедневного употребления алкоголя и общая продолжительность его употребления [191].

Считается, что существуют т. н. «безопасные» дозы алкоголя для ПЖ. А. И. Хазанов приводит данные, что 210 мл чистого этанола в неделю является такой безопасной в отношении развития ХП дозой. Имеются данные, что опасными и очень опасными дозами являются соответственно 80—160 и более 160 мл чистого этанола в сутки [72]. Некоторые панкреатологи считают, что токсическая доза для ПЖ в 2 раза больше, чем для печени; панкреотоксическая доза этанола для женщин в 2 раза меньше, чем для мужчин [42].

Существует мнение, что развитие ХП у части пациентов, принимающих алкоголь в дозе менее 50 г/сут в течение 2 лет, позволяет предполагать наличие других этиологических факторов (курение, очень низкое или высокое потребление жира и белка с пищей) в патогенезе заболевания [43]. В то же время существует мнение, что недоедание, а также тип алкогольного напитка не оказывают существенного влияния на заболеваемость ХП [429].

Так, исследования Т. Kondo и соавт. [301] показали, что помимо алкогольного воздействия для развития панкреатита необходимо сочетанное воздействие различных факторов, включающих анатомические особенности ПЖ, особенности кровоснабжения и иннервации, строения протоковой системы железы, а также особенности питания.

Эта концепция в последние годы была серьезно оспорена [434]. По результатам исследований, проведенных в Японии, риск возникновения ХП был выше у лиц, употребляющих низкоалкогольные напитки [356].

Интересны экспериментальные данные Н. Sarles и соавт. (1971), показавших более высокую частоту возникновения ХП у крыс при длительном введении в рацион питания высокого содержания белка и алкоголя [428]. В отдельных исследованиях Н. Tsukamoto и соавт. (1988) было показано, что у крыс на фоне уменьшения доли жиров в пище хроническая алкогольная интоксикация приводила к значительно менее выраженным изменениям в ПЖ. Достоверно более выраженные морфологические изменения были отмечены в группе животных, получавших, помимо стандартных доз алкоголя, корм с высоким содержанием жиров [482].

Большая вариабельность данных о дозах и сроках употребления алкоголя, приводящих к развитию ХП, позволила предположить, что существует генетическая предрасположенность к ХП [247]. Нельзя игнорировать и тот факт, что, в отличие от лиц европеоидной расы, представители негроидной расы госпитализируются по поводу обострения хронического алкогольного панкреатита в 2—3 раза чаще, чем по поводу алкогольного цирроза печени [328].

Интерес представляет географическое распространение алкогольного панкреатита. Чаще всего этот вид панкреатита встречается во Франции, Италии, Швейцарии и значительно реже в Германии, Дании, Швеции, Чехии, Словакии и Аргентине. Промежуточное положение занимает Великобритания. В последние годы отмечается рост заболеваемости алкогольным панкреатитом в Японии [59, 356], несмотря на относительно низкие показатели потребления этанола в обществе.

Алкогольный панкреатит встречается чаще у мужчин в возрасте 35—45 лет. Частота выявления ХП при аутопсии интенсивно пьющих людей достигает 45—50 %. Более чем у 50 % лиц, страдающих алкоголизмом, наблюдаются нарушения экзокринной функции ПЖ [153]. Существуют данные, что при сочетании алкогольного поражения печени и рапсгсас внешнесекреторная недостаточность последней выражена в большей степени, чем при изолированном алкогольном хроническом панкреатите [15].

Механизм возникновения хронического панкреатита на фоне приема алкоголя не до конца изучен. Считается, что в патогенезе алкогольного панкреатита участвуют несколько механизмов [13]:

1. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди, в результате чего возникает внутрипротоковая гипертензия и стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов [74]. Последние активируются под действием лизосомальных гидролаз, «запуская» аутолиз ткани ПЖ. Так, в исследованиях R. Laugier и соавт. (1998) у больных алкогольным ХП орошение области большого дуоденального сосочка раствором этанола приводило к значительно-

му повышению базального давления в протоке ПЖ, что затрудняло отток панкреатического секрета [313].

2. Было установлено, что под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, в котором содержится избыточное количество белка и имеется низкая концентрация бикарбонатов [80]. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые затем кальцифицируются и обтурируют панкреатические протоки [419]. В состав пробок входят различные белки: пищеварительные ферменты, гликопротеины, кислые мукополисахариды. Также литостатин (специфический «белок панкреатических камней» — pancreatic stone protein, PSP). Преципитация карбоната кальция в пробках приводит к образованию внутрипротоковых кальцинатов (подробно патогенез кальцификации изложен ниже).

3. Этанол нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, вызывая повышение их проницаемости для ферментов.

4. Этанол угнетает биоэнергетические процессы в клетках, уменьшая их устойчивость к повреждающим влияниям и ускоряя некротический процесс.

5. 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 [80].

6. Этанол способствует фиброзу мелких сосудов с нарушением микроциркуляции.

В опытах *in vitro* показано, что алкоголь, по-видимому, за счет нарушения баланса между протеазами и их ингибиторами в соке ПЖ, стимулирует секрецию активированных ферментов. Предполагается, что в панкреатическом секрете у лиц, злоупотребляющих алкоголем, повышено отношение трипсиногена к ингибиторам трипсина, что предрасполагает к внутрипротоковой активации ферментов [74]. К настоящему моменту имеются только экспериментальные данные, доказывающие снижение активности ингибитора трипсина на фоне приема алкоголя у крыс [445].

При воспроизведении модели хронического алкогольного панкреатита на крысах было установлено, что алкоголь инициирует фиброзный процесс в ПЖ, сопровождающийся уменьшением доли ацинарной ткани, снижением массы органа, ростом уровня глюкозы крови [129, 484].

Необходимо отметить, что имеет значение не путь введения алкоголя в организм, а его концентрация в крови. Следует также учитывать, что желчь у больных ХП, страдающих алкоголизмом, обладает выраженным панкреотоксическим эффектом из-за повышенного содержания в ней свободных желчных кислот [67].

Показано возрастание риска развития хронического алкогольного панкреатита при наличии дополнительного фактора — курения. Более того, в этом случае панкреатит развивается в более раннем возрасте [49]. В последние годы стало известно, что ХП у курящих наблюдается в 2 раза чаще по сравнению с некурящими субъектами [459], и риск развития заболевания растет в зависимости от количества выкуриваемых сигарет [519]. Курение сигарет приводит к истощению запасов витаминов С и А, а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что обуславливает повреждение ткани железы свободными радикалами [361, 415, 485].

Так, в рамках National Health and Nutrition Examination Survey III

(NHANES III) при изучении уровня антиоксидантов у 7873 здоровых добровольцев в возрасте от 17 до 50 лет, было показано, что курильщики вне зависимости от пола имели достоверно ($p < 0,001$) более низкие сывороточные уровни витамина С, а- и р-каротина, в то время как снижение сывороточных уровней витамина Е и селена не было достоверным [502].

Нельзя не учитывать результаты исследования Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases (Япония), когда изучалась взаимосвязь потребления алкоголя и особенностей нутритивного статуса у больных хроническим алкогольным панкреатитом. В рамках этой программы с июля 1997 г. по декабрь 1998 г. был обследован 91 больной ХП (все мужчины) с недавно диагностированным ХП и 175 лиц контрольной группы. Результаты исследования показали, что потребление витамина Е имело отрицательную корреляционную связь с риском развития ХП ($p = 0,03$) [322].

По данным С. S. Liu и соавт., курильщики старше 45 лет имеют существенно более низкие плазменные уровни аскорбатов ($0,32 \pm 0,17$ мг/дл), чем некурящие ($0,53 \pm 0,14$ мг/дл) ($p = 0,036$) [324]. Результаты экспериментальных исследований К. Panda и соавт. показывают, что прием 100 мг аскорбиновой кислоты практически полностью предотвращает индуцированное сигаретным дымом окисление белка и таким образом защищает микросомы от последующей протеолитической дегградации [382]. Следует отметить, что комбинация антиоксидантов (витамины Е и С, липоевая кислота) более эффективна в плане профилактики у курильщиков, чем монотерапия витамином С [181].

При кросс-секционном исследовании связи между курением сигарет и состоянием в крови микронутриентов у пожилых людей, проживающих в Великобритании (National Diet and Nutrition Survey) было обследовано 1191 человек (619 мужчин и 572 женщины) старше 65 лет. Было показано, что курение сигарет обратно коррелировало с большинством индексов антиоксидантного статуса, включая уровень в плазме витамина С и каротинов [324].

Интересны результаты исследований А. J. Alberg и соавт., которые определили, что даже у пассивных курильщиков имеются более низкие сывороточные концентрации каротиноидов, альфа-каротина, ретинола, альфа- и гамма-токоферолов, криптоксантина, чем у лиц, проживающих в доме без курильщиков [85]. Аналогичные данные, свидетельствующие о низких плазменных концентрациях аскорбиновой кислоты у пассивных курильщиков, получены в исследовании, проведенном в Японии, и свидетельствуют о наличии оксидативного стресса при пассивном курении [97]. R. A. Jacob предлагает профилактический прием аскорбиновой кислоты в качестве антиоксиданта для минимизации вредных воздействия сигаретного дыма у пассивных курильщиков [276].

Экспериментальные данные, полученные в Центре генной инженерии и биотехнологий доктора В. С. Guha и на кафедре биохимии научно-исследовательского института Калькуттского университета (Индия), указывают, что сигаретный дым вызывает окислительное повреждение легких, сердца и печеночных микросоматических белков. Данный эффект почти полностью предотвращался аскорбиновой кислотой. Полная защита против данных эффектов происходила при употреблении 15 мг витамина С [381].

Известно, что антиоксидантная терапия уменьшает отрицательные эффекты на кровоток при курении, устраняя дисбаланс между прооксидантными и антиоксидантными системами. В исследованиях J. Zhang и соавт. был изучен эффект курения на микроциркуляцию у 24 практически здоровых пациентов. Было выявлено ухудшение микроциркуляции у 23 из 24 че-

ловек на 40—50 % через 1—5 мин. Выявленный отрицательный эффект практически исчезал после приема 2 г витамина С перед курением, а прием 1 г аскорбиновой кислоты не имел значимого положительного эффекта. На основании полученных данных авторы сделали вывод, что прием аскорбиновой кислоты предотвращает, а иногда и полностью нивелирует отрицательное влияние курения на микроциркуляцию [523]. Данные наблюдения в патогенезе ХП занимают одно ведущих мест [61, 71, 127].

Курение сигарет снижает панкреатическую секрецию бикарбонатов [132], что приводит к повышению вязкости панкреатического сока [151]. В этих условиях также возможна преципитация белка с закупоркой просвета протоков ПЖ белковыми пробками с развитием локальной панкреатической гипертензии по описанному выше механизму.

Существуют данные о снижении активности ингибитора трипсина у курильщиков [151], что повышает риск внутривнутрипротоковой активации ферментов. Имеются сообщения и о снижении уровня оц-антитрипсина в сыворотке крови курильщиков. Известен факт развития первичного ХП на фоне врожденного дефицита а-антитрипсина [344], однако нельзя исключить возможность развития ХП и при приобретенном дефиците оц-антитрипсина, что требует проведения дальнейших исследований.

2.2.2. *Билиарнозависимый панкреатит и заболевания гастродуоденальной зоны*

2.2.2.1. Заболевания желчевыводящих путей и гастродуоденальной зоны как причинный фактор развития хронического панкреатита

Среди причинных факторов ХП патология желчевыводящих путей имеет место в 35—56 % случаев. В Европе желчнокаменная болезнь является причиной развития от 30 до 50 % случаев ОП [163, 171, 333, 472]. Вовлечение ПЖ в патологический процесс при хроническом холецистите и желчнокаменной болезни зависит от давности заболевания и локализации конкрементов [20], встречается чаще у женщин [65]. Кроме того, причиной развития билиарнозависимого панкреатита являются врожденные аномалии желчевыводящих путей, кисты холедоха, патология фатерова сосочка двенадцатиперстной кишки [24, 45].

В основе этого этиологического варианта ХП лежит гипотеза «общего протока» (common channel), предложенная еще Е. Орие в 1901 г. [378]. После того как Е. Орие обнаружил камень в фатеровом сосочке у пациента, умершего от острого панкреатита, он предположил, что анатомическая близость мест впадения желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку в силу разнообразных причин может приводить к рефлюксу желчи в панкреатический проток, что приводит к повреждению ПЖ детергентами, содержащимися в желчи. Вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в ГПП с последующим разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы, активации пищеварительных ферментов, что в свою очередь ведет к развитию деструктивно-дегенеративных изменений в ПЖ.

Следует отметить, что обструкция большого дуоденального сосочка может быть как стойкой, так и преходящей. На первых этапах заболевания

Таблица 2.1

Характеристика камней, миграция которых вызывает приступы билиарного панкреатита

Размеры конкрементов (мм)	Возможности диагностики (%)	
	УЗИ	Дуоденальное зондирование
До 1	60—70	70—90
1—2	60—80	70—80
Более 2	90—92	65—75

это обусловлено микролитиазом, приводящим к папиллоспазму, причем дисфункциональные расстройства сфинктера Одди значительно чаще возникают у лиц, перенесших холецистэктомию [220]. Конечным итогом всех перечисленных состояний является развитие стеноза терминального отдела общего желчного протока, большого дуоденального сосочка, устья ГПП, что приводит к стойкой гипертензии в общем желчном и главном панкреатическом протоках [66, 161, 162, 220, 265].

Частые рецидивы билиарного панкреатита обычно возникают при миграции мелких и очень мелких камней (микролитов) (табл. 2.1) [73, 346]. Среди микролитов наиболее опасными являются камни размером до 4 мм [155]; наличие в желчном пузыре конкрементов менее 5 мм в диаметре увеличивает риск развития панкреатита в 4 раза [180]. В контексте обсуждаемой проблемы большое значение в развитии ХП придают билиарному сладжу, частота выявления которого у больных идиопатическим ХП, по данным разных авторов, достигает 33—75 % [100, 144, 300, 440]. Примечательно, что у больных панкреатитами алкогольной этиологии билиарный сладж выявляется значительно реже — в 8—15 % случаев [144].

В целом холедохолитиаз является одной из главных причин развития хронического билиарнозависимого панкреатита; по данным разных авторов, частота развития ХП на фоне холедохолитиаза колеблется в пределах 25—65,3 % [1, 26, 51]. Значительные колебания частоты ассоциации холедохолитиаза и билиарного ХП зачастую связаны с тем, что преходящие эпизоды обострения ХП расцениваются как проявления холедохолитиаза, а не как клиническая картина билиарнозависимого ХП [308]. Существует мнение, что не всякий холедохолитиаз приводит к развитию билиарнозависимого ХП, чаще это ампулярный литиаз и конкременты большого дуоденального сосочка [101]. Частота ампулярного литиаза составляет 20—25 %. Подавляющее количество камней в фатеровом сосочке имеют желчное происхождение, однако есть сообщения и о панкреатогенном литиазе с развитием панкреатита и желтухи [1].

Если давать оценку в целом, то женщины страдают холелитиазом в 2—6 раз чаще мужчин [4]. В последние годы в странах Европы и Северной Америки отмечена тенденция к уменьшению числа билиарных панкреатитов, что, по-видимому, связано с проведением более ранних операций при возникновении обострения хронического калькулезного холецистита и достаточно широко применением литолитической терапии [111, 489]. Однако любая операция, выполненная по поводу ЖКБ или ее последствий, связана с развитием в дальнейшем сложных патофизиологических процессов, приводящих к нарушению переваривания и всасывания пищи [63].

В последние годы появились указания, что для развития ХП необходимы патологические изменения самой желчи, которую М. И. Кузин и соавт.

назвали токсичной [37], а В. А. Тарасов и соавт. — «агрессивной» [68]. Именно проникновение в панкреатический проток такой желчи и является патологическим механизмом, поддерживающим воспалительный процесс в ПЖ, и основной причиной развития хронического билиарного панкреатита. Однако точные механизмы, активирующие ферменты в клетках ацину-сов при обструкции, до сих пор не известны [74]. Существует предположение [49], что при холелитиазе желчь содержит значительные количества продуктов перекисного окисления липидов, что и придает ей особые агрессивные свойства при рефлюксе в панкреатические протоки.

Одним из механизмов развития хронического билиарного панкреатита является лимфогенное поражение ПЖ, преимущественно головки; источником поражения является цепь увеличенных лимфатических узлов, идущих от воспаленного желчного пузыря к головке ПЖ [67].

Справедливости ради следует сказать, что не всеми исследователями принимается билиарная теория возникновения ХП [105]. Имеются данные, что без нарушения оттока желчь не вызывает развитие панкреатита [1]. Рядом авторов теория «общего канала» вообще оспаривается как таковая, поскольку в норме давление в системе панкреатических протоков выше, чем в желчевыводящих путях, что у лиц без патологии в данной области препятствует возникновению рефлюкса желчи в протоки ПЖ. Сам рефлюкс, возникающий в ходе ЭРХПГ, далеко не всегда вызывает обострение панкреатита. Одним из главных защитных механизмов является слизистая оболочка ГПП, резистентная при нормальном давлении к желчи и даже к ее смеси с панкреатическим секретом. В то же время было показано, что длительная инкубация желчи в смеси с панкреатическим секретом или культурой бактерий существенно изменяет состав желчи. Воздействие на желчь панкреатических ферментов, в частности фосфолипазы и бактериальных токсинов, освобождает ранее связанные лизолецитин, желчные кислоты, при этом желчь приобретает отчетливо повреждающее действие на защитный барьер протоков ПЖ. Было замечено, что указанным изменениям значительно легче подвергается желчь больных, страдающих желчнокаменной болезнью [37].

Некоторые западные исследователи не выделяют билиарный панкреатит в отдельную нозологическую форму и расценивают случаи панкреатита у больных холелитиазом без других этиологических факторов как идиопатический панкреатит. В то же время последние данные подтверждают значение билиарной патологии в возникновении ХП вследствие функциональных и органических изменений сфинктера Одди и ампулы фатерова сосочка [45].

При ХП, связанном с патологией большого дуоденального сосочка, нарушения оттока панкреатического секрета и восходящее инфицирование ПЖ с дальнейшим вовлечением в процесс протоковой системы, а затем и паренхимы последней, оказываются обусловлены поражением самого сосочка и при возможном отсутствии изменений со стороны желчи [52]. Патология большого дуоденального сосочка включает функциональные нарушения и органическую патологию сфинктера (папиллит, аденома фатерова сосочка, несостоятельность вследствие папиллосфинктеротомии, парафатеральный дивертикулез с дивертикулитом и др.). Ухудшают имеющиеся нарушения заболевания двенадцатиперстной кишки с явлениями дуоденостаза и замедлением эвакуации (синдром функциональной неязвенной диспепсии, язвенная болезнь, дуодениты, стенозирующие опухоли двенадцатиперстной и проксимального отдела тощей кишки, рубцово-язвенные сужения двенадцатиперстной кишки, сдавление дуоденального перехода

верхнебрыжеечными сосудами — артериомезентериальная непроходимость, лимфаденит в области связки Трейтца, синдром приводящей петли после резекции желудка и др.) [45].

Механизм развития ХП у больных с данной патологией общий — проникновение в протоки поджелудочной железы желчи либо кишечного содержимого с интрапанкреатической активацией ферментов.

Первое сообщение о стенозе большого дуоденального сосочка появилось в 1884 г., когда С. Landenbuch для извлечения вклиненного в фатеров сосочек камня был вынужден рассечь сосочек в связи с его рубцовым стенозом. «Склероретрактивный оддит» описали в 1926 году D. Del Valle и R. Dopovan как причину механической желтухи при отсутствии камней в желчном пузыре. По имени этих авторов первичный стенозирующий папиллит называют болезнью Дель-Вале-Донована [9]. Этиология первичного стеноза большого дуоденального сосочка до сих пор не ясна, а хронический билиарнозависимый панкреатит развивается при данной патологии в 34—48 % случаев, что приблизительно соответствует частоте встречаемости единой ампулы общего желчного и панкреатического протоков. Вторичный стеноз большого дуоденального сосочка появляется чаще всего после травматизации последнего при прохождении мелких конкрементов, а также вследствие патологических изменений двенадцатиперстной кишки или слизистой оболочки желчевыводящего протока [1].

Достаточно частой причиной, приводящей к развитию ХП, является дуоденопанкреатический рефлюкс, возникающий на фоне недостаточности сфинктера Одди, особенно при наличии дуоденостаза [1, 51]. Причиной атонии большого дуоденального сосочка является папиллит, чаще возникающий после прохождения конкрементов [37], или общая дисмоторика двенадцатиперстной кишки [34], которая может носить функциональный характер [23], либо возникать вторично на фоне органической патологии двенадцатиперстной кишки и соседних органов, как было сказано выше. Хроническая дуоденальная непроходимость функционального характера приводит к дискоординации сфинктерного аппарата большого дуоденального сосочка с его преходящей недостаточностью и рефлюксом дуоденального содержимого как в общий желчный проток, так и в ГПП. Замыкает порочный круг патогенеза ХП дуоденальная гипертензия, потенцирующая стаз в желчном и панкреатическом протоках.

Следует отметить, что в значительном числе случаев имеет место комбинация этиологических механизмов в развитии билиарнозависимого ХП; например, у больных желчнокаменной болезнью и холелитиазом с достаточно большой частотой выявляются опухоли БДС и периампулярной зоны [294], либо наличие язвенной болезни у больных желчнокаменной болезнью [45].

Существуют указания на развитие ХП вследствие хронической пенетрирующей язвы желудка или двенадцатиперстной кишки [3, 67]. В целом, считается, что язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки в 10,5—16,5 % случаев является непосредственной причиной развития ХП [33]. Патогенетическим фактором является отек фатерова сосочка (папиллит) с вторичным затруднением оттока панкреатического секрета. Существует мнение, что преходящие папиллиты, встречающиеся при дуоденитах и рецидивах язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, могут приводить в дальнейшем к дисфункциональным нарушениям сфинктера Одди, что способствует ухудшению оттока панкреатического секрета даже в период ремиссии язвенной болезни [13].

Вторым патогенетическим механизмом развития ХП у больных язвен-

ной болезнью двенадцатиперстной кишки является гиперацидность в желудке с чрезмерной стимуляцией ПЖ соляной кислотой посредством гиперпродукции секретина. Это приводит к секреторному напряжению ПЖ в условиях затруднения оттока, а следовательно, к внутрипротоковой гипертензии.

В развитии панкреатита при анацидных состояниях играют роль замедление пассажа кишечного содержимого, бактериальная контаминация тонкой кишки с избыточным бактериальным ростом и инвазией микроорганизмов в составе дуоденального рефлюктата в ГПП [45].

В последнее время появляется все больше публикаций, предполагающих участие *Helicobacter pylori* в развитии и прогрессировании ХП, о чем мы более подробно поговорим в следующем разделе монографии.

2.2.2.2. Панкреатиты и инфекция *Helicobacter pylori*

Начиная с первого описания инфекции *Helicobacter pylori* (НР) в слизистой оболочке желудка Уорреном и Маршаллом [500], значение данного открытия прогрессивно повышалось; в настоящее время НР признан ведущим этиопатогенетическим фактором развития хронического гастрита, язвенной болезни и рака желудка. В последние годы появляется все больше данных о связи НР с различными внежелудочными заболеваниями. Персистирующая НР-инфекция вызывает изменения физиологии верхних отделов ЖКТ. Влияние НР на физиологию экзокринной паренхимы ПЖ, а также на развитие и прогрессирование заболеваний ПЖ до сих пор исследованы недостаточно. Такая взаимосвязь теоретически возможна, поскольку имеются тесные анатомо-физиологические взаимосвязи между желудком, двенадцатиперстной кишкой и ПЖ, а влияние НР на физиологию желудка и двенадцатиперстной кишки общеизвестно [331].

Влияние НР на физиологию ПЖ. Поиск возможных механизмов, посредством которых НР-инфекция может влиять на физиологию ПЖ, был целью нескольких исследований. Афессивное воздействие НР на слизистую оболочку желудка обусловлено выделением целого ряда факторов (аммиак, липополисахариды) и активацией лейкоцитов с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов. Каждый из этих факторов может изменять физиологию ПЖ и влиять на прогрессирование различных заболеваний pancreas.

J. Jaworek и соавт. [279] изучали влияние интрадуоденального NH_4OH на плазменные уровни гастрина и секрецию ПЖ у собак с панкреатической фистулой. Кроме того, был оценен эффект NH_4OH на секреторную деятельность *in vitro* изолированных ацинусов, полученных из ПЖ крысы. Авторы определили, что интрадуоденальное введение NH_4OH существенно и дозозависимо увеличивает синтез белка в экзокринной паренхиме и вызывает повышение плазменных концентраций гастрина. Точно так же в изолированных панкреатических ацинусах при увеличении концентрации NH_4OH отмечена модуляция выделения амилазы. Авторы заключили, что, в то время как NH_4OH стимулирует базальную панкреатическую секрецию, вероятно посредством увеличенного выделения гастрина, ингибирование NH_4OH -стимулированной секреции, обусловлено, по крайней мере, частично, его прямым действием на панкреатические ацинусы, возможно, из-за их ощелачивания.

Y. Nori et al. [266] исследовали эффект вакуолизирующего токсина НР на секрецию ферментов в изолированных ацинусах крысы. Авторы выяви-

ли дозозависимое снижение секреции амилазы при введении вакуолизирующего токсина НР.

В двух исследованиях [266, 279] изучались эффекты изолированных компонентов бактерии, аммиака и вакуолизирующего токсина НР на ПЖ. Было выявлено стимулирующее влияние НР на панкреатическую секрецию. Известно, что НР ингибирует синтез и выброс желудочными D-клетками соматостатина [343, 374, 404], что сопровождается сокращением антральной плотности D-клеток с возвратом их числа к норме после эрадикации НР [404]. Следствием НР-индуцированного ингибирования синтеза и выделения соматостатина является увеличение плотности G-клеток и синтеза гастрина в антральном отделе желудка. Результат всех указанных гормональных изменений — увеличение желудочной кислотной секреции без изменения чувствительности париетальных клеток к гастрину [200, 285, 359, 390].

Известно, что экзокринная панкреатическая секреция ингибируется соматостатином [185, 251]. Паракринный эффект соматостатина в слизистой оболочке желудка, вряд ли, может влиять на панкреатическую секрецию. Однако, ацидификация двенадцатиперстной кишки может стимулировать панкреатическую секрецию посредством выделения секретина [249]. Кроме того, гастрин проявляет слабый ХК-подобный эффект на панкреатическую секрецию [447]. В недавнем исследовании [184], выполненном на группе из 19 здоровых добровольцев (11 НР-позитивных), было определено, что и НР-позитивные, и НР-негативные субъекты имели нормальную циклическую межпищеварительную панкреатическую секрецию, скоординированную с гастроинтестинальной моторикой. Межпищеварительное постпрандиальное выделение ПП и мотилина не соотносилось с наличием НР-инфекции, в то время как постпрандиальная и межпищеварительная секреция гастрина была выше у НР-позитивных больных. Межпищеварительная панкреатическая секреция амилазы, липазы и химотрипсина была достоверно выше у НР-позитивных лиц, в то время как постпрандиальная панкреатическая секреция ферментов имела лишь тенденцию к повышению.

Гипергастринемия с ХК-подобными эффектами и альтернативное закисление двенадцатиперстной кишки [249] посредством гиперсекреции секретина могли способствовать межпищеварительной панкреатической гиперсекреции, в то время как оба фактора играли менее важную физиологическую роль в постпрандиальной стимуляции ПЖ.

Исследование J. E. Domínguez-Munoz и P. Malfertheiner [184] также подтверждает предположение, что НР-инфекция у лиц с бессимптомным носительством связана с изменениями не только в физиологии желудочной секреции, но также и в секреции ПЖ, и что эта связь между ПЖ и НР теоретически может иметь патофизиологическое значение при заболеваниях *pancreas*.

Helicobacter pylori и ХП. Существуют различные гипотезы о взаимодействии между НР и ПЖ у больных ХП. Первая — возможная роль НР в патогенезе и прогрессировании ХП, по крайней мере его идиопатических форм; вторая — влияние НР-инфекции на экзокринную панкреатическую секрецию у больных ХП с нарушением последней; третья — влияние самого ХП на гастроинтестинальную физиологию и потенцирование колонизации НР слизистой оболочки желудка [331].

Предположительная роль НР в патогенезе ХП высказана после исследований, показавших повреждение НР печеночной ткани в экспериментальных моделях на животных [214]. Недавние данные от J. G. Fox и соавт.

[215] также демонстрируют присутствие одной из разновидностей рода *Helicobacter* в желчи и тканях желчного пузыря больных хроническим холециститом. Н. J. Monstein и соавт. идентифицировали НР в желчных камнях у больных хроническим калькулезным холециститом [350], который, как мы сообщали ранее, является одной из причин развития билиарнозависимого ХП. В недавнем отечественном исследовании НР был выявлен в конкрементах желчного пузыря у 18,8 % больных [57].

Приблизительно 10—30 % случаев панкреатитов могут быть определены как идиопатический ХП. Может ли данная бактериальная инфекция быть причиной по крайней мере части этих случаев, остается вопросом.

В одном из последних исследований, проведенном в Италии [178], было оценено наличие ДНК-последовательности НР при помощи полимеразной цепной реакции в панкреатическом соке 40 пациентов с алкогольным ХП, инфицированных НР. В то время как все биопсии из желудка были НР-позитивные, ни в одном из случаев не было выявлено ДНК-последовательности НР в панкреатическом секрете. Авторы заключили, что антибактериальная активность панкреатического сока препятствует колонизации НР в ПЖ. Это исследование, однако, не изучало ДНК-последовательности других разновидностей рода *Helicobacter* и не дало определенного ответа на вопрос относительно того, может ли *Helicobacter* играть роль в патогенезе ХП в целом.

Следует отметить, что G. Manes и соавт. у 40 больных ХП продемонстрировали отсутствие различий внешнесекреторной функции рапсгеас при всех морфологических стадиях болезни (по данным ЭРХПГ) между инфицированными и неинфицированными НР пациентами. Только тяжесть заболевания коррелировала с ухудшением функции рапсгеас у обследованных больных [332].

Интересны результаты исследований Л. А. Холоимовой и соавт., обследовавших 47 детей с хроническим дуоденитом и язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки, ассоциированными с НР. Авторами отмечается, что в 98 % случаев имели место ультразвуковые признаки ХП (неоднородность паренхимы, диффузное повышение эхогенности ПЖ, нечеткость и неровность контуров железы), а в 91 % случаев имелись признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ (по данным микроскопии кала). При этом выраженность выявленных изменений морфологии и функции ПЖ не коррелировала со степенью воспалительных изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [75].

По результатам исследований Л. Н. Малямовой (2003), несмотря на частую встречаемость ультразвуковых признаков ХП у детей с воспалительными и эрозивно-язвенными поражениями, ассоциированными с НР (62,7—73,8 %), признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ (стеаторея) встречались достаточно редко [48]. Полученные данные далеко не однозначны, поскольку, во-первых, не совсем ясно, что явилось причиной изменений ПЖ — непосредственно НР, либо воспалительно-некротический процесс в двенадцатиперстной кишке, либо же совокупное воздействие этих и других факторов. Во-вторых, отсутствие признаков внешнесекреторной недостаточности ПЖ у детей, в большинстве случаев с коротким анамнезом заболевания, мало о чем говорит, поскольку возникновению экзокринной недостаточности ПЖ чаще предшествует длительный анамнез ХП.

Некоторые исследователи определили увеличение как базальной, так и стимулированной желудочной кислотной секреции у НР-позитивных пациентов с ХП [397, 432], другие — гиперацидность в желудке посредством

суточного мониторингирования pH у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [123, 380]. Однако существуют данные и об уменьшении постпрандиальной секреции кислоты с гипергастринемией у больных ХП [409]. Следует отметить, что все эти исследования не учитывали эндоскопические и гистологические особенности слизистой оболочки желудка, знание которых могло бы помочь в интерпретации противоречивых данных. Изменения функции желудка, описанные у больных ХП, скорее могли отражать присутствие НР-инфекции в его слизистой оболочке, чем изменения, вызванные патологией ПЖ.

G. Manes и соавт. [332] недавно изучили 40 пациентов с алкогольным ХП в сравнении с 40 здоровыми лицами и 40 больными с алкогольным циррозом печени без ХП с целью оценки распространенности НР-инфекции и характеристики слизистой оболочки желудка. Группа с алкогольным циррозом печени была специально введена для оценки потенциального риска токсического эффекта алкоголя на слизистую оболочку желудка. Авторами было определено, что распространенность НР-инфекции у больных ХП равна таковой у пациентов с алкогольным циррозом печени и у здоровых лиц (38 % при ХП, 30 % при циррозе печени и 28 % — у здоровых бессимптомных носителей). Авторы не нашли никаких различий активности и выраженности НР-ассоциированного гастрита. Наоборот, выраженность НР-негативного хронического гастрита в антральном отделе была достоверно выше у больных ХП по сравнению с группой больных циррозом печени и здоровыми НР-носителями. Это наблюдение приводит нас к гипотезе, что помимо алкоголя существуют другие факторы, вероятно, связанные с ХП, и потенцирующие развитие хронического НР-негативного гастрита у больных ХП.

В то же время, по данным Н. Б. Губергриц и И. Н. Остроуховой, частота обсемененности *Helicobacter pylori* у больных ХП составляет 86,5 %, причем у всех больных отмечены воспалительные или эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны [14]. Конечно, существует вероятность, что данный факт связан с высокой инфицированностью НР в популяции России и Украины [27].

В этой связи нам хотелось бы обратиться к результатам другого исследования [362], в котором изучалась распространенность НР-инфекции у больных ХП с дуоденальными язвами и без таковых по сравнению с группой контроля, включавшей больных дуоденальной язвой без ХП. В этом исследовании 27 % больных ХП имели язву двенадцатиперстной кишки. Распространенность антител против НР (IgG) составила 22 % у больных ХП без язвы и 60 % в группе больных с сочетанной язвой двенадцатиперстной кишки и ХП. Для сравнения 86 % больных контрольной группы с дуоденальными язвами были инфицированы НР. Этот факт свидетельствует, что НР все-таки имеет какое-то значение в развитии дуоденальных язв у больных ХП, однако НР, скорее всего, это не единственная причина. Определенное патогенетическое значение здесь могут иметь нарушения микроциркуляции в слизистой оболочке желудка, изменения биохимии желчи и др.

***Helicobacter pylori* и ОП.** Возможная роль НР в развитии ОП до сих пор не изучена. В целом НР вряд ли является непосредственной причиной ОП, даже при так называемом идиопатическом ОП, однако нельзя полностью исключить влияния НР на развитие болезни. Усиленная стимуляция ПЖ в результате гипергастринемии или дуоденальной ацидификации, так же как перемещение НР или его токсинов из гастродуоденальной слизистой оболочки в ПЖ, являются потенциальными механизмами, объясняющими

возможное влияние НР на развитие ОП [331]. Z. Warzecha и соавт. изучали эффект НР-инфекции слизистой оболочки желудка на модели ишемического ОП. При наличии НР-инфекции было отмечено существенное сокращение притока крови и усиление ишемического повреждения в ПЖ после реперфузии. Плазменные уровни амилазы, липазы, так же как IL-1 α и IL-10, были достоверно выше у инфицированных животных. Авторы интерпретировали эти данные как свидетельство негативного эффекта НР-инфекции в желудке на течение ОП. Это могло быть связано и с выделением бактериями липополисахаридов, что приводило к активации лейкоцитов и усилению местной и общей воспалительной реакции [501].

С практической и клинической точек зрения, данные о взаимосвязи НР и панкреатита все еще недостаточны, чтобы подтвердить факт негативного влияния НР на течение заболеваний ПЖ. Однако нельзя не учитывать результаты клинических исследований, доказавших усугубление клиники ХП у больных, инфицированных НР, и определенный результат антихеликобактерной терапии [13, 29, 362]. Так, по нашим данным, введение эрадикационной терапии в комплексную схему лечения обострения ХП у больных, инфицированных НР, приводило к достоверно более быстрому купированию болевого абдоминального синдрома и уменьшало средние сроки пребывания больного в стационаре. При динамическом наблюдении отмечен противорецидивный эффект эрадикационной терапии в отношении целого ряда случаев ХП [29].

В заключение следует отметить, что к настоящему моменту теоретически обоснована взаимосвязь НР-инфекции с заболеваниями ПЖ. Единичные эпидемиологические исследования не позволяют к настоящему моменту однозначно оценить масштаб данной взаимосвязи в различных регионах мира. Результаты проведенных в России клинических исследований, показавшие ранние и поздние эффекты тройной антихеликобактерной терапии у больных ХП, весьма обнадеживают, но требуют дальнейших исследований в этой области, пролонгированного мониторинга за обследованными больными [38].

2.2.3. *Наследственный панкреатит*

2.2.3.1. Наследственный панкреатит

с аутосомно-доминантным типом наследования

Наследственный панкреатит (НП) с аутосомно-доминантным типом наследования впервые был описан M. V. Comfort и A. G. Streinberg в 1952 г. [159]. В дальнейшем было определено, что НП представляет собой патологию, с одинаковой частотой встречающуюся у лиц обоего пола [44, 387] и не имеющую расовой вариабельности. Он наиболее распространен в Северной Европе, его частота составляет 1—3 % из всех случаев ХП, однако данные о встречаемости НП постоянно увеличиваются в связи с усовершенствованием методов диагностики [388]. Так, частота НП за последние три десятилетия возросла более чем в 4 раза; по последним данным, его доля составляет около 5 % из всех этиологических форм панкреатитов [505].

С середины 1990-х годов несколько независимых групп начали использование революционных технологий молекулярной генетики для генетических исследований в области НП. Итоговым результатом явилось обнаружение D. Whitcomb и L. Bodic в 1996 г. мутации в 3-м экзоне гена катио-

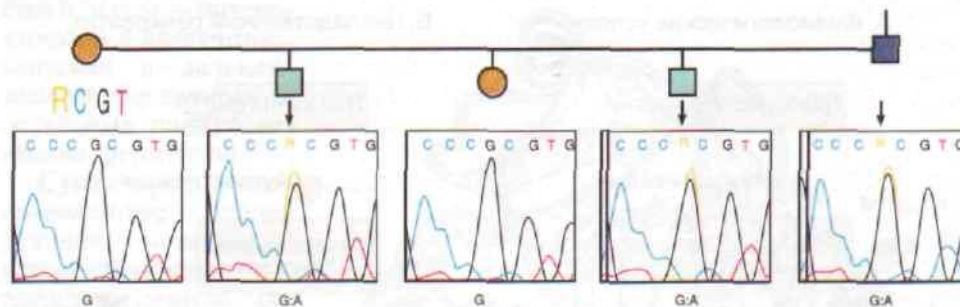


Рис. 2.1. Родословная с ДНК-последовательностью.

Верхняя часть этого рисунка представляет собой родословную ребенка с НП. В нижней части изображена электрофореграмма ДНК-последовательности, соотнесенная с родословной и отражающая ДНК-последовательность гена человеческого катионактивированного трипсиногена в области мутации, приводящей к развитию НП. Вторым, четвертым и пятым образцы (члены семьи с НП и облигатные носители гена) демонстрируют гетерозиготность в 4-м нуклеotide структуры. В каждом из этих трех образцов последовательность состоит из 50 % гуанина и 50 % аденина. Два образца (первый и третий — не болеющие члены семьи), наоборот, представлены гуанином в 100 %. Таким образом, мутация, отвечающая за развитие НП, представляет собой замену гуанина на аденин. Эта мутация вызывает замену аргинина (R) на гистидин (H) в аминокислоте 117 трипсина (R117H), что в итоге приводит к синтезу аномального белка [505].

нического трипсиногена (PRSS1-гене) длинного плеча 7-й хромосомы (7q35) [316, 504, 505]. Было установлено, что транзиция гуанина на аденин с изменением кодонов (CGC → CAC) приводит к замене аргинина на гистидин в положении 117 (R117H) аминокислотной последовательности фермента (рис. 2.1). Вторая мутация в PRSS1-гене была впоследствии обнаружена во 2-м экзоне — N211 [234]. Эти две мутации (R117H и N211) к настоящему времени идентифицированы в семьях с НП во многих странах, включая Францию [210], Германию [464], Великобританию [168], Японию [365, 367] и США [234, 505].

Таким образом, к 1996 г. наследственным панкреатитом (inherited pancreatitis, hereditary pancreatitis) стало принято называть патологию ПЖ, наследуемую по аутосомно-доминантному типу с неполной пенетрантностью (80 %), морфологическим субстратом которой является воспаление ПЖ; клинически характеризующуюся повторными эпизодами ОП в виде болевого абдоминального и диспепсического синдромов, постепенно увеличивающейся частотой и выраженностью рецидивов, нарастанием степени функциональной (экзокринной и/или эндокринной) недостаточности,отягощенным семейным анамнезом, высоким риском рака ПЖ [44, 264, 286, 393].

Несмотря на то что НП впервые описан в 1952 г., этиология и патогенез НП до конца не изучены. С 1996 г., безусловно, доминирующей стала теория патогенеза, связывающая развитие НП с наследованием мутации гена катионического трипсиногена R117H. Эта мутация становится причиной устойчивости трипсиногена к гидролизу, неконтролируемой каскадной самоактивации трипсина с последующей активацией трипсином других панкреатических проферментов и аутолизом ткани ПЖ.

В условиях здоровой ПЖ фракция трипсиногена аутоактивируется в трипсин (рис. 2.2). Выявленная транзиция принципиально меняет всю систему регуляции интрапанкреатической активации зимогенов. Известно,

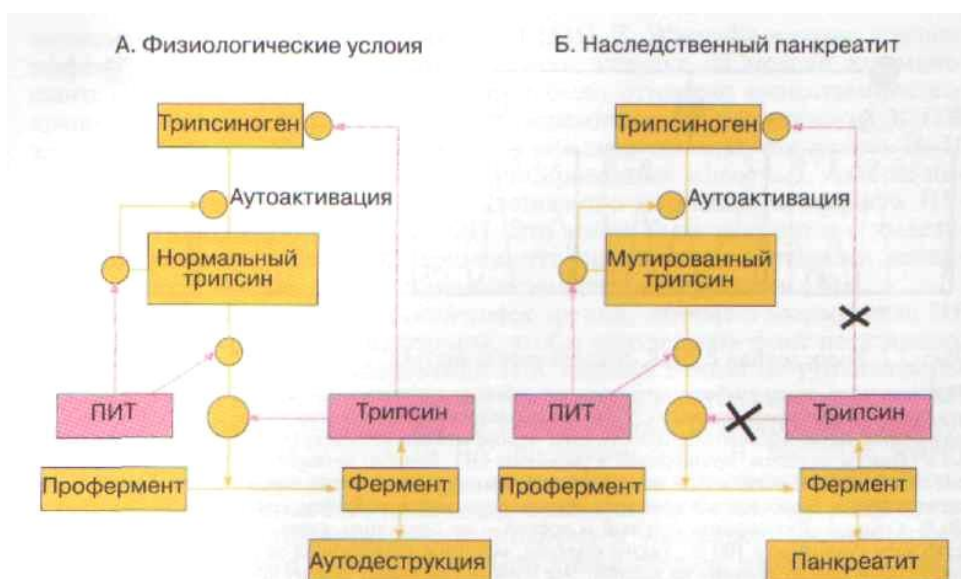


Рис. 2.2. Метаболизм трипсиногена в норме (А) и при наследственном панкреатите (Б).

В условиях нормальной поджелудочной железы фракция трипсиногена в незначительных количествах аутоактивируется в трипсин, обеспечивая образование так называемого «запального» трипсина в панкреатическом секрете, вызывающего инициацию процессов пищеварения в двенадцатиперстной кишке. К числу многочисленных дублирующих механизмов, препятствующих преждевременной активации трипсиногена в ткани поджелудочной железы и ее аутолизу, относят секрецию ПИТ. Когда уровень активности трипсина низкий, ПИТ, за счет ингибирования трипсина, предотвращает его последующую аутоактивацию и активацию других проэнзимов. В период интенсивной активации трипсиногена ПИТ не может выполнять свою защитную роль, трипсин возвращается в цепь гидролиза, объединяющую две шаровидные области трипсина в R117, что вызывает длительную инактивацию трипсина и остановку каскада. При мутации R117H трипсин оказывается неспособным лизировать молекулы трипсиногена и трипсина, единственно возможным механизмом инактивации ферментов становится ПИТ, однако мощности блокирующего эффекта ПИТ оказывается явно недостаточно и при воздействии какого-либо провоцирующего фактора может произойти чрезмерная активация трипсиногена в трипсин, который не сможет быть инактивирован. Дальнейшая каскадная неконтролируемая активация панкреатических ферментов приведет к аутодеструкции поджелудочной железы.

что синтезируемый в ацинусах трипсиноген способен аутоактивизироваться трипсином, и этот процесс протекает в незначительных количествах в ткани ПЖ, обеспечивая образование так называемого «запального» трипсина в панкреатическом секрете, вызывающего инициацию процессов пищеварения в двенадцатиперстной кишке при самых начальных этапах поступления панкреатического секрета в просвет последней. Помимо аутоактивации трипсиногена, трипсин, являясь эндопептидазой, способен активизировать и все остальные панкреатические проферменты, переводя их в активные энзимы. В норме все проферменты активируются трипсином только в двенадцатиперстной кишке после того, как там под действием другой эндопептидазы — энтерокиназы кишечной каемки энтероцитов — произойдет активация достаточного количества трипсиногена.

Таким образом, трипсиноген в физиологических условиях способен в незначительных количествах аутоактивироваться в ткани ПЖ и в основной

своей массе — энтерокиназой в кишечнике, запуская в дальнейшем каскад активации остальных панкреатических ферментов.

Существуют многочисленные дублирующие механизмы, препятствующие преждевременной активации трипсиногена и других проэнзимов в тканях ПЖ и аутолизу последней. К ним относятся [421]:

1) образование ферментов ПЖ в биохимически неактивных формах;

2) разделение в пространстве процессов образования и активации ферментов в двенадцатиперстной кишке под действием энтерокиназы;

3) локализация ферментов в зимогенных гранулах ациноцитов, предотвращающих выход последних в цитоплазму;

4) низкая концентрация в цитоплазме ациноцитов ионов кальция, обеспечивающая стабильность трипсина в активной форме;

5) секреция панкреатического ингибитора трипсина (ПИТ);

6) способность ферментов ПЖ к аутолизу;

7) продукция α_1 -антитрипсина и (α_2) -микроглобулина в печени, связывающих активированные панкреатические ферменты в крови или перитонеальной жидкости.

Молекула трипсина состоит из 2 субъединиц, соединенных полипептидной цепью, в положении 117 которой как раз и находится аргинин (рис. 2.3). Между субъединицами находится активный центр фермента, который способен узнавать аргинин и лизин и осуществлять в месте локализации этих аминокислот лизис полипептидной последовательности субстрата. Именно поэтому трипсин и трипсиноподобные ферменты (мезотрипсин и энзим Y) способны инактивировать интрапанкреатические трипсиноген и трипсин, разрушая в положении аргинин-117 полипептидную цепь последних и обеспечивая до 80 % их инактивации [422].

Одним из основных механизмов, препятствующих в норме повреждению ПЖ, является панкреатический секреторный ингибитор трипсина (ПИТ) (рис. 2.4). ПИТ представляет собой специфический субстрат для

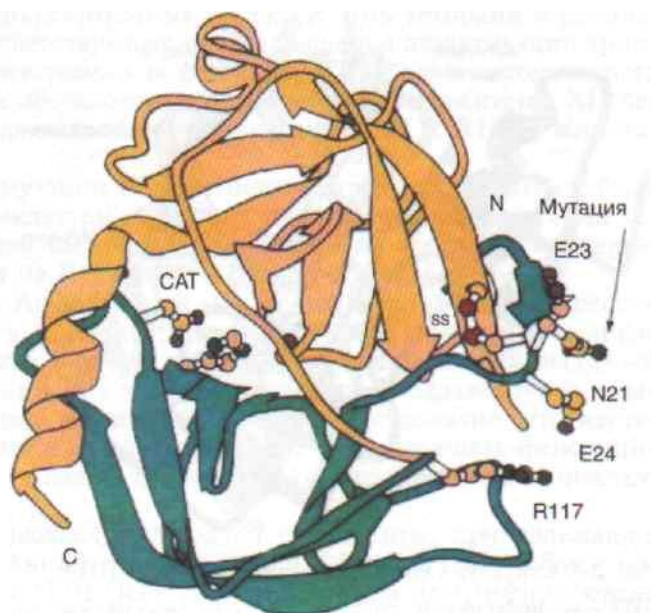


Рис. 2.3. Структура человеческого трипсиногена.

Молекула трипсина состоит из 2 субъединиц, соединенных полипептидной цепью, в положении 117 которой как раз и находится аргинин. Между субъединицами находится активный центр фермента, который способен узнавать аргинин и лизин и осуществлять в месте локализации этих аминокислот лизис полипептидной последовательности субстрата.

CAT — каталитическая триада; R117 — место мутации НП1; N21 — место мутации НП2; SS — дисульфидная связь; E29/E24 — глутаминовая кислота; C — карбоксильный конец области; N — амино-конец области.

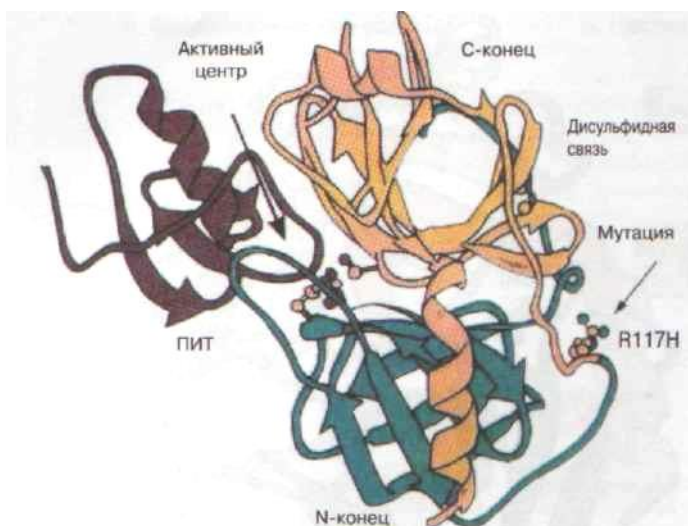


Рис. 2.4. Структура комплекса трипсиноген — ПИТ.

ПИТ — специфический субстрат для трипсина, необратимо связывающий серин фермента с лизином своего активного центра и тем самым блокирующий активированный трипсин в ткани поджелудочной железы.

трипсина, необратимо связывающий серин фермента с лизином своего активного центра и тем самым блокирующий порядка 20 % общего пула активированного трипсина в ткани ПЖ. Количество синтезируемого ПИТ по отношению к трипсиногену составляет приблизительно 1:20. Когда уровень активности трипсина низкий, ПИТ, за счет ингибирования трипсина, предотвращает его последующую аутоактивацию и активацию других проэнзимов, однако количество трипсиногена значительно больше, чем

ПИТ. Поэтому в период интенсивной активации трипсиногена ПИТ не может выполнять свою защитную роль. В этих обстоятельствах трипсин и трипсиноподобные ферменты, как было сказано ранее, возвращаются в цепь гидролиза, объединяющую две шаровидные области трипсина в R117, что вызывает длительную инактивацию трипсина и остановку каскада [207]. При мутации R117 и замене аргинина на гистидин в положении 117 трипсин и трипсиноподобные ферменты оказываются неспособными лизировать молекулы трипсиногена и трипсина, делая единственно возможным механизмом инактивации — ПИТ. У больных НП ПИТ продолжает функционировать в обычном режиме, однако мощности блокирующего эффекта ПИТ оказывается явно недостаточно и при воздействии какого-либо провоцирующего фактора (например, алкоголя) может произойти чрезмерная активация трипсиногена в трипсин, который не может быть инактивирован. Продолжается каскадная неконтролируемая активация панкреатических ферментов и аутодеструкция ПЖ, что в клиническом плане проявляется симптомокомплексом обострения ХП [44]. При этом для развития обострения НП достаточно, чтобы около 50 % молекул трипсиногена и трипсина были устойчивы к гидролизу [147]. Следует отметить, что при обследовании 21 пациента с хроническим алкогольным панкреатитом не было выявлено ни одного случая наличия мутаций R122H (R117H) или N291 (N211) [465].

Механизм, посредством которого мутация N211 приводит к развитию НП, не совсем ясен. Предполагается, что мутация N211 способствует аутоактивации трипсиногена, нарушая взаимодействие с ПИТ [234], либо препятствует инактивации трипсина, изменяя доступность начального участка гидролиза трипсина [143].

Высказывается предположение, что обе общих мутации, R117H и N211, не являются непосредственной причиной НП, а просто служат маркерами

множества связанных панкреатогенных дефектов, хотя авторами и признается тот факт, что несоответствующее предотвращение дезактивации трипсина в пределах ПЖ ответственно за развитие НП в большинстве случаев [143]. В то же время при обследовании более чем 800 пациентов с ХП без семейного анамнеза было выявлено, что мутации N291 и R122H встречаются очень редко [290].

Начиная с открытия мутации гена катионического трипсиногена, была предложена новая номенклатурная система для человеческих мутаций генома. Согласно последней была произведена замена терминов вышеуказанных мутаций с R117H на R122H и с N211 на N291 [91].

В исследованиях S. T. Amann и L. K. Gates (2001) изучались экспрессия и пенетрация гена НП у монозиготных близнецов. Полученные данные свидетельствуют о том, что факторы окружающей среды вносят значимый вклад в степень пенетрации НП и, соответственно, в выраженность симптоматики и возраст начала заболевания. Становится понятно, что изучение механизма пенетрации в будущем поможет предотвращать фенотипическое выражение НП у людей с генетической предрасположенностью [87].

В Великобритании (Ньюкасл) наблюдаются пациенты, принадлежащие к 13 семействам с НП. Данные относительно 9 из этих семейств были ранее опубликованы [168]. R122H (R117H) мутация была идентифицирована в 3 семействах, а мутация N291 (N211) демонстрировалась в 5. В контрольной группе не выявлено ни одной из вышеуказанных мутаций в любом из пяти экзонов гена PRSS1. Авторами было произведено сравнение различных характеристик между группами с различными мутациями. Средний возраст манифестации НП был более высоким в R122H группе (8,4 против 6,5 года, $p = 0,007$), большее количество пациентов с R122H-MuTa4Neft характеризовалось развернутой клинической картиной к 20-летнему возрасту (89 % против 64 %). Большее количество пациентов с R122H мутацией требовало хирургического вмешательства (8 из 12 против 4 из 17, $p = 0,029$), причем оперативное пособие в этой группе было выполнено в более раннем возрасте. Отмечена также тенденция у большинства пациентов с мутацией R122H к развитию экзокринной недостаточности ПЖ, однако тяжесть диабета и возраст его манифестации в обеих группах достоверно не различались. В обеих группах алкоголь одинаково провоцировал обострение заболевания. Эти наблюдения были также отмечены при первоначальном описании мутации N211 в 1997 г. [234] и также были отмечены в European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC) [267]. Данные о том, что у пациентов с мутацией R122H заболевание манифестирует в более раннем возрасте и чаще возникает необходимость в хирургическом лечении, встречаются и в других источниках [436].

В то же время, по результатам исследований V. Keim и соавт., проводивших обследование членов 30 семей больных ХП неясной этиологии (всего 550 человек), получены несколько другие данные. Так, в 6 семьях (25 человек) были выявлены мутации N291, а в 21 семье (76 человек) — мутации R122H, при этом большинство обследованных больных имели бессимптомное, либо умеренно выраженное течение — 26 и 42 % обследованных лиц соответственно. Тяжесть ХП и время манифестации клинической симптоматики заболевания не зависели от вида конкретной мутации [289]. P. Matew и соавт. показали, что в пределах семейства с НП болезнь развивается у лиц, имеющих более низкие уровни витамина Е и селена в сыворотке крови, и высокий уровень активности супероксидмутаза [337].

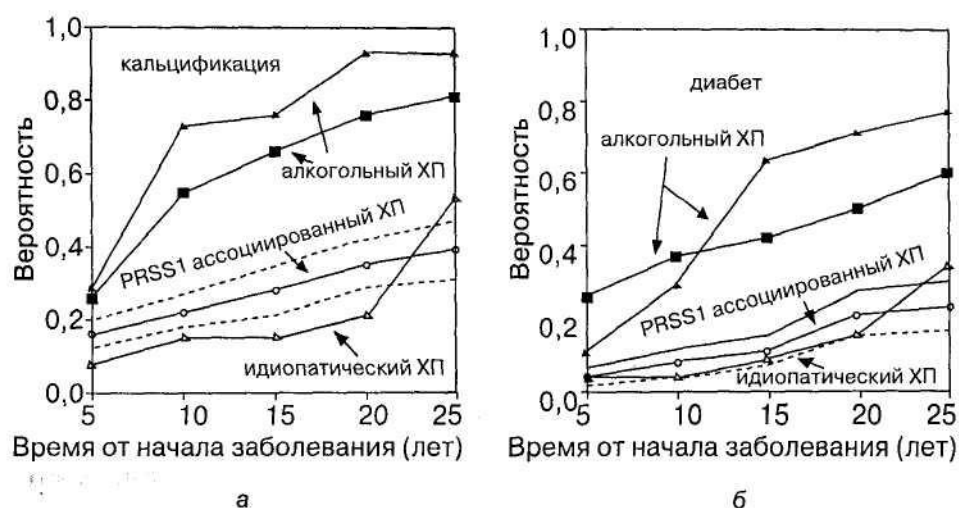


Рис. 2.5. Сравнительный анализ вероятности развития и темпы прогрессирования у больных алкогольным и наследственным панкреатитом.

а — кальцификации поджелудочной железы; б — эндокринной недостаточности поджелудочной железы (по: Keim V. et al., 2003 [291]).

НП характеризуется ранним началом, часто поздним установлением диагноза, образованием кальцификатов, развитием экзокринной и эндокринной недостаточности, частым образованием псевдокист, развитием тромбозов воротной, селезеночной и нижней полой вен, геморрагии. Через 8—10 лет у 20 % больных присоединяется сахарный диабет, у 15—20 % — выраженная стеаторея [329, 383]. Однако есть данные, опубликованные в 2003 г., показывающие, что темпы прогрессирования ХП, в том числе кальцификация, фиброз ПЖ и эндокринная недостаточность, быстрее и чаще развиваются у лиц с алкогольным ХП без наличия мутаций гена катионического трипсиногена, чем у больных НП [291] (рис. 2.5).

Выявленная зависимость может быть объяснена следующими положениями. Начальные признаки ХП более тщательно регистрируются у детей и подростков, страдающих НП, чем у больных алкогольным ХП, которые регулярно выпадают из поля зрения врачей, продолжая злоупотреблять алкоголем, и обращаются за медицинской помощью от случая к случаю только по поводу рецидивирующей абдоминальной боли. Зачастую впервые признаки алкогольного ХП регистрируются только при первичном обращении в стационар, что не всегда характеризует время начала болезни. Кроме того, прогрессирование заболевания с развитием эндокринной недостаточности может быть ускорено, поскольку более чем 50 % пациентов с алкогольным ХП продолжают злоупотреблять алкоголем после установления диагноза. Известно, что главным образом эндокринная ткань ПЖ чувствительна к воздействию алкоголя и при длительном периоде воздержания от приема алкоголя происходит некоторое восстановление секреторной способности ПЖ в отношении инсулина [245, 309]. Наконец, большинство лиц, злоупотребляющих алкоголем, являются курильщиками, что, как нами было показано ранее, также оказывает негативное воздействие на ПЖ, потенцируя развитие и прогрессирование ХП [272, 321]. С учетом совокупности проанализированных данных становится понятно, почему ав-



Потеря ацинарных
клеток

Нормальные
ацинарные клетки

Рис. 2.7. Гистологическая картина наследственного панкреатита.

В левом фрагменте представлены ацинусы, внутри которых небольшое количество оставшихся нормальных ацинарных клеток. В правом фрагменте выраженный фиброз ацинуса. Видны резидуальные панкреатические протоки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 1×200 [286].

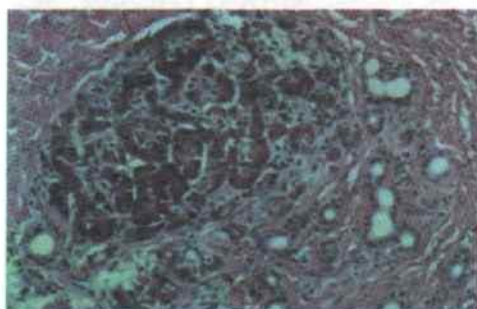


Похожие на
нормальные
ацинарные клетки
Расширенный
панкреатический
поток
Фиброз

Островки
Лангерганса
Потеря нормальных
ацинарных клеток

Рис. 2.6. Гистологическая картина наследственного панкреатита.

Маломощный гистологический срез поджелудочной железы больного наследственным панкреатитом, перенесшего операцию Виппла (Whipple). Видны расширенные панкреатические протоки. На фоне невыраженного фиброза отмечается потеря ацинарных клеток. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 1×40 [286].



Остаточные
протоки

Потеря ацинарных
клеток

Нормальные
ацинарные клетки

Рис. 2.7. Гистологическая картина наследственного панкреатита.

В левом фрагменте представлены ацинусы, внутри которых небольшое количество оставшихся нормальных ацинарных клеток. В правом фрагменте выраженный фиброз ацинуса. Видны резидуальные панкреатические протоки. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 1×200 [286].

торами отмечена подобная зависимость, и алкогольный ХП, действительно, может протекать тяжелее, чем НП.

При гистологическом исследовании наблюдаются патологические изменения, типичные и для других этиологических форм ХП [286, 448]. Типичными являются расширение панкреатических протоков, на фоне невыраженного фиброза отмечается атрофия ацинарных клеток, на поздней стадии заболевания возможна потеря островков Лангерганса (рис. 2.6, 2.7), в подавляющем большинстве случаев выявляются панкреатолитиаз и кальцификация ПЖ [159, 505] (рис. 2.8).

Заподозрить наследственную форму панкреатита позволяют отсутствие этиологических факторов и случаи панкреатита в семье у родственников больного. Действительно, у больных ХП без семейного анамнеза мутации N291 и R122H встречаются крайне редко [290]. Это является принципиальным для установления диагноза так называемого идиопатического ХП у пациентов без надежного семейного анамнеза [167], о чем будет сказано ниже.

Существует мнение, что в развитии НП имеют значения мутации, принципиально другие, нежели те, о которых мы говорили выше, в частности мутации генов трансмембранного регулятора кистозного фиброза и



Рис. 2.8. Гигантский панкреатический камень в просвете расширенного главного панкреатического протока у пациента с наследственным панкреатитом.

ПИТ [143], а также мутации, локализованные на 12-й и 14-й хромосомах [264]. Однако, несмотря на множество проведенных в этой области исследований, однозначно роль этих мутаций в развитии наследственных форм ХП не определена. С учетом того, что в одной из последних и наиболее авторитетных международных классификаций TI-GAR-0 [142, 202, 315, 386, 488] мутации генов трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), ПИТ (SPINK1), недостаточность α_1 -антитрипсина, а также мутации PRSSI-гена, наследуемые по ауто-сомно-рецессивному типу, внесены в структуру НП, мы их также рассмотрим в этой главе.

ВНИМАНИЕ! С учетом международной номенклатуры, опираясь на проведенные за последние годы исследования, здесь и далее термином «наследственный панкреатит» мы будем называть НП с ауто-сомно-доминантным типом наследования без уточнения типа мутаций (R117H, или R122H, и N211, или N291), а для НП с ауто-сомно-рецессивным типом мы будем уточнять характер выявленных мутаций, что позволит читателям облегчить восприятие изложенного материала (примеч. авт.).

2.2.3.2. Наследственный панкреатит с ауто-сомно-рецессивным типом наследования

В соответствии с вышеизложенным, преждевременная активация трипсиногена в пределах ПЖ ведет к развитию ХП. При активации трипсиногена возможна каскадная активация многих других панкреатических проферментов с развитием аутолиза ПЖ. Кроме того, трипсин активирует ацинарные клетки посредством стимуляции рецепторов к трипсину, которые, как стало недавно известно, являются одними из так называемых протеа-зактивированных рецепторов (тип 2). В результате такого механизма наблюдается избыточная экспрессия ацинарными и протоковыми клетками протеазактивированных рецепторов [264].

Активность трипсина в поджелудочной железе главным образом управляется ПИТ, который также известен как serine protease inhibitor Kazal тип 1 (SPINK1). ПИТ синтезируется в ацинарных клетках ПЖ и действует как мощный естественный ингибитор трипсина, предотвращая аутолиз ПЖ и, следовательно, развитие ХП. ПИТ также блокирует дальнейшую активацию выделения ферментов панкреатическими клетками посредством ингибирования протеазактивированных рецепторов [264].

Впоследствии была предложена гипотеза, заключающаяся в том, что если генетическая мутация ПИТ нарушает его функцию, то трипсин может легко вызывать аутолиз ПЖ с развитием острого или хронического панкреатита. Было предположено, что мутация гена ПИТ может вызывать предрасположенность к развитию ХП, понижая функцию блокирования активации трипсина. Пять независимых групп на основании начатых одновременно исследований сообщили о наличии у пациентов с ХП мутаций гена ПИТ, расположенного на 5-й хромосоме [146, 282, 304, 375, 393, 509]. Проведенными в дальнейшем исследованиями действительно было доказано, что мутации в гене ПИТ связаны с развитием ХП [111, 145, 189, 372, 510]. Однако значение и особенности наследования мутаций гена ПИТ не одинаково интерпретируются различными группами исследователей.

Проведенные исследования идентифицировали варианты мутаций в гене ПИТ у больных ХП; с наибольшей частотой была обнаружена мутация N34S в 3-м экзоне гена ПИТ. Следует отметить, что мутация N34S была выделена совместно с двумя интронными мутациями: IVS1-37T>C и IVS3-69INSTTTT, причем аналогичный набор мутаций (N34S + IVS1-37T>C + IVS3-69insTTTT) наблюдался в различных странах мира [146, 189, 264, 393, 473, 509]. Мутация N34S была выявлена у 20—23 % больных с НП [278], у больных идиопатическим ХП [393, 509], алкогольным ХП [111] и тропическим кальцифицирующим ХП, причем в последнем случае частота выявленных мутаций достигла 50 % [141, 416].

Доказательством выдвинутой теории о значительной роли мутации N34S в развитии ХП может служить следующее [264]:

а) данные, основанные на теоретическом многофакторном компьютерном анализе, свидетельствующие, что мутация N34S может затрагивать строение близлежащего к активному центру участка и уменьшать биологическую функцию ПТИ;

б) частота мутации N34S у больных ХП значительно выше, чем у лиц без признаков ХП;

в) частота ассоциации ХП у гомозиготных близнецов с наличием мутации N34S достигает 98 %, что предполагает наличие унаследованного рецессивного признака.

В последующем исследовании М. Hirota и соавт. (2003) в Японии было выявлено наличие еще двух мутаций в 4-м экзоне гена ПИТ (табл. 2.2). Одна из выявленных новых мутаций — R67C — ранее не встречалась при проведении аналогичных исследований в других странах у больных ХП. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что мутация R67C может быть типична только для японцев [264]. Известно, что в норме ПИТ содержит три внутренних дисульфидных связи: 32C-61C, 39C-58C и 47C-79C. У больных ХП с выявленной мутацией R67C потенциально формируется дисульфидный мост между 67Cys и любым из других остатков цистеина. 67Cys может также формировать межмолекулярные дисульфидные связи типа гомодимера ПИТ или комплекса ПИТ с альбумином. Альтернативно, 67Cys может легко быть окислен, и изменение молекулярной формулы также может приводить к отсутствию ингибирования трипсина.

Вторая мутация, найденная М. Hirota и соавт., локализовалась в 3-й нерасшифрованной области 4-го экзона — 272OT. Однако эта мутация была выявлена с высокой частотой даже у здоровых добровольцев и очевидно указывала на нормальный полиморфизм [264].

По результатам одних из последних исследований [115], проведенных в Бразилии А. L. F. Bernardino и соавт. (2003), были найдены четыре варианта замены в SPINK1-гене: —253T>C и —164OC (в промотирующей зоне),

Таблица 2.2

Обзор мутаций гена ПИТ в Японии (по: Hirota M. et al., 2003, с сокращ.)

Мутации	НП (n = 74)	Идиопатический ювенильный ХП (n = 30)	Спорадические формы ХП (n = 44)	Здоровые лица (n = 66)
IVS1-37T>C	8 (10,8 %)	1 (3,4 %)	0	0
Экзон 3: N34S	8 (10,8 %)	1 (3,4 %)	0	0
IVS3-69insTTTT	8 (10,8 %)	1 (3,4 %)	0	0
Экзон 4: R67C	1 (1,4 %)	1 (3,4 %)	0	0
Экзон 4: 272C>T	2 (2,7 %)	4 (13,3 %)	6 (13,4 %)	5 (7,6 %)

Таблица 2.3

Мутации и полиморфизм гена SPINK1 в Бразилии (по: Bernardino A. et al., 2003, с сокращ.)

Ген	Локализация	Мутация	Полиморфизм	Частота в хромосомах пациентов	Частота в контрольной группе	P
SPINK1	Промоутер	—	—253T>C	20/164 (12,2 %)	20/400 (5,0 %)	0,004
	Промоутер	—	—164G>C	4/164 (2,4 %)	13/400 (3,3 %)	0,788
	Экзон 1	—	—7T>G	5/164 (3,0 %)	8/300 (2,7 %)	0,777
	Экзон 2	—	c75C>T	1/164 (0,6 %)	3/300 (1,0 %)	1,000

—7T>G и c75C>T (во 2-м экзоне). Три из этих замен с подобными частотами были найдены и среди пациентов контрольной группы (табл. 2.3), что, по всей видимости, также указывает на нормальный полиморфизм. Однако мутация —253T>C достоверно чаще встречалась среди больных ХП, чем в контрольной группе (12,2 % против 5,0 %; $p = 0,004$).

Интересен тот факт, что среди выявленных мутаций не было выявлено ни одного случая N34S-, либо 1167C-мутации, что трактовалось авторами как этническая особенность среди обследованных групп больных в Бразилии. На наш взгляд, полученные результаты исследований достаточно сложно интерпретировать в контексте НП, поскольку среди включенных в обследование больных было подавляющее большинство пациентов с алкогольным панкреатитом без наличия какого-либо отягощенного анамнеза заболевания и лишь 2 больных (2,4 %) с наследственным анамнезом; кроме того, отмечались достоверные возрастные и половые различия в основной и контрольных группах.

В последнее время стало укрепляться мнение, что именно интронные мутации (IVS1-37T>C + IVS3-69insTTTT), ассоциированные с мутацией N34S, в большей степени, чем собственно мутация N34S, могут быть связаны с нарушением функции ПИТ [264].

В контексте вышесказанного, нельзя не сказать о результатах недавно проведенных экспериментальных исследований М. Ohnigaya и соавт. (2003) на мышах с мутацией гена ПИТ [376]. Авторы у гетерозиготных мышей с мутацией гена ПИТ не обнаружили никаких макро- и микроскопических изменений ПЖ, не отмечено было и признаков ХП. В то же время у гомозиготных мышей с мутацией гена ПИТ ПЖ исчезла. Поскольку у этих мышей авторами были найдены остатки некротизированной ацинарной паренхимы, был сделан вывод о произошедшем аутолизе ПЖ, что также подтверждает значение мутации гена ПИТ.

По результатам исследований V. Keim и соавт. (2003), сравнивших кли-

Таблица 2.4

Сравнительный анализ признаков у пациентов с гомо- и гетерозиготной мутацией ПИТ N34S (по: Keim V. et al., 2003, с сокращ.)

Симптомы	Гомозиготы (n = 11)	Гетерозиготы (n = 33)	P
Длительность анамнеза (годы)	5,0 ± 2,7	5,0 ± 2,6	0,921
Исходный возраст (годы)	11,0 ± 5,5	13,0 ± 9,3	0,159
Диабет	0 (0 %)	2 (6 %)	1,000
Кальцификация	3 (27 %)	9 (27 %)	1,000
Дилатация ГПП	3 (27 %)	15 (45 %)	0,480
Оперативное лечение	2 (18 %)	7 (21 %)	1,000
Пребывание в стационаре	11 (100 %)	32 (97 %)	1,000

нические особенности в группах больных ХП с мутациями PRSS1 и SPINK1, частота диабета, дилатация ГПП и кальцификация была значительно выше в группе с наличием мутации N34S [291]. Это удивительно, поскольку N34S расценивался, по крайней мере некоторыми авторами, как слабый генетический фактор риска. Его причинная роль недавно была подвергнута сомнению, и было предположено, что мутация N34S может действовать только как модификатор болезни [393]. Кроме того, приблизительно 1 % всей популяции являются гетерозиготными носителями N34S [111]. Эти результаты даже более озадачивающие, поскольку сравнение гетеро- и гомозиготных носителей N34S не выявило никакого фенотипического различия [291] (табл. 2.4). Результаты исследований V. Keim и соавт. (2003) показывают, что мутация N34S прогностически более неблагоприятна, чем мутации N291 или R122H. Этим данным соответствуют результаты исследований, в которых мутация N34S была найдена у 50 % пациентов с тропическим кальцифицирующим ХП, являющимся достаточно тяжелой формой ХП и характеризующимся высокой степенью кальцификации и тяжестью диабета [141, 416]. В то же время, по данным J. Drenth и соавт. (2002), у лиц с гомозиготными мутациями N34S заболевание проявляется позднее, чем у больных с PRSS1 мутациями [189].

Повреждения ПЖ при муковисцидозе развиваются внутриутробно и напоминают таковые при ХП. Поэтому было предположено, что **мутации гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR)** могут часто встречаться среди пациентов с ХП и быть связаны с развитием ХП. Действительно, высокая частота мутаций в CFTR-гене у больных ХП была выявлена двумя независимыми группами [157, 441] и подтверждена в дальнейших исследованиях [95, 368, 481]. Кроме того, в последнее время все чаще признается, что высокая частота мутаций в CFTR-гене может быть ответственна за развитие, помимо ХП, других заболеваний, включая бронхоэктатическую болезнь, полипоз, мужское бесплодие [187, 273, 394].

Муковисцидоз (кистозный фиброз, синдром Ландштейна—Фанкони—Андерсена) — наиболее распространенное врожденное заболевание ПЖ, обусловленное мутацией гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR). Ген CFTR изолирован в 1989 г. и включает 230 кбаз, содержит 27 экзонов и охватывает около 250 000 пар нуклеотидов, расположенных в середине длинного плеча 7-й хромосомы (7q35). В настоящее время идентифицировано более 1000 мутаций данного гена, ответственных за развитие симптомов муковисцидоза [30, 44, 487].

Частота бессимптомного носительства аномального гена CFTR в популяции составляет около 3 %. Все мутации определяют аутосомно-рецес-

сивный тип наследования болезни. Согласно законам менделевского расщепления, у родителей, гетерозиготных по гену CFTR, риск рождения ребенка, гомозиготного по аномальному гену CFTR и больного муковисцидозом, составляет 25 % и не зависит от последующих генераций [503].

Патогенез муковисцидоза расшифрован в последние годы, когда удалось определить, что трансмембранный регулятор кистозного фиброза представляет собой регуляторный белок, расположенный в клеточных мембранах. Он состоит из 1480 аминокислот и обеспечивает регуляцию Cl-каналов клетки [30]. CFTR состоит из 2 мембранных субъединиц, каждая из которых включает 6 фиксированных на мембране сегментов, 2 нуклеотидсвязывающих субъединицы и цитоплазматической регуляторной субъединицы с центрами для фосфорилирования цАМФ-зависимой протеинкиназы А.

В результате фосфорилирования и присоединения к нуклеотидсвязывающим субъединицам CFTR двух молекул АТФ белок меняет свою конформацию, открывая Cl-каналы клетки. CFTR локализуется преимущественно в апикальных мембранах эпителиоцитов интралобулярных протоков экзокринных желез и в результате своей активации обеспечивает цАМФ-зависимый транспорт ионов Cl⁻ из клетки в просвет протоков.

Вслед за транспортом ионов Cl⁻ в просвет канальцев осуществляется пассивная диффузия катионов Na⁺ и воды, активный транспорт ионов Na⁺ посредством Na⁺, K⁺-АТФазы, а также обмен анионов Cl⁻ на катионы гидрокарбоната, что приводит к гидратации и защелачиванию первичного секрета экзокринных желез.

Помимо своей основной функции регулятора Cl-каналов клетки CFTR играет важную роль в процессах активации Na-каналов, трансмембранного транспорта АТФ, построения цитоплазматической мембраны, эндо- и экзоцитоза, адгезии бактериальных клеток на клеточных мембранах, регуляции функции гликозилтрансфераз внутриклеточных везикул, а также апоптоза [292, 302].

Расшифровка молекулярной структуры CFTR дала возможность точно генотипировать изменения кодирующих его кодонов. Различают четыре класса мутаций CFTR:

- I класс — нарушения трансляции (нонсенс, сплайсинговые мутации, сдвиг рамки считывания);
- II класс — нарушения внутриклеточного транспорта CFTR (миссенс, делеция);
- III класс — нарушения регуляции CFTR (миссенс);
- IV класс — нарушения транспортных функций CFTR (миссенс).

Все эти изменения реализуются на клеточном уровне недостаточной гидратацией и защелачиванием первичного секрета экзокринных желез, который меняет свои физико-химические свойства. Он становится вязким и густым, в секрете увеличивается концентрация гликопротеинов, затрудняется движение его по протокам, которые обтурируются белковыми пробками и дилатируются [156, 157, 370, 441]. В ПЖ это приводит к тому, что, как правило, еще до рождения ребенка ее протоки оказываются заблокированными, панкреатические ферменты не достигают двенадцатиперстной кишки, происходит их аутоактивация в ткани ПЖ с аутолизом последней.

Таким образом, для муковисцидоза патогномичным является панкреатит с выраженной экзокринной недостаточностью, которая развивается у 75 % больных муковисцидозом. Следует отметить, что у 10—15 % больных функция ПЖ снижается незначительно, и заболевание проявля-

ется рецидивирующими атаками ОП [13]. Согласно одному из последних исследований, проведенному в Канаде, среди 1075 пациентов с муковисцидозом 87 % больных имели внешнесекреторную недостаточность ПЖ, у 3 % больных с сохранной внешнесекреторной функцией со временем все же развивалась недостаточность ПЖ, и 10 % больных в течение длительного времени характеризовались сохранной внешнесекреторной функцией ПЖ. Среди обследованных больных с мутациями CFTR-гена и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ 17,3 % пациентов характеризовались одним или большим количеством обострений ХП в анамнезе [193]. Однако нельзя игнорировать данные других эпидемиологических исследований, показывающих, что частота рецидивирующего ОП у таких больных не превышает 2 % [192, 487]. Возможно, данный факт объясняется географической и этнической гетерогенностью мутаций и подлежит дальнейшему анализу в будущем.

В целом весьма логичным выглядит предположение, что мутации CFTR гена могут с высокой частотой встречаться у больных ХП, являясь одной из этиопатогенетических причин развития идиопатических форм панкреатита. Так, в 1998 г. N. Sharer и J. A. Cohn в 13,4—37,0 % случаев ХП описали мутации CFTR-гена у больных ХП: комбинации двух легких и одной тяжелой мутации (3849 + ЮКЪС → Т, CFTR dele 2,3 (21Kb), R334W) [157, 441]. Согласно исследованиям J. A. Cohn и соавт., проведенным в Университете Дарема (США), по данным генетического анализа 27 пациентов с идиопатическим ХП, было выявлено, что 37 % из них характеризовались наличием мутации в CFTR-гене [157]. В одновременно проводимом исследовании N. Sharer и соавт. в Манчестерской Королевской больнице (Англия) было обследовано 134 больных хроническим панкреатитом, в том числе и алкогольным панкреатитом. Было обнаружено, что 13,4 % больных хроническим панкреатитом имели генетическую мутацию в CFTR-гене с частотой почти в 2,5 раза большей, чем она ожидалась [441]. Дальнейшие исследования в этой области подтвердили полученные N. Sharer и J. A. Cohn результаты [137, 150].

В исследованиях, проведенных в Японии, у 56 % больных ХП были выявлены изменения «потовой пробы» (увеличение концентрации NaCl в секрете потовых желез более 60 ммоль/л), типичные для больных муковисцидозом. Однако при исследовании генома (авторы ориентировались на 20 наиболее часто встречаемых мутаций — E60X, R117H, R334W, R347P, A455E, DI507, DF508, G542X, G551D, R553X, 621 + 1G>T, 1078delT, R1162X, S1251N, W1282X, N1303K, 1717-10A, 2183AA>G, 3659delC, 3849 + 1OkbOT) ни одной из этих мутаций выявлено не было, что, по всей видимости, свидетельствует только лишь о наличии более редких мутаций CFTR гена в Японии, не исключая этиологическую роль мутаций CFTR-гена при ХП [359].

Параллельно проводимые исследования в Италии показали наличие 6 мутаций в CFTR-гене (W1282X, N187K, R75Q, 621 + 2T>G, delF508, R1162X) у больных идиопатическим ХП, что составило 12,2 % от общего количества больных идиопатическим ХП [423].

По результатам генетического анализа, проведенного A. L. F. Bernardino и соавт. (2003), у больных различными формами ХП без каких-либо данных за муковисцидоз было найдено 13 мутаций в CFTR-гене (delF508/R851L, delF508/R170C, delF508/L206W, 2N/del F508, N/P205S, N/R31C и N/V920M) (табл. 2.5). Молекулярный анализ показал, что 9,8 % больных ХП имели мутации в CFTR-гене: 3 мутации были гетерозиготными (delF508/R851L, delF508/R170C и delF508/L206W) и 5 больных характери-

Таблица 2.5

Мутации и полиморфизм CFTR-гена в Бразилии (по: Bernardino A. et al., 2003, с сокращ.)

Ген	Локализация	Мутация	Полиморфизм	Частота в хромосомах пациентов	Частота в контрольной группе	P
CFTR	Экзон 2	R31C		1/164 (0,6 %)	—	—
	Экзон 5	R170C		1/164 (0,6 %)	—	—
	Экзон 6	P205S		1/164 (0,6 %)	—	—
		L206W		1/164 (0,6 %)	—	—
		Δ F508		5/164 (3,0 %)	—	—
	Экзон 10					
	Экзон 14a	R851L		1/164 (0,6 %)	—	—
	Экзон 15	V920M		1/164 (0,6 %)	—	—

зовались наличием мутации только на одном аллеле гена (2 N/delF508, N/P205S, N/R31C и N/V920M). Среди 16 пациентов с идиопатическим ХП 5 (31,3 %) имели мутации в CFTR-гене (delF508/R851L, delF508/L206W, N/delF508, N/P205S и N/V920M). Трое из 64 больных алкогольным ХП (4,7 %) также имели CFTR-мутации [115]. Действительно, высокую частоту CFTR-мутаций у больных алкогольным ХП отмечали и ранее, предполагая, что мутации в CFTR-гене могли быть фактором риска для развития алкогольного ХП [479].

Вопрос, являющийся целью проведенных исследований: «Почему люди с CFTR мутациями восприимчивы к развитию ХП?», остается до сих пор открытым. Как мы уже отмечали выше, признаки рецидивирующего ОП или ХП не превышают 10—15-процентный рубеж среди больных с диагностированными формами муковисцидоза. Не секретом является тот факт, что у большинства больных муковисцидозом манифестация клинической картины экзокринной недостаточности ПЖ происходит от момента рождения, прогрессируя в юности и взрослом возрасте. Возможно, у пациентов с внешнесекреторной недостаточностью попросту невозможно развитие эпизодов ОП ввиду того, что функциональная ацинарная ткань утеряна внутриутробно, либо вскоре после рождения [192].

У больных с внешнесекреторной панкреатической недостаточностью сохранность функциональных ацинусов является предпосылкой для развития ХП; потеря функции CFTR, либо его дисфункция может быть фоном для развития ОП в результате воздействия алкоголя, на фоне употребления жирной пищи или некоторых лекарственных средств [156]. Существуют данные, что пациенты с муковисцидозом, имеющие внешнесекреторную недостаточность ПЖ, при наличии хотя бы одного мутированного аллельного гена имеют существенный риск развития ХП, причем признаки ХП даже могут предшествовать диагнозу муковисцидоза [193].

Таким образом, весьма обоснованным выглядит мнение, что ассоциация между CFTR-мутациями, фенотипом и клиническими проявлениями болезни зависит от восприимчивости ПЖ к CFTR-мутациям, воздействию других генетических факторов и влиянию окружающей среды на проявление болезни [318].

Помимо уже описанных выше мутаций гена катионического трипсиногена (R117H, N211), наследуемых по аутосомно-доминантному типу, в публикациях стали появляться данные о значении более редких мутаций гена катионического трипсиногена, наследуемых по аутосомно-рецессивному типу,— A16V, D22G, K23R в развитии ХП. Кроме того, появились публи-

кации, свидетельствующие о наличии N911- и КР6С-мутаций гена катионического трипсиногена в развитии ХП, однако их значение и тип наследования еще не совсем ясны [199, 210, 278, 291, 317, 466, 467, 508].

Так, необычная мутация A16V была первоначально идентифицирована Н. Witt и соавт. (1999) у трех пациентов с идиопатическим ХП и у одного больного НП [508], а в отношении мутации N911 было определено, что у больных ХП с данной мутацией имеется высокий риск возможного оперативного лечения [199]. Впоследствии, на основании результатов исследований, показавших отсутствие мутаций в гене PRSS1 у некоторых больных НП, было предположено, что, возможно, существует другой ген, либо гены, определяющие этиопатогенез НП [115, 210].

Недавно было сообщено о семье с НП, имеющей новую мутацию PRSS1 — R122C (Arg-122 → Cys), которая, естественно не может быть диагностирована при помощи традиционного скрининга, направленного на выявление более часто встречаемой мутации R122H [444]. Как было показано авторами, мутант R122C, так же как и R122H, более устойчив к аутолизу, чем интактный тип, и быстрее самоактивируется при pH = 8. Однако механизм наследования на данный период времени пока не определен.

Как мы упоминали ранее, существует возможность развития первичного ХП на фоне врожденного дефицита α_1 -антитрипсина [344], однако вначале мы изложим несколько общих понятий о физиологии этого белка.

α_1 -Антитрипсин — это выделенный Н. Е. Schultze в 1955 г. сывороточный α_1 -глобулин с молекулярной массой 50 000—55 000, состоящий из 394 аминокислот с периодом полураспада 4—5 дней. Основная часть α_1 -антитрипсина синтезируется в печени, в незначительных количествах — в моноцитах, альвеолярных макрофагах, почках и тонкой кишке, а [α_1 -Антитрипсин ингибирует лизосомальную нейтрофильную эластазу, трипсин, химотрипсин, коллагеназу, тканевый калликреин, фактор Хагемана и плазминоген.

α_1 -Антитрипсин кодируется геном, расположенным в длинном плече 14-й хромосомы. Тип наследования аутосомно-кодминантный. Номенклатура фенотипов α_1 -антитрипсина, как и других ингибиторов протеаз, основывается на электрофоретической подвижности белка. Нормальный белок обозначается буквой М, быстро перемещающийся — F, медленно перемещающийся — P и S, самый медленный — Z. Варианты со сходными электрофоретическими свойствами дополнительно классифицируются по географическим зонам, где они выделены. Существует более 75 различных аллелей гена, кодирующего α_1 -антитрипсин. Это приводит к появлению фенотипов с различной степенью активности α_1 -антитрипсина — Pi-вариантов.

Аллель М дает 50 % активности α_1 -антитрипсина в сыворотке крови, мутантные P- и S-аллели — 12,5 и 30,0 % соответственно. Нормальный фенотип обозначается PiMM, тогда и наблюдается наибольшая активность α_1 -антитрипсина. Наименьшая активность α_1 -антитрипсина наблюдается при ZZ- и Z-фенотипах — 15 и 10 % активности соответственно. Весьма редким является так называемый нулевой фенотип, связанный с развитием эмфиземы легких (табл. 2.6). Дефицит α_1 -антитрипсина ассоциируется с симптомами панкреатита и эмфиземы легких у взрослых и неонатальным гепатитом и циррозом печени у детей.

Распространенность наследственного дефицита α_1 -антитрипсина в России составляет 3,5 % (MZ — 2,2 % и MS — 1,3 %).

В. Н. Novis и соавт. при исследовании 110 больных ХП в Южной Африке установили, что низкий уровень α_1 -антитрипсина соответствовал фено-

Таблица 2.6

Соотношение между фенотипом и концентрацией в сыворотке α_1 -антитрипсина (по Надинской М. Ю., 2003)

Фенотип	Концентрация (% от нормы)	Фенотип	Концентрация (% от нормы)
MM	100	SZ	42,5
MZ	60	PS	40
SS	60	ZZ	15
FZ	60	Z-	10
M-	50	—	0

типу MZ, к тому же предрасполагавшего к развитию воспалительного процесса в ПЖ при приемах алкоголя. Сходные данные были получены и другими исследователями, склонными считать генетически детерминированную недостаточность α_1 -антитрипсина фоном, предрасполагающим к развитию ХП по описанному выше механизму в условиях действия ряда разрешающих факторов, важнейшим из которых является злоупотребление алкоголем [44].

Таким образом, несмотря на тот факт, что связь недостаточности α_1 -антитрипсина и ХП описана еще в 70-х годах прошлого века, некоторые авторы считают, что малое количество наблюдений не позволяет с уверенностью говорить об этиологической роли дефицита α_1 -антитрипсина в развитии ХП [344].

Подводя итог вышеизложенного материала относительно наследственной этиологии панкреатитов, можно заключить, что в ряде исследований, проведенных в группах больных с алкогольным и идиопатическим панкреатитом, были выявлены различные мутации SPINK1, PRSS1 и CFTR, являющиеся непосредственной причиной заболевания при идиопатическом ХП, и фактором, предрасполагающим к развитию ХП у лиц, злоупотребляющих алкоголем. В отношении последней группы до сих пор не определено, какой из компонентов является ведущим механизмом — наследственный или токсический (этанол). Одно, по крайней мере, известно: ХП тяжелее протекает у лиц, имеющих неблагоприятный наследственный фон и злоупотребляющих алкоголем одновременно. Детальных крупномасштабных исследований, посвященных тонким аспектам анализа в данных категориях больных, к настоящему моменту не проведено, но, видимо, их следует ожидать уже в ближайшем будущем.

2.2.4. Лекарственный панкреатит

Лекарственный панкреатит встречается приблизительно в 1,4—2,0 % от всех случаев ХП [89, 340], значительно чаще в группах риска — у детей и ВИЧ-инфицированных больных [507]. В случае лекарственного панкреатита чаще говорят об остром панкреатите, хотя существуют публикации, свидетельствующие о возникновении ХП на фоне длительного приема медикаментов [49, 65].

Лекарственные вещества, которые могут вызывать ОП, можно разделить на 2 группы: первая группа включает те препараты, которые вызывают рецидивирующие приступы ОП после повторного приема конкретного фармакологического агента, например азатиоприн, пентамидин и вальпроевая кислота. Вторая группа включает случаи панкреатита, возникающие

Таблица 2.7

Препараты, вызывающие развитие панкреатита

Препараты, вызывающие развитие эпизодов ОП при повторных однократных приемах лекарств	Препараты, вызывающие развитие панкреатита при длительном приеме
α -Метилдопа 5-аминосалицилаты Азатиоприн/меркаптопурин Циметидин Фуросемид Метронидазол Пентамидин Сулиндак Тетрациклин Вальпроевая кислота Эритромицин	Ацетаминофен Дидеохинозин (dDI) Эстрогены

при длительном приеме препарата, например ацетаминофен и эстрогены. Следует отметить, что механизм развития панкреатита на фоне приема эстрогенов заключается в потенцировании ими гиперглицидемии (табл. 2.7).

Следует отметить, что широкомасштабных исследований в отношении панкреотоксичности лекарственных средств у человека, как это имеет место при лекарственных поражениях печени, на данный момент не существует. Большинство литературных данных, посвященных этому вопросу, являются описанием единичных случаев развития панкреатита на фоне приема какого-либо препарата. Эти данные трудно поддаются анализу, поскольку не всегда бывает известно, имелось ли предшествующее поражение ПЖ, протекающее субклинически, а также не всегда проводится комплексное исследование больного для исключения других возможных причин развития панкреатита. Тем не менее, развитие панкреатита на фоне приема различных препаратов описано в большинстве монографий и учебниках по гастроэнтерологии и внутренним болезням, что позволило нам предоставить читателю современный взгляд на эту проблему.

В табл. 2.8 и 2.9 представлены зарубежные и отечественные данные о фармакологических агентах, вызывающих острый и хронический панкреатит.

Степень тяжести острого панкреатита в основном умеренная или средняя, летальные случаи были зарегистрированы после приема азатиоприна, фуросемида и гидрохлортиазида [310]. Механизм развития панкреатита чаще всего связан с непосредственным токсическим влиянием фармакологического агента на ацинарные клетки и способностью ряда препаратов (фуросемид) повышать вязкость секрета ПЖ [236, 320, 507].

Не так давно был описан случай панкреатита, вызванный введением небольшой дозы кодеина. Однако авторы публикации считают, что развитие острого панкреатита в данном случае не должно расцениваться как возможное побочное действие этого препарата, поскольку данный пациент ранее перенес холецистэктомию [255]. Имеется описание случая развития панкреатита у ребенка на фоне лечения пенициллином [424].

Описано развитие повторных эпизодов развития ОП у 23-летнего мужчины предположительно неизвестной этиологии. При повторном, более подробном, сборе анамнеза стало известно, что все три эпизода ОП про-

Таблица 2.8

Препараты, прием которых неоднократно вызывал развитие острого панкреатита (по Lankisch P. G. et al., 1995 [310])

Подтвержденные данные	Спорные данные
Ингибиторы ацетилхолинэстеразы	Азатиоприн
Аминосалицилаты	Цисплатин
Аспаргиназа	Кортикостероиды
Антихолинэстераза	Циклоспорин
Кальций	Цитарабин
Клозапин	Эритромицин
Диданозин	Фуросемид
Пентамидин	Изониазид
Стибоглюконат натрия	Меркаптопурин
Сулиндак	Метронидазол
Тиазидные диуретики	Нитрофурантоин
Вальпроевая кислота	Парацетамол
	Рифампицин
	Сульфониамиды
	Тетрациклин

Таблица 2.9

Препараты, прием которых индуцировал развитие хронического панкреатита (по В. И. Симаненкову и Г. Ю. Кноррингу, 2001 [65])

Подтвержденные данные	Спорные данные
Тиазидные диуретики	Метронидазол
Тетрациклины	Глюкокортикоиды
Азатиоприн	
Сульфаниламиды	
Сульфасалазин	
Эстрогены	

изошли после употребления препарата пиритинол. Контролируемое введение дозы препарата вызвало у больного четвертый эпизод ОП. Кожные пробы с препаратом были отрицательными, однако было обнаружено, что пиритинол активировал CD4- и CD8-лимфоциты, что позволило авторам сделать вывод о возможном иммунозависимом механизме развития ОП на фоне приема этого препарата [454].

В литературе имеются данные о возникновении ОП на фоне приема статинов: аторвастатина [109, 345], флувастатина [271, 486], ловастатина [82, 398, 519], симвастатина [166, 326, 342, 405] и правастатина [89]. Следует отметить, что в этих исследованиях длительность лечения была различна: так, в исследованиях G. Belaiche и соавт., T. Lons и соавт. [109, 326] отмечено развитие ОП в течение первых суток от начала терапии, в то время как в других исследованиях пациенты использовали статины в течение многих месяцев и даже лет перед развитием клинической картины панкреатита [354, 513]. Только в четырех исследованиях отмечено рецидивирование ОП на фоне повторного приема того же самого препарата, который вызвал ОП при предшествующем приеме [89, 398, 405, 486].

Кроме того, в двух опубликованных к настоящему моменту исследованиях показана ассоциация между комбинированной терапией салицилата-

ми и аторвастатином и острым панкреатитом [109, 133]. Однако существуют указания, что у части больных, получающих данную схему терапии, возможной причиной ОП является гиперлипидемия, микрохолелитиаз или другие факторы [345].

Существуют данные о развитии панкреатита на фоне приема макролидных антибиотиков — эритромицина [205, 246, 257], кларитромицина [325, 407] и рокситромицина [172, 410, 449]. Панкреотоксичность глюкокортикоидов все еще остается спорной, несмотря на несколько известных сообщений [179, 208, 410]. Существует даже специально введенный, но пока еще не общепринятый термин — «стероидный панкреатит», поскольку было доказано, что глюкокортикоиды способны моделировать внешнесекреторную активность ПЖ, способствуя одновременно гиперкоагуляции, увеличению вязкости сока ПЖ [13].

Отмечено развитие ХП на фоне приема пропופола. Авторами отмечено повышение сывороточных уровней амилазы и липазы на фоне длительного приема препарата с редукцией их уровней после его отмены [399].

Существуют указания на возможность развития хронического кальцифицирующего панкреатита при передозировке эргокальциферола [49].

2.2.5. Идиопатический панкреатит

Под идиопатическим ХП понимают клинические, морфологические и гистологические признаки, характеризующие ХП, без возможности идентификации этиологического фактора на момент исследования. Чаще он наблюдается у мужчин; соотношение частоты у мужчин и женщин составляет 7:1 [88].

Таким образом, при наличии повторных атак панкреатита без какой-либо видимой причины текущий эпизод классифицируется как идиопатический ХП (ОП), составляющий от 10 до 30 % от всех панкреатитов [124, 315, 487].

Согласно классификации TIGAR-0 выделяются ранний идиопатический ХП, поздний идиопатический ХП, тропический ХП и неклассифицируемые случаи идиопатического ХП [142].

Выделить ранний (ювенильный) идиопатический ХП, развивающийся в возрасте 15—25 лет, и поздний (сенильный) идиопатический ХП, дебютирующей в возрасте 55—65 лет, предложили Р. Layer и соавт. еще в 1994 г. [315]. Разделение авторами идиопатического ХП на две возрастные группы осуществлялось в результате строжайшего отбора пациентов с исключением больных, употребляющих алкоголь вне зависимости от его количества, и пациентов с подозрением на какую-либо другую причину развития ХП. Используя эти строгие критерии, Р. Layer и соавт. получили достаточно гомогенные группы пациентов с идиопатическим ХП, которые позволили идентифицировать варианты с ранней и поздней манифестацией заболевания.

У больных идиопатическим ювенильным ХП кальцификация ПЖ, экзокринная и эндокринная недостаточность развиваются медленнее, чем у больных идиопатическим сенильным ХП, однако болевой абдоминальный синдром при ювенильной форме идиопатического ХП выражен сильнее. У больных идиопатическим сенильным ХП абдоминальный болевой синдром может отсутствовать в 50 % случаев. Обе формы кардинально отличаются от алкогольного ХП по значительно более медленным темпам кальцификации ПЖ [315].

Недостаток диагностических критериев, медленное развитие кальцификации и структурных изменений ПЖ порой не позволяют осуществлять раннюю диагностику ювенильного идиопатического ХП. По результатам одного из последних исследований [221], время между первым появлением признаков ХП и установлением диагноза идиопатического ХП составляет в среднем 5 лет.

Идиопатический сенильный хронический панкреатит был впервые описан А. Амманн в 1976 г. и выделен в отдельную нозологическую форму на основании достаточно высокой частоты патологических изменений в поджелудочной железе и ее протоковой системе в пожилом возрасте (цит. по [225]). Однако необходимость выделения сенильного панкреатита в отдельную нозологическую форму до сих пор не определена. Имеются доказательства снижения функции ПЖ у пожилых людей [493]. По крайней мере, в отдельных случаях экзокринная недостаточность ПЖ может быть объяснена старением [312], хотя необходимо проведение дополнительных исследований [102]. Общеизвестно, что многие пожилые люди страдают трофологической недостаточностью вследствие мальабсорбции. В то же время существуют данные, что экзокринная функция ПЖ, по всей видимости, не изменяется с возрастом [244]. Интересен и тот факт, что частота случаев острого панкреатита возрастает в 200 раз среди лиц 65 лет и старше [335].

В целом, группа идиопатического панкреатита отличается крайней клинической неоднородностью, в частности непонятны причины преимущественного заболевания идиопатическим ХП в детском, юношеском и пожилом возрасте. Каковы же возможные причины этого феномена? Ответ на этот вопрос получен за последние 10 лет, когда представленность так называемого идиопатического ХП в структуре этиологических причин развития ХП значительно уменьшилась. Это связано с фундаментальными открытиями в панкреатологии, генетике, а также с совершенствованием диагностических методик, позволяющих достоверно выявлять у больных идиопатическим ХП причины развития заболевания: билиарный микролитиаз, дисфункцию сфинктера Одди, наследственные заболевания и аномалию развития ПЖ, а также с расшифровкой роли аутоиммунной патологии в патогенезе ХП.

Наиболее частой причиной панкреатита, выявляемой при детальном обследовании у больных с установленным исходным диагнозом идиопатического ХП, является микрохоледохолитиаз [99, 287]. Как правило, асимптоматические конкременты холедоха длительное время могут оставаться недиагностированными, пока не возникнет эпизод билиарной колики, механической желтухи или ОП, что потребует детального обследования.

В двух исследованиях больных идиопатическим ХП, проведенных в Сиэтле (США) и Испании, было выявлено, что большинство пациентов (до 70 %) причиной развития ХП имели билиарный микролитиаз. Значительная часть из этих больных ответили на консервативное (препараты урсодезоксихолевой кислоты) и оперативное лечение (холецистэктомия, эндоскопическая папиллосфинктеротомия) сокращением частоты обострений ХП [319, 414].

По данным R. P. Veni и соавт. [495], после проведенных ЭРХПГ и манометрии сфинктера Одди у больных идиопатическим ХП в 38 % случаев выявлена причина заболевания (рис. 2.9). В аналогичных исследованиях M. Kaw и G. J. Brodmerkel [287], использовавших ЭРХПГ, манометрию сфинктера Одди и микроскопию желчи, причина ХП установлена у

79 % больных. Так, у 21 % больных предположительно идиопатическим ХП был выявлен папиллярный стеноз, в 5 % случаев — холедохолитиаз, микрокристаллы желчи обнаружены у 50 % больных, дисфункция сфинктера Одди у больных с сохраненным желчным пузырем и после холецистэктомии — в 31 и 47 % случаев соответственно.

Частота холедохолитиаза у больных идиопатическим ХП способствовала появлению и укреплению точки зрения, что у таких пациентов даже при отсутствии конкрементов в желчном пузыре по данным комплексного обследования возможно проведение варианта пробного лечения посредством холецистэктомии, т. е. лапароскопическая холецистэктомия использовалась как диагностический критерий. Данная тактика вряд ли может быть оправданна, особенно в группе с сенильным идиопатическим ХП, где зачастую имеется коморбидный фон (сердечно-сосудистая патология, неврологические заболевания и многое другое), и подобная «эмпирическая терапия» имеет очень высокий операционный риск. Однако, существуют свидетельства, что у многих больных идиопатическим ХП после проведенной лапароскопической холецистэктомии по поводу хронического бескаменного холецистита отмечено прекращение рецидивирующего течения ХП. В ряде случаев интраоперационно был обнаружен холедохолитиаз, который не удавалось диагностировать при помощи множества предоперационных обследований [99]. При этом сохраняющиеся после холецистэктомии рецидивы панкреатита рассматриваются как следствие гипертензии сфинктера Одди [203], либо других причин, в частности опухолей фатерова сосочка и терминального отдела холедоха, аномалий развития (киста холедоха, pancreas divisum и др.) [99].

Так, J. Sahel и соавт. отметили, что одной из причин идиопатического панкреатита была pancreas divisum, которая выявлялась у 21 % больных [420], что было достоверно выше, чем частота данной аномалии среди всех лиц, перенесших ЭРХПГ (5 %). Аналогичные данные представил J. M. Richter, свидетельствуя, что в 19 % случаев идиопатический ХП был обусловлен расщепленной ПЖ, в то время как pancreas divisum наблюдалась только у 5 % лиц без панкреатита, обследованных при помощи ЭРХПГ [413]. Эти наблюдения позволяют заключить, что pancreas divisum может быть одной из причин, объясняющих развитие панкреатита в группе больных идиопатическим ХП. В то же время по данным M. Kaw и G. J. Brodmerkel [287] pancreas divisum выявлена только у 6 % больных идиопатическим ХП.

Не так давно появились данные, что у 20—40 % пациентов с ранним

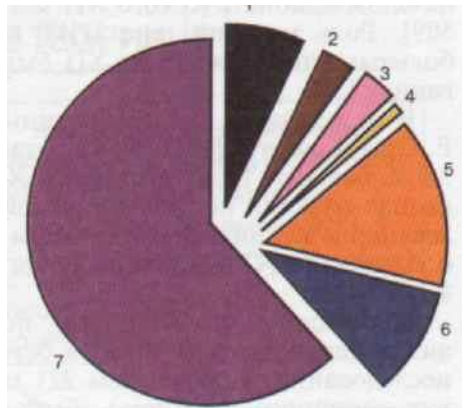


Рис. 2.9. Причины идиопатического панкреатита. После проведения ЭРХПГ и манометрии сфинктера Одди причина панкреатита устанавливается в 38 % случаев, наиболее часто выявляются холелитиаз и дисфункция сфинктера Одди (по Veni R. P. et al., 1989 [495]).

1 — ЖКБ (7%), 2 — холедохолитиаз (3%), 3 — опухоль фатерова сосочка (3%), 4 — стриктура ГПП (0,9%), 5 — дисфункция сфинктера Одди (15%), 6 — pancreas divisum (9,5%), 7 — собственно идиопатический ХП (62%).

началом идиопатического ХП могут присутствовать мутации SPINK1 [393, 509]. Роль мутаций гена **ПНТ** в качестве первопричины панкреатита у больных идиопатическим ХП были подтверждены в дальнейших исследованиях [393, 509].

В то же время, согласно данным исследований, проведенных в Италии E. Gaia и соавт. (2002), N34S мутации в PSTI-гене были выявлены только у 3,9 % больных идиопатическим ХП, причем авторами было отмечено, что данная мутация не имеет никакой связи со временем манифестации заболевания и клиническим течением ХП [222]. P. Salascone и соавт. сообщают о выявлении N34S мутации среди больных идиопатическим ХП с частотой 4,1 % [423].

Проводились исследования, посвященные изучению возможности развития идиопатического ХП в результате мутаций PRSSI-гена. В одном из исследований, включавшем 221 пациента с идиопатическим ХП (отсутствие семейного анамнеза), было выявлено только три случая мутаций: один - с R122H и два - с A16V [148].

Генетический фон также был исследован у больных идиопатическим ювенильным ХП, заболеванием, которое весьма похоже в клиническом плане на НП [480]. Ш22Н-мутация была обнаружена у одного пациента идиопатическим ювенильным ХП, так же как и мутация A16V. Результаты этих исследований показывают, что в ряде случаев скрининговое обследование больных идиопатическим ХП может выявить наследственный характер заболевания, связанный с мутациями гена катионического трипсинагена, протекающие латентно у родственников больного.

Существуют данные, что у части больных идиопатическим ХП возможны другие этиологические факторы — гиперкальциемия, возникающая у 90 % больных гиперпаратиреоидизмом, и гипертриглицеридемия. Среди определенных факторов развития ХП предполагается наличие воздействия на ПЖ различных препаратов, преимущественно гомеопатических и нелецензированных средств. Также возможно применение запрещенных и наркотических веществ, используемых зачастую наркоманами в токсических дозах, воздействие которых на ПЖ еще не изучено. Среди больных ХП, злоупотребляющих алкоголем, часто встречаются пациенты, категорически отрицающие употребление алкоголя, и очередной эпизод обострения заболевания может быть расценен как идиопатический ХП. При системных заболеваниях соединительной ткани нередко встречается ишемия в микрососудистом русле, в том числе и в паренхиме ПЖ, что может клинически проявиться атакой панкреатита.

Мы считаем, что при обследовании больного идиопатическим ХП после исключения всех возможных причин развития заболевания необходимо выполнять генетическое исследование. В литературе бытует мнение, что большинство пациентов желают знать свой генетический статус относительно этой болезни [143].

Тропический панкреатит остается одним из главных вариантов ХП в некоторых странах (Индонезия, Южная Индия, тропическая Африка, Латинская Америка). Тропический панкреатит не связан с приемом алкоголя и встречается у детей и молодых людей (чаще до 20 лет) обоих полов [43]. До последнего времени развитие тропического ХП связывали с особенностями рациона больных в этом регионе, в частности с низким потреблением жиров (приблизительно 30 г в день) и белков (около 50 г в день); особое значение придавали недоеданию матерей в период беременности [49, 389, 430].



Рис. 2.10. Алиментарные теории тропического панкреатита.

Существует мнение, что недостаток микроэлементов (селена и меди) и наличие в пище токсинов (например, гликозидов кассавы и корней маниока) являются дополнительными этиологическими факторами развития тропического панкреатита [13, 430]. Известно, что в 100 г кассавы, употребляемой наиболее бедным контингентом многих афро-азиатских стран, содержится 65 мг токсичных гликозидов, реагирующих с соляной кислотой желудочного сока с образованием гидроциановой кислоты. Фермент родоназа действует на гидроциановую кислоту, приводя к образованию в присутствии адекватных количеств метионина и цистина трицианатов, которые ингибируют большое количество ферментов, в том числе супероксиддисмутазу — важный компонент антиоксидантной системы организма [395]. Таким образом, патогенез тропического ХП можно частично объяснить дефицитом антиоксидантов при наличии вторичной дисфункции эндогенной антиоксидантной системы на фоне большого содержания цианогенов в пище (рис. 2.10).

В настоящее время описаны две клинические формы тропического ХП. Клиническими проявлениями *тропического кальцифицирующего ХП* являются рецидивирующий болевой абдоминальный синдром с быстрым присоединением внешнесекреторной недостаточности на фоне выраженной кальцификации ПЖ. В дальнейшем присоединяется сахарный диабет. **Фиброкалькулезный панкреатический диабет** манифестируется развитием инкреторной недостаточности, сахарный диабет у этих больных служит первым и главным признаком заболевания [417].

На сегодняшний день представления об этиопатогенезе тропического ХП изменились. Исследователи все чаще склоняются к наследственной природе заболевания, продолжая поиски возможных внешних и других причин [417], результаты некоторых из них мы рассмотрим ниже. Однако к настоящему моменту этиологическая принадлежность группы тропических панкреатитов до конца не ясна, и мы в соответствии с классификаци-

ей TIGAR-O будем рассматривать тропический панкреатит в группе идиопатических панкреатитов.

В целом, мутации гена ПИТ находят с частотой до 50 % случаев у пациентов с тропическим кальцифицирующим ХП [141, 416]. Недавно было показано, что мутация N34S увеличивает вероятность развития фиброкалькулезного панкреатогенного диабета у лиц в индийском регионе, хотя не известно, является ли эта мутация непосредственной причиной развития ХП [256].

Наиболее объемными исследованиями, опубликованными в последнее время и посвященными исследованию наличия №48-мутаций у больных тропическим ХП, можно считать исследования А. Schneider и соавт., проведенные в Бангладеш. Авторами были обследованы 22 пациента с фиброкалькулезным панкреатическим диабетом и 15 больных тропическим кальцифицирующим ХП. Ю48-мутация была выявлена в 55 % случаев при фиброкалькулезном панкреатическом диабете, что было достоверно чаще ($p < 0,00001$), чем в контрольной группе из здоровых лиц (1,3 %), и у 20 % больных тропическим кальцифицирующим ХП, что также достоверно превышало уровень контрольных значений ($p = 0,04$). Уровень прочих мутаций гена ПИТ (P55S, Y54H) у больных тропическим панкреатитом достоверно не отличался в сравнении с контрольной группой. Полученные результаты позволили авторам сделать заключение, что мутация N34S SPINK1 увеличивает риск развития фиброкалькулезного панкреатического диабета и тропического кальцифицирующего панкреатита [435].

По данным исследований Е. Bhatia, проведенных в северной Индии, было обследовано 66 больных тропическим кальцифицирующим ХП, в том числе 49 больных с развившимся сахарным диабетом и 92 добровольца контрольной группы. У 44 % больных тропическим панкреатитом выявлены №48-мутации, причем у 14 % больных тропическим ХП мутация была гомозиготной. Напротив, в контрольной группе Ю48-мутация выявлена только у 2,2 % лиц, причем во всех случаях контроля мутации были гетерозиготными. Авторами было определено, что тяжесть панкреатита и наличие диабета достоверно не различались в группах больных тропическим ХП с N34S мутацией либо без нее [118].

2.3. Редкие этиологические формы ХП

В табл. 2.10 представлены более редкие этиологические факторы развития ХП, нежели рассмотренные нами ранее. В этом разделе мы более подробно остановимся на особенностях этиопатогенеза каждой из вышеуказанных причин.

В то же время следует учитывать, что нередко в развитии ХП участвуют несколько этиологических факторов одновременно [49].

2.3.1. Острые отравления химическими агентами

Литературные данные, свидетельствующие о развитии ОН на фоне отравлений коррозионными ядами, органическими кислотами, щелочами и сильными окислителями, хлорированными углеводородами, фосфорорганическими инсектицидами, солями тетраборной кислоты и другими веществами встречаются достаточно часто [22, 35]. Однако нами в доступной

литературе не найдено данных, описывающих длительный мониторинг за такими больными, в частности за состоянием морфологической структуры и функции ПЖ. Одним словом, способны ли такие агрессивные вещества потенцировать развитие ХП, не известно.

При химическом повреждении (щелочами, кислотами, окислителями) повреждающее действие ядов реализуется следующими механизмами [35]:

1. Химический ожог слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки в зоне фатерова сосочка, приводящий к отеку последнего и нарушению оттока желчи и панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку с формированием внутрипротоковой гипертензии.

2. Резкая стимуляция экзокринной секреции ПЖ в ответ на попадание кислоты в двенадцатиперстную кишку.

3. Резорбтивное действие прижигающих жидкостей (гемолиз, системное нарушение микроциркуляции и реологии крови) может привести к генерализованному поражению внутренних органов, в том числе и ПЖ.

Развитие ОП возможно при пероральных отравлениях хлорированными

Таблица 2.10

Редкие этиологические причины развития панкреатита

Этиологический вариант	Характеристика
1. Острые отравления	а) фосфорорганические вещества; б) соли тетраборной кислоты
2. Травма	а) абдоминальная; б) послеоперационная; в) после диагностических и лечебных манипуляций
3. Аутоиммунный панкреатит	а) болезнь Крона, неспецифический язвенный колит; б) синдром Шегрена; в) первичный билиарный цирроз печени
4. Системные заболевания и васкулиты	а) ревматизм; б) пурпура Шенлейна—Геноха; в) системная красная волчанка; г) узелковый периартериит
5. Вирусные и бактериальные инфекции, глистные инвазии	а) сепсис; б) вирусы кори, инфекционного паротита, Эпштейна—Барр, цитомегаловирусы, вирусы Коксаки, гепатитов В и С, ВИЧ; в) микоплазменная пневмония; г) аскаридоз, описторхоз
6. Нарушения метаболизма	а) гиперлипидемия; б) сахарный диабет; в) гиперкальциемия; г) гиперпаратиреоз; д) нарушения обмена аминокислот (лизин, цистеин, глицин); е) гемохроматоз; ж) хроническая почечная недостаточность, уремия
7. Аномалии развития и наследственные заболевания ПЖ (кроме НП)	
8. Прочие факторы	а) булимия, употребление жирной пищи; б) беременность; в) дефицит антиоксидантов в пище; г) циркуляторные расстройства (ишемический панкреатит); д) глютеновая энтеропатия (целиакия)

углеводородами (дихлорэтаном, трихлорэтаном, четыреххлористым углеродом), учитывая их полиорганное действие на организм пострадавшего. Хотя в клинической картине отравления преобладают нарушения кровообращения и дыхания (признаки экотоксического шока), токсический гепатит, гастроэнтерит, нефрит, все вышеперечисленное оказывает неблагоприятное воздействие и на паренхиму ПЖ.

При острых пероральных отравлениях фосфорорганическими инсектицидами возникает не только гиперсаливация, бронхорея, но и острый гастроэнтерит, что также сказывается на состоянии функции ПЖ. В организме накапливается избыток ацетилхолина, стимулирующего панкреатическую секрецию, способствуя развитию ОП [35].

2.3.2. Травма поджелудочной железы

Развитие так называемого травматического панкреатита возможно при закрытых травмах органов брюшной полости, при термической травме, в послеоперационном периоде, а также после диагностических и лечебных манипуляций, преимущественно эндоскопических (ЭРХПГ, эндоскопическая папиллосфинктеротомия и др.).

2.3.2.1. Абдоминальная травма

Травматические повреждения ПЖ составляют 1—8 % всех травм органов брюшной полости; из всех случаев травматических повреждений ПЖ ее изолированные повреждения не превышают 20 % случаев. Учитывая специфику анатомической локализации ПЖ, большинство ранений носит, как правило, сочетанный или комбинированный характер. Более чем у 30 % пострадавших причиной травмы является сильный удар в верхнюю часть живота, в результате которого происходит сдавление ПЖ между травмирующим предметом и телами позвонков, вплоть до разрыва органа. Другие механизмы включают образование контузий и надрывов на передней поверхности органа и «гилютинирование» ПЖ между головкой и телом при передавливании связкой Трейтца.

При тупой травме живота нередко возникают сложные диагностические проблемы, особенно когда пациенты не помнят или умышленно скрывают обстоятельства получения травмы. Разрыв железы иногда не сопровождается массивным кровотечением, сопутствующим повреждениям внутренних органов, а также быстро прогрессирующим воспалительно-деструктивным процессом в самой pancreas. Поэтому у таких пациентов нередко в течение длительного времени отсутствуют боли в животе, а состояние остается относительно удовлетворительным. В отдаленном периоде после закрытой травмы живота основной причиной смерти больных является хронический посттравматический панкреатит [56]. К другим поздним осложнениям абдоминальной травмы относятся кисты и свищи ПЖ [35]. В генезе посттравматического панкреатита в первую очередь играют роль ишемия, механическое повреждение протоков и явления протоковой гипертензии.

1. Повреждение ПЖ сопровождается первичным травматическим некрозом ее паренхимы, в зоне которого начинается и развивается последующий деструктивно-воспалительный процесс.

2. При механической травме всегда имеется нарушение кровоснабжения

ПЖ (механическое повреждение сосудов, паренхиматозные кровоизлияния) и вторичные микроциркуляторные расстройства в результате шока, кровопотери, медикаментозной противошоковой (норадреналин и другие катехоламины) и инфузионно-трансфузионной терапии (жировая эмболия, эмболия сгустками реинфузированной крови больного либо донорской крови, вводимой внутриаптериально).

3. В большинстве случаев отмечается повреждение протоковой системы, что создает условия для активного ферментативного повреждения как травмированных, так и неизмененных тканей ПЖ.

4. В ранние сроки после перенесенной травмы часто развиваются различные патологические состояния, приводящие к затруднению оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку:

- отек большого дуоденального сосочка при панкреатодуоденальных повреждениях,
- синдром холестаза при одновременном повреждении желчевыводящих путей и печени с возможным рефлюксом желчи в ГПП,
- дуоденостаз, являющийся патогномичным как для травмы ПЖ, так и для других состояний, зачастую сопровождающих абдоминальную травму (перитонит, забрюшинные гематомы и др.).

При отсутствии дополнительных этиопатогенетических факторов развития ОП, процесс в ПЖ может ограничиться зоной травматического воздействия. При наличии совокупности неблагоприятных факторов, воздействующих на ПЖ, возможно развитие прогрессирующей альтерации ПЖ, забрюшинной клетчатки и др.

Факторы, способствующие развитию острого травматического панкреатита [35]:

- уровень секреторной активности ПЖ на момент повреждения, которая могла быть стимулирована предшествующим травме приемом пищи, алкоголя;
- наличие системных расстройств микроциркуляции и нарушение перфузии в ткани ПЖ (атеросклероз, системные заболевания соединительной ткани и др.);
- исходный хронический воспалительный процесс в ПЖ.

2.3.2.2. Термическая травма

Панкреатит при ожоговой болезни — редкое, но опасное осложнение, которое может возникнуть как в периоде ожогового шока, так и в периоде ожоговой токсемии и септикопиемии. Патологические расстройства, характеризующие отдельные периоды ожоговой болезни, создают условия для развития ОП. Для периода ожогового шока характерны значительные расстройства микроциркуляции в ПЖ, при ожоговой токсемии и сепсисе — дистрофические и реактивные изменения в паренхиме железы, для ожогового истощения — атрофические и склеротические изменения в паренхиме ПЖ.

При ожоговой болезни могут возникать интерстициальный, мелкоочаговый панкреонекроз и гнойно-некротический ОП [35].

В целом длительное течение ожоговой травмы, особенно при обширных поражениях, с учетом вышеуказанного создает условия для развития не только острого, но и хронического панкреатита.

2.3.2.3. Послеоперационный панкреатит

Послеоперационный панкреатит — достаточно частое осложнение операций на верхнем этаже брюшной полости, прежде всего на ПЖ и соседних органах, имеющих с ней анатомические и функциональные связи. Частота послеоперационных панкреатитов у этой категории больных составляет 4—6,5 %. Однако возможно возникновение ОП и после внебрюшных операций, например, на органах грудной полости, после кардиохирургических вмешательств и операций на головном мозге [13, 35].

Процесс альтерации паренхимы ПЖ включает следующие механизмы:

1. Прямая травма ПЖ при мобилизации желудка, спленэктомии и др.
2. Дуоденальная гипертензия, связанная с особенностями вмешательства и как проявление особенностей течения послеоперационного периода.
3. Билиарная гипертензия в ходе операций на желчевыводящих путях.
4. Ишемия ПЖ вследствие системных и регионарных расстройств кровообращения и микроциркуляции в ответ на травму.
5. Гиперстимуляция внешнесекреторного аппарата ПЖ после длительного голодания.
6. Комбинация вышеуказанных механизмов.

Несмотря на широкую представленность названных иницирующих механизмов послеоперационного панкреатита, патогенез заболевания окончательно не раскрыт. Ограничена информация об экзосекреции ПЖ после оперативной агрессии; противоречивы данные о наличии или отсутствии гиперсекреции после операции.

В контексте сказанного наиболее интересными представляются экспериментальные исследования С. Э. Восканяна, Г. Ф. Коротько и соавт. [8], анализировавших функцию ПЖ после панкреатоеюностомии и резекции ПЖ у собак, причем существенных различий в характере трансформации панкреатической секреции, внутрипротокового давления, ферментативной активности сыворотки крови и гистологической структуры ПЖ при различных видах операций не отмечено, что свидетельствует об универсальности морфофункциональных изменений в ПЖ после операции. Авторами было определено, что внешнесекреторная функция ПЖ трансформируется в последовательные фазы нарастающей и убывающей гиперсекреции. В первые часы после операции отмечено прогрессивное увеличение секреции ферментов, белка и бикарбонатов, ставшее достоверным уже в течение 1-го часа послеоперационного периода. Рост объема панкреатической секреции, содержания общего белка и бикарбонатов, рост общей протеолитической активности и активности амилазы секрета продолжался до 5-го часа, триптической и липолитической — до 7-го и 10-го часа соответственно после операции. Время повышения активности панкреатических ферментов в сыворотке крови примерно соответствовало срокам повышения их активности в панкреатическом соке. В течение 2-го и 3-го часа возрастало внутрипротоковое давление — в 2,2 и 3,2 раза соответственно, с максимумом к 5-му часу послеоперационного периода с превышением исходных значений в 3,7 раза. Этим изменениям экзосекреции ПЖ и ферментемии соответствовали явления резкого отека паренхимы органа, периваскулярных, периневральных и перидуктальных пространств, выраженные расстройства интраорганных кровообращения с резкой вазодилатацией, стазом и сладжем форменных элементов крови. В эти же сроки отмечена выраженная дилатация выводных протоков ПЖ, в большей степени внутридольковых и междольковых, туго заполненных густым секретом, что свиде-

тельствует о гидродинамической перегрузке протоков. Внутрипротоковая слизисто-белковая преципитация в первые часы после операции была единичной, общее число обтурированных протоков было небольшим. Некротические изменения в ПЖ в первые часы после операции были незначительными, однако отмечалась тенденция к увеличению площади деструкции. С 10-го часа после операции и далее напряженность ацинарной и дуктулярной панкреатической экзосекреции уменьшалась. Объем панкреатической секрета на 15-й час после операции соответствовал предоперационному уровню, а секреция белка и протеолитических ферментов была ниже, чем до операции. Амилолитическая и липолитическая активность панкреатического сока и дебиты ферментов оставались достоверно повышенными спустя 15 ч; аналогичная тенденция прослеживалась при анализе активности панкреатических ферментов в сыворотке крови. Несмотря на снижение внутрипротокового давления, начиная с 10-го часа послеоперационного периода, даже к 15-му часу, уровень давления достоверно превышал нормальные величины. В эти сроки послеоперационного периода отмечены прогрессирование нарушений реогемодинамики в ПЖ, тромбоз сосудов, диapedез эритроцитов из их просвета, периваскулярные геморрагии. Количество окклюзированных пробками протоков уменьшалось, а площадь деструкции ткани ПЖ неуклонно возрастала, составив к 10-му часу 3,7 % поверхности органа. Очаги некроза, как правило, не имели четкого ограничения, перифокальная инфильтрация была выражена незначительно. Через 12 ч после операции площадь деструкции увеличилась до 8 % поверхности органа за счет слияния очагов близлежащих некротизированных тканей [8].

Таким образом, до 7-го часа после операции отмечалось последовательное увеличение панкреатической экзосекреции с симультанным повышением внутрипротокового давления и активности ферментов в сыворотке крови, что свидетельствовало о значительном несоответствии количества панкреатического сока элиминационным возможностям протоков ПЖ [8].

В целом, гиперсекреция после прямых операций на ПЖ является важным звеном патогенеза острого послеоперационного панкреатита, обуславливающим быстрое функциональное истощение экзокриноцитов, дуктальную гипертензию и гиперферментемию, что обосновывает проведение превентивного угнетения панкреатической секрета после операции [8].

2.3.2.4. Панкреатит, обусловленный диагностическими и лечебными манипуляциями

Группа постманипуляционных панкреатитов включает в себя панкреатиты, развившиеся на фоне:

- 1) эндоскопических манипуляций (ЭРХПГ, эндоскопическая папиллосфинктеротомия, баллонная дилатация БДС, холангиография, литоэкстракция из ГПП, стентирование ГПП);
- 2) диагностических (верификация диагноза) и лечебных (пункционная цистостомия) пункций ПЖ (чрескожная, через заднюю стенку желудка);
- 3) внутрипротоковой окклюзии ПЖ различными быстроотвердевающими материалами (постокклюзионный панкреатит).

Панкреатит, обусловленный эндоскопическими манипуляциями. ОП является наиболее частым осложнением после манипуляций с вовлечением фатерова сосочка; частота ОП колеблется в пределах 1—40 %, составляя, по данным проспективных исследований, в среднем около 5 % [235]. Зна-

чительный разброс статистических данных прежде всего обусловлен различиями в критериях определения панкреатита, исследованиями отдельных популяций пациентов, имеющих различный риск развития ОП, а также различиями в методиках проведения манипуляции, в опыте эндоскопистов и типе используемого оборудования. Кроме того, известно, что большинство эпизодов развития ЭРХПГ-индуцированных панкреатитов протекают в легкой форме (около 90 %) и могут быть не диагностированы, и только около 10 % случаев характеризуются развитием тяжелого панкреатита с длительной госпитализацией, интенсивной терапией и использованием главных ресурсов больницы; эти пациенты также имеют существенную смертность. Однако в последние годы, несмотря на технические усовершенствования и большой накопленный опыт эндоскопии в проведении ЭРХПГ, частота развития постманипуляционных панкреатитов все еще не уменьшилась [468].

Хотя процесс инициации патофизиологических механизмов с развитием ОП при ЭРХПГ остается не до конца ясным, считается, что, так же как и при других этиологических формах ОП и ХП, происходят деструкция паренхимы и аутолиз тканей ПЖ собственными ферментами. Этот механизм был представлен В. Glasbrenner и соавт. в экспериментальной модели на животных [229]. Поскольку триггерный механизм, вызывающий преждевременную внутриклеточную активацию трипсинагена, до сих пор неизвестен, существует альтернативный механизм, когда механическое повреждение ацинарных клеток приводит к оксидативному стрессу, нуклеарной транслокации ядерного фактора каппа В и последующей транскрипции провоспалительных цитокинов. Эта последовательность событий сопровождается хемотаксией, активацией макрофагов, Т-лимфоцитов и нейтрофилов, которые являются ответственными за последующие некрозы ацинарной паренхимы и прогрессирование провоспалительного каскада [177], о чем мы более подробно поговорим в главе 3 монографии. Сейчас же мы рассмотрим основные причинные факторы развития ОП после эндоскопических манипуляций, включающие механические, химические, ферментные и микробные факторы развития постманипуляционного ОП.

Механические факторы прицельно изучались в недавнем проспективном мультицентровом исследовании М. L. Freeman и соавт.; авторами было определено, что баллонная дилатация сфинктера Одди, затруднения при канюляции БДС, панкреатическая сфинктеротомия и многократные инвазии в ГПП являются независимыми факторами частоты развития постманипуляционных панкреатитов [217].

Канюляционная травма БДС — наиболее частая причина развития спазма сфинктера Одди и/или его отека, в результате чего создаются условия для нарушения оттока панкреатического сока с последующим развитием ОП. Важность этого механизма была недавно выдвинута на первый план японской группой [84], показавшей, что частота ОП после эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) значительно выше, чем после ЭРХПГ. Однако панкреатит, развившийся после ЭПСТ, имеет значительно более благоприятное течение, что было объяснено авторами снижением внутрипротокового давления.

Установка панкреатического стента является наиболее эффективной процедурой, препятствующей развитию постманипуляционного панкреатита. Было доказано, что установка стентов в ГПП значительно уменьшает частоту развития ОП после билиарной сфинктеротомии при дисфункции сфинктера Одди [213, 463], после панкреатической сфинктеротомии [385],

баллонной дилатации сфинктера Одди при билиарной литоэкстракции [83] и при тотальной сфинктеротомии [446].

Баллонная дилатация БДС предложена как альтернатива ЭПСТ при экстракции конкрементов из желчевыводящих путей [338, 339], однако результаты проведенных дальнейших исследований оказались противоречивы и однозначно не определили, снижает ли применение баллонной дилатации частоту постманипуляционных осложнений [83, 84, 112, 119, 169, 183, 213, 217, 250, 280, 284, 297, 338, 339, 371, 373, 385, 442, 446, 463, 484]. На основании результатов собственных исследований М. L. Freeman и соавт. заключили, что баллонное расширение БДС с целью литоэкстракции конкрементов холедоха нельзя рекомендовать в качестве стандарта, особенно при высоком риске развития осложнений у конкретного больного и отсутствии противопоказаний к ЭПСТ [217].

Электрокоагуляция в зоне терминальной части ГПП может способствовать развитию отека вокруг его просвета с последующим блоком оттока панкреатического секрета [468].

По данным мультицентровых исследований, высокая частота развития ОП при папиллотомном доступе к общему желчному протоку в первую очередь связана с квалификацией врачей-эндоскопистов [217, 327, 336]. При этом частота развития осложнений не отличается от таковой при стандартной ЭПСТ, когда папиллотомия выполнена опытным эндоскопистом [126, 218, 283, 443, 492]. Результаты этих исследований предполагают, что частота развития осложнений в большей степени зависит от человеческого фактора, чем от технических аспектов. Использование панкреатических стентов более приоритетно, чем надрез струной, и может значительно предотвращать частоту развития постманипуляционного панкреатита [443].

В одном из двух крупных мультицентровых проспективных исследований, проведенных в Италии [327], осуществляли сравнение частоты ОП в различных медицинских центрах, которые были разделены по принципу числа проведенных исследований — более и менее 200 ЭРХПГ в год. В крупных центрах отмечено достоверно меньшее число осложнений (2,0 % против 7,1 %, $p < 0,001$) и связанных с ними случаев летальных исходов (0,18 % против 0,75 %, $p < 0,05$) по сравнению с малыми медицинскими учреждениями.

В ретроспективном исследовании, проведенном Т. Rabenstein и соавт. [229], была проанализирована взаимосвязь навыков и опыта эндоскопистов с результатами ЭПСТ, и было выявлено, что проведение врачом-эндоскопистом менее 40 ЭРХПГ в год является единственным существенным фактором, определяющим частоту возникновения осложнений (9,3 % против 5,6 %; $p < 0,05$). Эти данные были подтверждены дальнейшими проспективными исследованиями Т. Rabenstein и соавт. [177]. Результаты предшествующих и собственных исследований позволили авторам предположить, что опыт эндоскописта в большей степени, чем индивидуальные особенности пациентов и технические особенности манипуляций, определяет частоту развития постманипуляционного панкреатита.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что у пациентов с доступным малым дуоденальным сосочком и добавочным панкреатическим протоком отмечается более низкая частота развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита [330]. Это косвенно подтверждает важность отмеченных ранее механизмов. Возможно, что при функционировании добавочного панкреатического протока будет более адекватный отток панкреатического секрета, несмотря на отек БДС.

Безусловно, большое значение в повреждении эпителия протоков и

ацинусов имеют объем контрастного вещества и уровень давления при введении контраста в ГПП. Возникающее повреждение, вероятно, происходит в результате разрушения клеточных мембран и проникновения внутрипротокового содержимого (как контраста, так и части секрета) в межклеточное пространство [119]. К настоящему моменту известно, что уровень повышения активности панкреатических ферментов в крови прямо коррелирует с объемом вводимой контрастной массы [484]. Повреждение ацинусов (так называемая ацинаризация) отмечается в случае, когда объем, введенный в ГПП, значительно превышает его вместимость, а также при быстром введении контраста либо при введении контрастного вещества с высоким давлением [284, 297]. Поэтому уменьшение давления при введении контраста может минимизировать частоту повреждения ГПП или ацинусов. В экспериментальных исследованиях R. L. Waldron и соавт., вводивших в ГПП подопытных животных смесь контраста и инертного маркера, было определено, что после ацинаризации введенный маркер обнаруживался главным образом в промежуточном пространстве между ацинарными клетками, периваскулярными зонами и эпителиальными клетками, а также под базальной мембраной ацинарных клеток [498].

Глубокая «слепая» канюляция увеличивает вероятность подслизистого повреждения БДС и перфорации ГПП с подслизистым или интрапанкреатическим введением контраста. Подслизистое введение контрастного вещества осложняет дальнейшие эндоскопические манипуляции, в то время как перфорация протока однозначно вызывает развитие ОП [442].

Химические факторы. Весьма логичным выглядит мнение, что осмолярность и иодсодержащий состав контрастных средств играют определенную роль в возникновении ЭРХПГ-индуцированного панкреатита, поскольку при использовании низкоосмолярных веществ, которые в большинстве своем не содержат йод, степень развития осложнений должна быть значительно меньше [468]. Результаты ряда исследований, в которых проводилось сравнение воздействия на ПЖ различных контрастных средств, нельзя признать однозначными [169, 250, 280, 373]; однако применение низкоосмолярных, не содержащих йод контрастных веществ должно быть более предпочтительным в клинической практике. Существует предположение, что некоторые контрастные вещества могут активировать конверсию трипсиногена в трипсин в панкреатическом соке [469].

Ферментные и микробные факторы. Теоретическое обоснование возможности развития ХП после эндоскопических манипуляций. Существует предположение, что среди неизученных, но теоретически возможных причин развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита может быть механический занос активированных кишечных ферментов и продуктов жизнедеятельности бактерий, количественные и качественные характеристики которых до сих пор не изучены, в ГПП [469]. Развивая эту мысль, мы также предполагаем, что большое значение может иметь дуоденопанкреатический реф-люкс после ЭПСТ или баллонной дилатации сфинктера Одди, развившийся в результате несостоятельности сфинктерного аппарата. Несостоятельность БДС после ЭПСТ может существовать неопределенно долго, что теоретически предполагает возможность развития ХП после эндоскопических вмешательств на БДС по механизму билиарнозависимого панкреатита. Однако в доступной литературе данных мультицентровых контролируемых исследований, подтверждающих эту гипотезу, нами не найдено.

Существует предположение, что бактериальная флора может играть роль в индукции постманипуляционного панкреатита, однако повреждающий механизм при этом до сих пор не совсем ясен. Считается, что специ-

фические бактериальные ферменты, токсины и прочие белки бактериального происхождения могут потенцировать экспрессию цитокинов из моноцитов и стимулировать развитие панкреатита [293]. Это даже послужило одной из причин применения антибактериальных средств для профилактики развития ОП и ХП при ЭРХПГ согласно рекомендациям Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) от 1998 г. [412].

Большое значение в развитии повреждений ПЖ после эндоскопических манипуляций принадлежит стенозу сфинктера Одди, особенно стенозу терминального отдела ГПП, способному в течение нескольких недель привести к развитию ХП.

Постокклюзионный панкреатит. Внутрипротоковая окклюзия различными быстроотвердевающими материалами (акриловый гель, клей КЛ, про-ламин, силиконовые композиции и др.) находит все большее применение как хирургическое пособие при хроническом болевом панкреатите, травме ПЖ, а также как вариант завершения проксимальной резекции ПЖ. Это вмешательство основано на полном заполнении протоковой системы ПЖ указанными материалами, в результате чего достигается выключение панкреатической экзокринной функции и атрофии железистой паренхимы при относительной сохранности островкового аппарата.

Внутрипротоковая окклюзия ПЖ закономерно сопровождается развитием постокклюзионного панкреатита, который в большинстве случаев носит интерстициальный характер, купируясь на 3—5-е сутки после проведенной окклюзии. Однако в ряде случаев внутрипротоковая окклюзия ПЖ может приводить к тяжелому постокклюзионному панкреонекрозу [35].

2.3.2.5. Поздний панкреатит трансплантата

Трансплантация ПЖ — единственный способ повышения качества жизни у больных, перенесших панкреатэктомию. С момента впервые проведенной трансплантации ПЖ в 1966 г. в мире осуществлено уже более 3 тыс. таких операций [13]. В работах, посвященных трансплантации ПЖ, описаны отдаленные клинические последствия — поздний панкреатит трансплантата, который, по всей видимости, по своей природе сильно отличается от процесса отторжения. Происходят увеличение рапсгеас в размерах, отек перипанкреатической клетчатки, острые тромбозы в ПЖ [211, 224]. Эффективность полиферментной терапии *ex juvantibus* в этом случае косвенно подтверждает правомочность выделения данной формы как самостоятельной нозологической единицы [244]. F. R. Burton и соавт. показали, что на фоне применения полиферментных препаратов происходит подавление экзокринной секреции трансплантата ПЖ [131]. Результаты этих исследований подтверждают наличие отрицательной обратной связи между экзогенными ферментами и панкреатической секрецией у больных с трансплантатом ПЖ, как это и было доказано экспериментальными и клиническими исследованиями у человека.

2.3.3. Аутоиммунный панкреатит

Возможность аутоиммунного механизма в патогенезе ХП обсуждалась начиная с 50-х годов прошлого века [470]. Однако эта гипотеза не была подтверждена экспериментальными и клиническими исследованиями. В даль-

нейшем Н. Sarles в 1961 г. [426] была разработана концепция о возможности существования панкреатита, вызванного аутоиммунным механизмом либо связанного с ним. Несколько позже, в 1965 г., Н. Sarles и соавт. [427] сообщили о ХП, сочетающимся с гипергаммаглобулинемией, что также укрепляло ранее высказанную концепцию об аутоиммунном компоненте при некоторых типах ХП. В дальнейшем высказывались предположения о развитии ХП при заболеваниях печени (первичный билиарный цирроз, первичный склерозирующий холангит), кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит) и синдроме Шегрена, однако отсутствие научной обоснованности этих предположений оставляло их в рамках гипотезы.

В 1976 г. М. Nakamura и соавт. сообщили об успешном случае терапии кортикостероидами панкреатита, связанного с синдромом Шегрена, в Японии [355]. Несколькими годами позже (1978) S. Nakano было опубликовано описание клинического случая, свидетельствующее о редукции изменений ПЖ у пациента с синдромом Шегрена после пероральной терапии глюкокортикоидами [357].

В начале 90-х годов F. Toki и соавт. сообщили о 4 случаях ХП с распространенным иррегулярным сужением ГПП [475e]. В дальнейшем его научная группа предложила ряд клинических маркеров, характеризующих отдельную клиническую форму — «аутоиммунный панкреатит» [521].

Первая попытка классифицировать аутоиммунный панкреатит осуществлена в Марсельско-Римской классификации 1988 г., когда к третьей группе панкреатитов (хронический воспалительный панкреатит) был отнесен и аутоиммунный панкреатит, характеризующийся уменьшением панкреатической паренхимы, прогрессирующим фиброзом и мононуклеарной инфильтрацией. В диагностических критериях ХП, пересмотренных Japan Pancreas Society в 1995 г., аутоиммунный ХП был признан как подтип ХП, характеризующийся диффузным или центральным нерегулярным сужением ГПП [471].

В течение последнего десятилетия появилось множество сообщений о диагностированных случаях аутоиммунного ХП, причем более половины зарегистрированных случаев отмечено в Японии. Наиболее многочисленные исследования были проведены I. Nishimori и соавт. (2000) и T. Naya-akawa и соавт. (2001) и включали сообщения о 118 и 30 случаях аутоиммунного ХП соответственно из более чем 40 медицинских учреждений Японии [259, 366].

Экспериментальная модель аутоиммунного панкреатита. В 1996 г., V. Ri-ig-Divi и соавт. показали, что введение тринитробензинсульфонной кислоты (ТНБСК) в протоковую систему ПЖ крыс вызывало морфологические изменения, типичные для панкреатита, и подобные тем, которые наблюдаются при ХП у человека [402]. Это химическое вещество действовало как гаптен, изменяя мембраны и антигенный профиль протокового эпителия. Новые сформированные антигены стимулировали иммунный Т-клеточный ответ с мононуклеарной и полиморфно-клеточной инфильтрацией в ПЖ в течение первых 3 нед с последующим развитием фиброза и прогрессирующей атрофией ацинусов в течение последующих 6 нед. Авторы использовали алкоголь как так называемый разрушитель мембранно-клеточного барьера, и ими было определено, что дополнительное воздействие алкоголя ухудшает повреждение ПЖ, вторичное по отношению к интрадуктальному введению ТНБСК у крыс [403]. В частности, алкоголь ускорял повреждение экзокринной паренхимы ПЖ, вызывая повреждение островков Лан-герганса с развитием эндокринной недостаточности органа, в то время как

в изолированной ТНБСК-модели ХП эндокринная паренхима вовлекалась либо незначительно, либо не вовлекалась вовсе.

Введение ТНБСК в желчевыводящие пути крыс стимулировало развитие хронического холангита мелких протоков, напоминая первичный склерозирующий холангит [353], а введение ТНБСК в толстую кишку потенцировало развитие изменений, аналогичных неспецифическому язвенному колиту — заболеваний с выраженной аутоиммунной природой [351, 515].

Модель ТНБСК-индуцированного экспериментального ХП является, по сути, первой моделью развития ХП без внутрипротокового блока. Было показано, что, во-первых, иммунообусловленный механизм может быть этиопатогенетическим вариантом развития ХП. Во-вторых, было доказано, что алкоголь является важным фактором развития ХП, играющим существенную роль в ускорении патологических процессов в ПЖ и прогрессировании экзокринной недостаточности органа. В-третьих, возможность инициирования поражений билиарного тракта и толстой кишки одним и тем же веществом может указывать на возможные тесные взаимоотношения между иммунообусловленными заболеваниями этих систем [140].

До настоящего момента существовало множество терминов, применяемых при описании аутоиммунного ХП, в частности: «первичный ХП» [138], «неалкогольный деструктивный ХП» [197], «лимфоплазмоцитарный склерозирующий ХП» [288], «гранулематозный ХП» [241] и «склерозирующий панкреатохолангит» [201]. Все указанные термины применялись при специфических формах ХП, которые в большинстве своем имели идентичные гистологические характеристики и аутоиммунный механизм патогенеза.

Существует мнение, что аутоиммунный ХП следует рассматривать в качестве аутоиммунной экзокринопатии, включающей поражение ПЖ, слюнных желез и печени в результате иммунообусловленного воспалительного процесса [364].

Действительно, при **синдроме Шегрена** (впервые описанном шведским офтальмологом Henrik Sjogren в 1933 г.) у 58 % таких больных имеется ХП, а у 37,5 % пациентов нарушена экзокринная функция ПЖ [17, 58, 479]. К настоящему моменту известно, что синдром Шегрена — это системное аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующиеся лимфоцитарной инфильтрацией экзокринных желез, приводящей к уменьшению и/или прекращению их секреции (аутоиммунная экзокринопатия) [209, 268, 323].

В Японии при обследовании 54 больных аутоиммунным ХП в 25 % случаев был диагностирован синдром Шегрена [366]. Примерно у 30—40 % больных с синдромом Шегрена имеются повышенные уровни панкреатической амилазы, липазы и иммунореактивного трипсина в плазме крови [259].

У больных с воспалительными заболеваниями кишечника в 20—30 % случаев отмечается снижение экзокринной функции ПЖ [439]. При болезни Крона в дуоденальных аспиратах больных наблюдается снижение активности липазы и амилазы. Наиболее низкие показатели ферментов выявляются у больных с субтотальным поражением кишечника. У больных с терминальным илеитом функция ПЖ в значительной степени снижена в тех случаях, когда тяжесть заболевания связана с большой площадью поражения кишечника. Степень выраженности ХП при болезни Крона, вероятно, также определяется степенью поражения ПЖ [260].

Патологические механизмы развития ХП при воспалительных заболеваниях кишечника включают [260]:

- недостаточную стимуляцию ПЖ вследствие сниженного выделения секретина и холецистокинина воспаленной слизистой оболочкой кишечника;
- воздействие аутоантител на экзокринную ткань ПЖ;
- нарушения питания.

Точный патофизиологический механизм взаимосвязи воспалительных заболеваний кишечника с ХП неизвестен. Считается, что в патогенезе ХП могут играть роль не выявленные конкременты в желчном пузыре или желчный стаз. Однако наиболее убедительные данные свидетельствуют об иммунологическом компоненте в патогенезе панкреатита при болезни Крона [198, 400]. Не так давно было описано гранулематозное воспаление головки ПЖ, вызванное болезнью Крона, что явно свидетельствует о возможности поражения ПЖ при воспалительных заболеваниях кишечника [241].

Данных о функции ПЖ при неспецифическом язвенном колите очень мало [263, 269, 295, 458]. В одном из исследований гистологические доказательства поражения ПЖ были выявлены приблизительно у 50 % больных неспецифическим язвенным колитом при аутопсии [121].

Ассоциация первичного склерозирующего холангита и аутоиммунного ХП отмечается в 13 % случаев [366], а ассоциация синдрома Шегрена с первичным склерозирующим холангитом — более чем в 15 % случаев [259], что лишний раз доказывает взаимосвязь аутоиммунных механизмов патогенеза всех указанных заболеваний.

Согласно последней этиологической классификации ХП TIGAR-0 выделяются изолированный аутоиммунный ХП и синдром аутоиммунного ХП. Принципиальными отличиями последнего являются наличие сопутствующего заболевания — первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, синдрома Шегрена и воспалительных заболеваний кишечника, либо их отсутствие при наличии клинко-инструментальных маркеров аутоиммунного ХП. В следующем разделе монографии мы представим современные представления о биохимических критериях дифференциального диагноза изолированного ХП и синдрома аутоиммунного ХП, которые к настоящему моменту не являются абсолютными.

На наш взгляд, «аутоиммунный ХП» — наиболее адекватный термин, подчеркивающий механизмы патогенеза и определяющий тактику последующего лечения, в частности терапию глюкокортикостероидами. Наличие параллельно протекающего аутоиммунного заболевания является дополнительным критерием, подчеркивающим аутоиммунный генез заболевания [46], о чем мы поговорим позднее.

Мы не исключаем и того факта, что аутоиммунный механизм может иметь место в некоторых случаях идиопатического ХП.

2.3.4. Поражения ПЖ при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах

Функциональные нарушения экскреторной функции ПЖ при ревматизме давно привлекают интерес исследователей. Существуют данные о нарушении секреции липазы, трипсина и амилазы, а также об изменениях количества и концентрации гидрокарбонатов панкреатического секрета у 88 из

89 больных ревматизмом [40]. В исследованиях того же автора была отмечена фазовость этих изменений, отражавшая степень активности ревматического процесса: первоначальная гиперсекреция сменялась потом гипо-секрецией, которая уменьшалась в период устранения признаков активной фазы болезни. У больных в острой фазе отмечался типичный для поражения ПЖ болевой абдоминальный синдром и диспепсические расстройства, сопровождающиеся нарушениями секреции липазы [60].

Уже давно врачи обращали внимание на нарушения инкреторной функции ПЖ при ревматизме и даже считали возможным существование ревматического диабета. Многие авторы отмечали транзиторную гипергликемию и диабетоподобный тип гликемических кривых у некоторых больных ревматизмом в острой фазе. Не следует упускать из вида того обстоятельства, что ревматизм может быть только фактором, выявляющим ранее имевшееся нарушение функции ПЖ или даже скрыто протекающий компенсированный сахарный диабет. В настоящее время, когда при лечении ревматизма широко используются стероидные гормоны, провокация латентного диабета и даже возникновение «стероидного диабета» стали нередким явлением. Вероятно, можно считать обоснованным мнение, что уменьшение гипергликемии у больных ревматизмом под влиянием гормональной терапии свидетельствует о ревматическом происхождении поражения инсулярного аппарата ПЖ, в то время как возникновение гипергликемии в процессе гормонального лечения может указывать или на стероидную провокацию латентного диабета, или на суммацию влияния гормонов и ревматического поражения инсулярного аппарата [60].

В доступной нам литературе имеется упоминание о развитии панкреатита у больного системной красной волчанкой. Причиной ХП явилось специфичное для волчанки поражение сосудов ПЖ — дегенеративные изменения их стенок, связанные с отложением в них иммунных комплексов, сопровождавшиеся внутрисосудистым тромбозом. Существуют указания, что в случае развития ХП при системной красной волчанке панкреатит приобретает тяжелое течение [2].

При висцеральной форме склеродермии достаточно часто поражается ПЖ, что проявляется в нарушении инкреторной и внешнесекреторной функций, сопровождающихся стеатореей и истощением. Болевой абдоминальный синдром и ферментемия менее характерны. В большинстве случаев поражение ПЖ с типичной морфологической картиной ХП при висцеральной склеродермии выявляется только на секции [60]. Гистологическая картина характеризуется прогрессирующим фиброзом паренхимы ПЖ без предшествующего аутолиза и классифицируется как ХП, служащий одним из проявлений системной склеродермии. Существует мнение, что причиной поражения ПЖ при системной склеродермии является специфическое поражение микрососудистого русла pancreas.

При узелковом периартериите поражаются все органы желудочно-кишечного тракта, в том числе и ПЖ [7, 60]. Механизм поражения ПЖ заключается в артериите мелких и средних артерий, что клинически может проявиться картиной как острого, так и хронического панкреатита. У больных выявляются характерные симптомы — болевой абдоминальный синдром, признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ, гиперамилаземия. Участие специфического поражения ПЖ в комплексной симптоматике узелкового периартериита может проявляться клинически повторными обострениями панкреатита, либо отдельными редкими эпизодами с характерной калейдоскопической сменой симптомов, обусловленных пора-

жением других органов и систем [7], а в ряде случаев и проявлениями вторичного диабета [81]. Как правило, симптомы острого поражения ПЖ являются только в активную фазу узелкового периартериита, в фазу ремиссии могут сохраняться проявления инкреторной и внешнесекреторной недостаточности.

Морфологически в ПЖ при узелковом периартериите определяются специфические изменения артерий и множественные микроинфаркты в паренхиме [7]. Сосуды ПЖ поражаются при узелковом периартериите сравнительно часто, что проявляется деструктивно-продуктивным или продуктивным панваскулитом главным образом артерий среднего и мелкого калибра. Васкулиты сосудов микроциркуляторного русла характеризуются преимущественно продуктивной реакцией и распространяются лишь на небольшую часть артериол, капилляров и венул. Достаточно редко может развиваться геморрагический панкреатит, основу которого составляют распространенные деструктивные и деструктивно-продуктивные васкулиты и тромбоваскулиты [81]. В строме органа постоянно обнаруживаются очаговые инфильтраты из лимфоидных и макрофагальных клеток с примесью плазмочитов. В участках атрофии и склероза экзокринной паренхимы ПЖ многие островки Лангерганса остаются интактными ввиду их более богатой васкуляризации, при массивной атрофии ПЖ в сохранившихся островках Лангерганса могут наблюдаться гиперплазия и гипертрофия эндокринных клеток.

В литературе существуют указания на развитие ХП при ревматоидном полиартрите. Изменения в рапсreas связаны с развитием специфического ревматоидного васкулита в сосудах ПЖ [41].

При болезни Вегенера в ряде случаев отмечается развитие сосудистогранулематозных изменений в ПЖ, включающих экстравазаты, фокусы некрозов, очаги атрофии и поля склероза ткани. Чаще всего патологический процесс слабо выражен и не вызывает заметных нарушений функции ПЖ. Случаи, когда развивается обширная деструкция ПЖ, весьма редки. В подобных случаях наряду с васкулитами и тромбоваскулитами мелких артерий, артериол и вен обнаруживаются диффузные деструктивные и деструктивно-продуктивные капилляриты, приводящие к геморрагической инфильтрации и некрозу ткани [81].

Различной интенсивности геморрагические и очагово-некротические изменения в ПЖ встречаются и при тромботической тромбоцитопенической пурпуре. При микроскопии можно обнаружить во всех отделах ПЖ микроангиотромбозы и тромбомикроваскулиты. Реже встречаются ангиотромбозы, деструктивно-продуктивные и продуктивные васкулиты и тромбоваскулиты мелких артерий и вен [81].

При пурпуре Шенлейна—Геноха поражение ПЖ чаще ограничивается мелкими геморрагиями. При гистологическом исследовании в ПЖ обнаруживаются очаговые васкулиты, в основном венулиты и капилляриты. В редких случаях в связи с распространенными деструктивными и деструктивно-продуктивными микроваскулитами ПЖ развиваются тяжелые формы панкреатита. Абдоминальный болевой синдром при пурпуре Шенлейна—Геноха часто связан с характерным поражением других органов брюшной полости (так называемая абдоминальная пурпура), что в большом числе случаев сопровождается лейкоцитозом, резким увеличением СОЭ, лихорадкой [81].

Возможность поражения ПЖ отмечена и при других васкулитах —эозинофильном ангиите, аортоартериите Такаясу и гранулематозе Черджа—Строе [36].

2.3.5. Поражения ПЖ при бактериальных, грибковых и вирусных инфекциях, паразитарных инвазиях

Как мы указывали ранее, существует теоретическая возможность поражения ПЖ бактериями и продуктами их жизнедеятельности, в частности НР, либо неспецифической флорой при ЭРХПГ и после ЭПСТ. В данном разделе мы остановимся на поражениях ПЖ бактериями, вирусами, грибами, простейшими и гельминтами, но прежде всего необходимо сказать несколько слов о специфических инфекциях — сифилисе и туберкулезе, при которых также отмечается поражение ПЖ. Безусловно, сифилис и туберкулез имеют свои морфологические особенности, прежде всего за счет специфического гранулематозного воспаления, однако в конечном итоге процесс поражения ПЖ заканчивается развитием ХП, поэтому мы, хоть и условно причисляя туберкулез и сифилис к этиологическим факторам ХП, все же приведем основные характеристики сифилитического и туберкулезного поражения pancreas. Дополнительным стимулом, утвердившим нас в желании привести эти данные, можно считать значительный рост заболеваемости туберкулезом и сифилисом в России и странах бывшего СССР за последние 15 лет.

2.3.5.1. Сифилис поджелудочной железы

При врожденном сифилисе у 10—20 % больных отмечается поражение ПЖ. Морфологически сифилис протекает с прогрессирующей атрофией железистых элементов, разрастанием соединительной ткани и прогрессирующим склерозом ПЖ. В зависимости от преобладания одного из патологических процессов, как правило, выделяют от 3 до 5 основных форм заболевания:

- гуммозная,
- диффузный интерстициальный панкреатит, который может сочетаться с множеством милиарных гумм и атрофией паренхимы ПЖ,
- индуративно-фиброзная форма,
- атрофическая форма,
- sialangitis pancreatica — форма с преимущественным поражением головки ПЖ.

Приобретенный сифилис встречается реже, чем врожденный, однако с учетом того факта, что в последние годы отмечен рост заболеваемости, видно, поражение ПЖ у таких больных будет выявляться все чаще уже в ближайшем будущем. Морфологически выделяются 3 варианта: —

- отечно-инфильтративная форма,
- гуммозная форма,
- специфический склеротический панкреатит, который, по сути, является исходом первых двух форм заболевания [11, 13].

2.3.5.2. Туберкулез поджелудочной железы

Туберкулезное поражение ПЖ встречается достаточно редко, составляя до 2 % случаев при туберкулезе легких, несколько чаще обнаруживаясь у больных милиарным туберкулезом. Предполагается, что редко встречаемое поражение ПЖ микобактериями туберкулеза обусловлено ее биологической защитой, вероятно обусловленной панкреатическими ферментами [216].

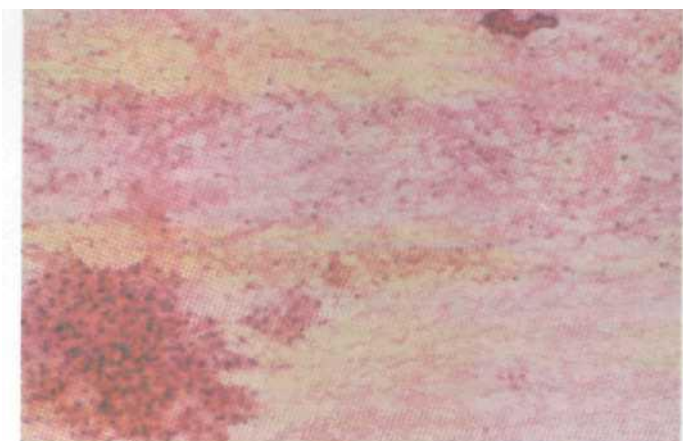


Рис. 2.11. Туберкулез. Эпителиодная гранулема (в нижнем левом углу рисунка) у больного изолированным туберкулезом ПЖ. В правом верхнем углу — срез клеток протокового эпителия. Гистологический материал получен посредством пункционной биопсии поджелудочной железы под контролем УЗИ. Окраска гематоксилином и эозином, ув. 1×10 (по D'Cruz S. et al., 2003 [170]).

Первичное поражение ПЖ встречается крайне редко, в литературе описаны единичные случаи [154, 170, 216, 520]. Изолированный туберкулез ПЖ — чрезвычайно редкое явление. Большинство описанных случаев изолированного туберкулеза ПЖ диагностировано патологоанатомами на аутопсии в качестве случайной находки. Еще в 1944 г. O.Auerback рассмотрел 1656 аутопсий больных туберкулезом, из них в 297 (17,9 %) случаях был диагностирован острый милиарный

туберкулез и не было найдено ни одного случая изолированного туберкулеза ПЖ. Однако среди больных с острым распространенным туберкулезом ПЖ была поражена микобактериями в 14 наблюдениях (4,7 %) [96]. В исследованиях S. K. Bhansali из 300 случаев абдоминального туберкулеза не было отмечено ни одного изолированного туберкулезного поражения ПЖ [117]. Чаще туберкулез ПЖ возникает у больных на фоне ВИЧ-инфекции, чем у лиц с нормальным иммунитетом [349].

Микобактерии туберкулеза попадают в ПЖ гематогенным, лимфогенным или контактным путем [451]. Теоретически возможно попадание микобактерии через вирсунгов проток.

Выделяют несколько морфологических вариантов туберкулезного поражения органа. Наиболее часто встречается интерстициальный панкреатит, при котором отмечается внутридольковое и внутриацинарное разрастание соединительной ткани с замещением как ацинарной паренхимы, так и островков Лангерганса. Как правило, отмечается изменение размеров ПЖ — увеличение (гипертрофическая форма) или уменьшение (атрофическая форма).

Реже встречается так называемый паренхиматозный панкреатит, для которого характерно развитие дегенеративно-дистрофических изменений паренхимы ПЖ. Достаточно редко в ПЖ обнаруживают специфические туберкулезные бугорки, солитарные туберкулы и каверны (рис. 2.11). Одним из этиопатогенетических механизмов поражения ПЖ при туберкулезе можно считать и неспецифическое воздействие бактериальных токсинов и медикаментов [452]. Косвенным подтверждением данного предположения могут служить результаты исследований L. S. Fager и соавт., в которых бактериологическое подтверждение экстрапульмонарного туберкулеза было отмечено только в 57 % случаев [206].

2.3.5.3. Бактериальные инфекции как причинный фактор панкреатита

Участие различной неспецифической микрофлоры в поражении ПЖ как возможный этиологический фактор ХП рассматривалось достаточно давно. Однако исследования 70-х годов прошлого века, в которых использовался ампициллин в качестве антибактериального средства у больных алкогольным панкреатитом, не выявили никакого клинического эффекта, и было высказано мнение, что бактериальная флора не имеет самостоятельного этиологического значения. Следует отметить, что в этих исследованиях были пролечены больные только со среднетяжелыми формами ОП, а используемый антибиотик был выбран совершенно неправильно, что доказали проспективные клинические исследования в 80-х годах (рис. 2.12).

На рисунке представлены объединенные данные двух крупных исследований, в которых изучалась бактериальная флора панкреатических аспиратов у больных панкреатитом. Как видно из рисунка, большинство бакте-

рий — грамотрицательные. Общее количество инфицированных различными штаммами микроорганизмов превышает 100 %, поскольку у некоторых больных выявлялась целая ассоциация микроорганизмов [108, 227].

К настоящему моменту существует много сообщений, свидетельствующих о способности бактерий рода *Salmonella* вызывать ОП [90, 223, 228, 248, 281, 303, 306, 354, 418, 438, 453]. Кроме того, в двух ретроспективных исследованиях [261, 411] было показано, что частота гиперamilаземии достигает 50 %, а частота клинических проявлений панкреатита колеблется в пределах 28—62 % у больных с сальмонеллезной инфекцией. Данные факты позволили авторам сделать вывод, что развитие панкреатита может считаться типичным

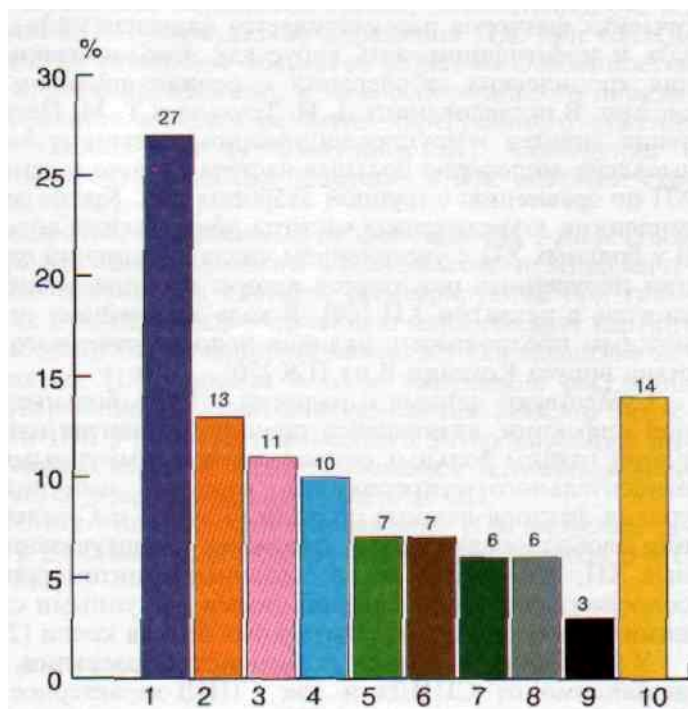


Рис. 2.12. Микробные ассоциации в панкреатических аспиратах у больных панкреатитом.

На рисунке представлены объединенные данные 2 крупных исследований, изучавших бактериальную флору панкреатических аспиратов у больных панкреатитом. Авторами было выявлено, что преобладающей являлась грамотрицательная микрофлора. Общее количество инфицированных различными штаммами микроорганизмов превысило 100 % ввиду наличия у некоторых больных ассоциаций микроорганизмов [108, 227].

По оси абсцисс — инфекционные возбудители панкреатита: 1 — *Escherichia coli*, 2 — *Enterobacter*, 3 — *Klebsiella*, 4 — *Enterococcus*, 5 — *Proteus*, 6 — *Staphylococcus aureus*, 7 — *Pseudomonas*, 8 — *Bacteroides*, 9 — *Candida*, 10 — другие.

осложнением инфекционных заболеваний, вызываемых бактериями рода *Salmonella*. Существуют и противники этого мнения, считающие, что в приведенных выше исследованиях не применялись жесткие критерии диагностики панкреатита, при повышении уровня панкреатических ферментов не учитывался его уровень и т. д. [391], а гиперреактивность панкреатических ферментов могла быть обусловлена почечно-печеночной недостаточностью, зачастую встречающейся при сальмонеллезах [231, 494].

Возможно, патогенетическим механизмом поражения ПЖ является персистенция *Salmonella enterica* (серовары Enteritidis и Typhimurium) в желчи и конкрементах билиарного тракта [305, 341] с непосредственным инфицированием ПЖ путем транслокации бактерий из билиарного тракта в ГПП [92].

2.3.5.4. Поражения поджелудочной железы вирусами

При развитии воспалительной патологии ПЖ в качестве одного из этиологических факторов рассматривается вирусная инфекция. Однако изолировать и идентифицировать вирус как этиологический фактор возникновения хронических заболеваний с рецидивирующим течением достаточно сложно. В исследованиях Д. И. Трухана и Т. М. Петренко методом определения антител к группоспецифичному антигену вируса Коксаки типа В выявлена достоверно большая частота антител к данному вирусу у больных ХП по сравнению с группой здоровых лиц. Кроме того, авторами отмечена тенденция к увеличению частоты обнаружения антител к вирусу Коксаки В у больных ХП с увеличением числа обострений заболевания. На основании полученных результатов авторы предположили участие данного типа вирусов в развитии ХП [69]. В ходе дальнейших исследований стало возможным предположить наличие непосредственного цитопатического действия вируса Коксаки В на ПЖ [70].

Существуют данные о наличии у 7,2 % больных ХП цитомегаловирус-ной инфекции, являющейся причиной развития панкреатита. Течение ХП у этой группы больных сопровождалось иммунными нарушениями в виде относительного супрессорного варианта иммунодефицита, повышения уровня фактора некроза опухоли (TNF-α) и С-реактивного белка, активации свободнорадикальных процессов. Вышеуказанные изменения у больных ХП, этиологически не связанные с цитомегаловирусной инфекцией, сопровождались менее выраженными иммунными сдвигами и менее высокими показателями воспалительных белков крови [21].

У ВИЧ-инфицированных больных заболевания ПЖ могут развиваться независимо от СПИДа и как СПИД-характерное поражение [32, 134]. Специфическое поражение ПЖ, вовлекающее эндокринную, экзокринную и интерстициальную ткани, а также протоковую систему, наблюдаются примерно у 20 % ВИЧ-инфицированных больных [477], в то время как типичные гистологические изменения ПЖ выявляются на аутопсии у 90 % больных СПИДом [32]. Более того, препараты, широко используемые при СПИДе (пентамидин, триметоприм-сульфаметоксазол и 2',3'-дидеоксии-нозин), также могут вызывать панкреатит.

По данным А. Argiris и соавт. при скрининговом обследовании 86 ВИЧ-инфицированных больных, не имеющих клинических признаков поражения ПЖ, у 60 % регистрировались проходящие повышения сывороточных концентраций амилазы и липазы, в том числе 14 % пациентов имели повышенные уровни панкреатических ферментов в сыворотке крови, превы-

шающие верхнюю границу нормы в 2 раза и более. У 7 пациентов были отмечены преходящие повышения сывороточных концентраций липазы на фоне специфической антиретровирусной терапии. Большинство обследованных больных с повышенными уровнями панкреатических ферментов в сыворотке крови имели сопутствующий вирусный гепатит В или С, пневмоцистную пневмонию, либо анамнестические указания на внутривенное введение котримоксазола. Интересен тот факт, что ни у одного из пациентов в течение периода наблюдения не развилась типичная клиническая картина панкреатита [93].

Поражение ПЖ у больных СПИДом отмечается также на фоне оппортунистических инфекций [134]. Так, в обзоре М. S. Carpell и Т. Hassan, посвященном анализу изменений при ВИЧ-инфекции, сообщается о поражениях ПЖ микобактериями туберкулеза, микобактериями авиум, криптококками, кандидозной флорой, аспергиллами, токсоплазмой, пневмоцистами, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, криптоспоридиями, микроспоридиями. Хотя цитомегаловирусная инфекция ПЖ может протекать без клинически очерченного поражения органа, цитомегаловирус все же приводит к развитию ХП. Туберкулезное поражение ПЖ при СПИДе чаще всего сопровождается развитием абсцессов pancreas. Особенностью цитомегаловирусного, криптоспоридийного и микроспоридийного поражения ПЖ при ВИЧ-инфекции является развитие иррегулярного сужения ГПП, напоминающее таковое при аутоиммунном ХП. Сообщения о СПИД-ассоциированных неопластических процессах в ПЖ включает саркому Капоши и лимфому [134].

Описаны и поражения ПЖ, независимые от фоновой ВИЧ-инфекции, вирусами простого герпеса, инфекционного мононуклеоза и эпидемического паротита [79]. Эти случаи, как правило, регистрируются при тяжелых формах заболевания и чаще имеют очерченную клиническую картину ОП. Панкреатит при эпидемическом паротите возникает как следствие непосредственного поражения ПЖ вирусом и из-за нарушения регуляции продукции секретина [13]. Описан случай возникновения тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ у ребенка, перенесшего энтеровирусную инфекцию [490]. Клиническая картина характеризовалась возникновением стойкой стеатореи без четко очерченной симптоматики ОП.

В развитии панкреатитов имеет значение поражение ПЖ вирусами гепатита А, В, С и Е [347]. Доказана возможность репликации вирусов В и С в паренхиме ПЖ [173, 311].

2.3.5.5. Поражение поджелудочной железы грибковой флорой

Поражение ПЖ актиномицетами — достаточно редкое явление, наблюдаемое в качестве составной части абдоминального актиномикоза. Патогенетические механизмы реализуются при наличии конкрементов в желчевыводящих путях, оказывающих непосредственное повреждающее действие на сфинктер Одди и ПЖ и являющихся носителями этих грибов. Грибок через поврежденную слизистую оболочку проникает в подслизистый слой, формируется актиномикома, а затем инфильтрат. Часто заболевание начинается с поражения слепой кишки. Постепенно инфильтрат увеличивается, проникает в забрюшинную клетчатку, где в патологический процесс и вовлекается ПЖ [13]. Заболевание обычно развивается на фоне иммунодефицита. Крайне редко поражение ПЖ протекает не в виде инфильтрата, а

по типу ХП [107]. Диагностика актиномикоза очень сложна, верификация диагноза возможна только по результатам исследования пунктата ПЖ.

Недавние данные, опубликованные X. W. Yang и соавт. свидетельствуют об определенной роли кандидозной флоры у больных острым панкреатитом. Частота гнойных осложнений при наличии кандидозной инфекции достигла 17,9 % (14/78), в том числе зарегистрировано 28,6 % летальных исходов (4/14) [518]. Однако не совсем понятно, какова частота ассоциации ОП с кандидозной флорой в группах больных, получавших антибактериальную терапию, и без таковой, поскольку, как известно, кандидоз — одно из наиболее частых осложнений массивной антибактериальной терапии.

2.3.5.6. Поражение поджелудочной железы простейшими

Существуют литературные данные, свидетельствующие о возможности поражения ПЖ в 5—38 % случаев при малярии [401]. Характерными морфологическими признаками являются гиперемия и отек ПЖ, кровоизлияния в паренхиму, особенно при массивном гемолизе, расширение мелких внутриорганных сосудов, наполненных эритроцитами с малярийными плазмодиями. Вокруг таких измененных сосудов определяются макрофаги с включениями гемосидерина [401]. Патогенез такого поражения связывают с гемолизом, повышением содержания в крови TNF и продуктов ПОЛ, нарушением при малярии баланса простагландинов [13, 401].

Описаны амебные поражения ПЖ, протекающие по типу абсцессов органа и обычно сочетающиеся с абсцессами печени. Изолированное амебное поражение ПЖ встречается крайне редко [512]. Дифференциальная диагностика проводится с туберкулезом, актиномикозом, бактериальным абсцессом, цистаденомой ПЖ [13].

До сих пор спорным является вопрос о возможности лямблиозного панкреатита. Прямое поражение ПЖ лямблиями сомнительно, поскольку высокая ферментная активность панкреатического сока препятствует проникновению в протоковую систему паразитов. Наиболее вероятно, что панкреатит при лямблиозе связан с холециститом, либо имеет аллергический генез [13]. С другой стороны, возможно вторичное поражение лямблиями на фоне имеющейся внешнесекреторной недостаточности ПЖ, что может приводить к прогрессированию ХП.

2.3.5.7. Поражение поджелудочной железы гельминтами

Одним из наиболее частых гельминтозов, приводящих к поражению ПЖ, является аскаридоз. Аскариды заползают в ГПП, реже в боковые протоки, что вызывает нарушение оттока панкреатического секрета с развитием ОП разной степени тяжести, вплоть до тотального панкреонекроза. При длительном пребывании аскарид в ПЖ возможно развитие абсцесса. Кроме того, развитие обструктивного панкреатита может быть связано с нахождением в протоках ПЖ не только аскарид, но и скоплений их яиц [13, 86]. В патогенезе поражения имеет значение не только механический, но и аллергический фактор. Этим объясняют развитие ХП даже после извлечения аскарид [212].

Исключительно редко в протоковую систему ПЖ может заползти цепень. Клиника, диагностика и лечение аналогичны таковым при аскаридозе. Возможно развитие цистицерковой кисты ПЖ [13].

Эхинококкоз ПЖ имеет два варианта — гидатидный (пузырный, однокамерный) и альвеолярный (альвеококкоз, многокамерный), вызываемые соответственно *Echinococcus granulosus* и *Echinococcus multilocularis* [195].

Чаще встречается гидатидный эхинококкоз ПЖ, сочетающийся с поражением печени и являющийся важной санитарной проблемой во многих регионах мира (страны Средиземноморского бассейна, Южная Америка и Океания) [497].

Киста или кисты обычно располагаются в головке ПЖ, вызывая сдавление общего желчного протока. Вследствие токсического и сенсибилизирующего влияния паразита, нарушения оттока секрета ПЖ в окружающей ткани развивается ХП. Клиническая картина заболевания определяется как явлениями частичного или полного блока холедоха, так и самим панкреатитом. Заподозрить эхинококкоз ПЖ обычно позволяет УЗИ, при котором визуализируется киста с гомогенным содержимым и плотными, часто кальцинированными, стенками. Большое значение имеют анамнез, эозинофилия и особенно исследование жидкости из кисты, в которой обнаруживают сколексы [13]. При инфицировании кисты она может превращаться в абсцесс ПЖ [512]. Гидатидный эхинококкоз следует дифференцировать в первую очередь с кистами ПЖ опухолевого происхождения [195,491].

Альвеококкоз ПЖ закономерно встречается в некоторых географических областях (Бавария, Штат Аляска), однако в последнее время в связи с распространением туризма отмечаются все новые случаи заболеваний паразитарными инвазиями в районах, где ранее эти случаи либо не фиксировались, либо рассматривались как клиническая казуистика [274]. Альвеококкоз ПЖ протекает тяжелее, так как паразиту свойственны инфильтрирующий рост и экзогенное размножение почкованием. Узлы альвеококкоза обычно прорастают в ПЖ из печени. Описаны единичные случаи изолированного поражения альвеококком ПЖ [13].

Поражение ПЖ отмечается у $\frac{1}{3}$ больных описторхозом, при этом страдают и инкреторная, и экскреторная функции органа. При эпидемиологических исследованиях А. И. Пальцева и соавт. в эндемичном очаге поражение ПЖ встречалось у 74 % больных описторхозом [62]. В основе изменений лежат нарушения оттока панкреатического секрета вследствие поражения сфинктера Одди, повреждение паренхимы железы и микротравмирование органа гельминтами. Основу патогенеза составляют механическое, токсическое, рефлекторное и аллергическое влияние гельминтов и их метаболитов на билиарный тракт [79]. В результате нарушений моторики желчевыводящих путей и нормального желчевыделения наблюдается развитие холангита и даже холелитиаза, с последующим вовлечением ПЖ по механизму развития билиарного ХП. В развитии ХП у больных описторхозом немаловажен и тот факт, что время жизни гельминтов в организме человека может превышать 20 лет. Течение заболевания длительное, с выраженной эозинофилией, лейкоцитозом, ускорением СОЭ.

В протоках ПЖ может паразитировать *Fasciola hepatica*, вызывая ХП, реже ОП. Описаны повреждения ПЖ и другими гельминтами — анкилостомами, стронгилоидами, бычьим цепнем, печеночной двуусткой и др [79].

Наличие общих механизмов патогенеза у больных с глистными инвазиями, реализующихся посредством аллергических факторов и аутоиммунных реакций, позволило ряду авторов выделить паразитарный панкреатит в качестве отдельной формы заболевания [425].

2.3.6. Нарушения метаболизма как причинный фактор развития хронического панкреатита

2.3.6.1. Гиперлипидемия

В последнее время отмечается значительный рост заболеваемости ОП на фоне гиперлипидемии, частота встречаемости ОП у больных гиперлипидемией достигает 12—38 % [437, 476]. По данным Е. Q. Мао и соавт., высокая частота встречаемости ОП на фоне гиперлипидемии в некоторых клиниках Китая вывела эту этиологическую форму панкреатита на второе место после алкогольного ОП [334]. Однако существуют наблюдения, выявившие достаточно низкую частоту панкреатитов, возникающих на фоне гиперлипидемии [514]. Среди всех панкреатитов, возникших на фоне гиперлипидемии, ОП встречается значительно чаще, чем ХП [334], однако причина этого не совсем ясна.

В настоящее время известно, что высокий риск ОП наблюдается при гиперлипидемии с уровнем триглицеридов более 500 мг/дл. Такое повышение сывороточного уровня триглицеридов более характерно для наследственной гиперлипидемии.

При наследственной гиперлипидемии (I и V тип по Фредериксону) симптомы ХП проявляются уже в детском и юношеском возрасте. Патогенетическим механизмом является жировая инфильтрация ацинарных клеток, микроэмболия сосудов ПЖ жировыми частицами, тромбозы микрососудов с медленным прогрессированием дистрофических изменений в органе. Также в литературе описаны случаи панкреатита при гиперлипидемии IV типа [67, 230].

Считается, что механизм, ведущий к тяжелым формам ОП, заключается в токсическом воздействии на ткань ПЖ чрезвычайно высоких концентраций свободных жирных кислот, которые не могут быть полностью связаны сывороточными альбуминами в плазме крови [186].

Наблюдение за больными с гиперлипидемией I и V типов (по Фредериксону) показало, что при отсутствии дополнительных патологических механизмов панкреатит развивается не так уж и часто [392]. Данный факт и проведенные далее исследования позволили укрепиться мнению, что для возникновения ХП или ОП на фоне гиперлипидемии необходимо дополнительное вторичное воздействие на ПЖ алкоголя или некоторых лекарственных средств, либо декомпенсация протекающего параллельно сахарного диабета [334, 392]. В частности, существенную роль играют описанные выше случаи развития ОП на фоне терапии статинами — аторвастатина [109, 345], флувастатина [271, 486], ловастатина [82, 398, 513], симвастатина [166, 326, 342, 405] и правастатина [89].

С. J. Glueck и соавт. [230] предположили, что большое значение для реализации патологических механизмов при гиперлипидемии у женщин в постменопаузальном периоде имеет заместительная терапия эстрогенами. Было изучено 12 женщин с гипертриглицеридемией, получающих заместительную терапию эстрогенами. У 10 из них уровни триглицеридов натошак составляли более 1200 мг/дл, у 6 на фоне приема эстрогенов развился пан-

креатит. Отмена терапии эстрогенами способствовала снижению триглицеридемии до 300—750 мг/дл; уровень последней все же превышал нормальные значения. Авторы отмечают, что эстрогены не являются непосредственной причиной развития панкреатита, ХП развился у больных с исходным уровнем триглицеридов в крови более 750 мг/дл.

2.3.6.2. Сахарный диабет

В ряде исследований было выявлено, что нарушение экзокринной функции ПЖ — это характерная черта инсулинзависимого сахарного диабета, встречающегося в 20-70 % случаев [149, 174, 194, 240, 254, 307, 369]. Недавние исследования в Германии и Японии подтвердили полученные ранее данные неинвазивных функциональных тестов для скринингового определения экзокринной функции ПЖ у больных сахарным диабетом. От 11,8 до 25 % больных страдали умеренной или тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ [252, 253, 254, 296, 408]. По данным P. D. Hardt и соавт., экзокринная недостаточность ПЖ выявляется у 56,7 % больных сахарным диабетом I типа и у 35 % больных — II типа [253].

Утверждение о тесной взаимосвязи эндокринной и экзокринной частей ПЖ через инсулоацинарную порталную систему морфологически подтверждается тем фактом, что ближайшие к островкам (периинсулярные) ацинусы имеют клетки большего размера и обладают большим числом зимогенных гранул по сравнению с более отдаленными ацинусами. Эти изменения приписываются усиленному воздействию на ацинусы инсулина или глюкагона [239, 396]. Инсулинопения при инсулинзависимом сахарном диабете может считаться ответственной за уменьшение объема ПЖ и ее экзокринной функции, что отражается в снижении сывороточных уровней амилазы, липазы и трипсина [433]. У 20—30 % больных ХП развивается панкреатогенный диабет (так называемый диабет III типа), что обуславливает необходимость дальнейшего изучения взаимодействия эндокринной и экзокринной частей ПЖ [204].

Одним из механизмов развития ХП на фоне сахарного диабета может служить диабетическая ангиопатия с поражением артериального сосудистого русла ПЖ и развитием хронической ишемии органа. Для диабетической ангиопатии характерно постепенное сужение артериального русла, часто на фоне атеросклеротического поражения сосудов. Более того, для диабетической ангиопатии характерна склонность к тромбообразованию, что может сопровождаться острой ишемией ПЖ по типу атаки ОП, либо очагового панкреонекроза (инфаркта ПЖ) [13].

Таким образом, как ХП приводит к экзокринной недостаточности ПЖ, так и сахарный диабет может приводить к развитию ХП.

2.3.6.3. Гиперкальциемия

Взаимосвязь гиперкальциемии и ХП отмечена еще в 1957 г., когда О. Соре и соавт. предположили, что у ряда больных ХП имеет смысл исключать гиперпаратиреозидизм [160]. Год спустя эта гипотеза была подтверждена клиническим наблюдением, когда в семье с наследственным гиперпаратиреозидизмом у 3 из 9 человек был выявлен ХП [275]. В дальнейшем точка зрения о том, что развитие ХП возможно при длительной гиперкальциемии у больных гиперпаратиреозом прослеживается в работах многих авторов.

Обычно в таких случаях развивается кальцифицирующая форма ХП [13, 49, 67, 116, 270].

Сообщается, что частота ХП у больных гиперпаратиреозом не превышает 1—2 % [116]. Наиболее часто гиперпаратиреозидизм в качестве причины ХП диагностируется случайно при скрининговых медицинских обследованиях, когда анамнез ХП составляет несколько лет. Остро возникающая гиперкальциемия — мощный стимулятор панкреатической секреции у человека [233]. Длительно существующая (хроническая) гиперкальциемия приводит к увеличению секреции кальция в панкреатический сок в опытах на животных [314] и у больных гиперпаратиреозидизмом [232], потенцируя внутрипротоковое осаждение кальция. Кроме того, хроническая гиперкальциемия является причиной снижения диффузионного барьера между паренхимой ПЖ и протоковой системой, что приводит к чрезмерному поступлению кальция в панкреатический сок [314] и является благоприятным фоном для активации трипсиногена и стабилизации трипсина, его повышенной устойчивости к ингибиторам. Таким образом создаются условия для развития и прогрессирования кальцифицирующего ХП.

Рядом автором при обследовании больных хроническим неалкогольным панкреатитом было отмечено достоверно более высокое содержание кальция в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами, в то время как концентрация в крови паратиреоидного гормона была достоверно ниже, чем в контроле. Одновременно была выявлена отрицательная корреляционная связь между уровнями кальция и паратгормона в сыворотке крови у больных ХП [6], однако остается непонятным, какой из механизмов является иницирующим и ведущим в патогенезе ХП в этом случае.

2.3.6.4. Хроническая почечная недостаточность

При хронической почечной недостаточности, когда уровень креатинина в сыворотке крови превышает 300 мкг/мл, в ней повышаются концентрации гастрина, ХК и глюкагона, вызывающих гиперсекрецию трипсина в ответ на внутридуоденальное введение стимуляторов. Эти данные согласуются с предположением о том, что при хронической почечной недостаточности повышена концентрация преимущественно тех гормонов, которые стимулируют, а не подавляют, экзокринную панкреатическую секрецию.

Известно частое сочетание заболеваний ПЖ и хронической почечной недостаточности; так, в одном из патологоанатомических исследований в 57 % случаев у больных хронической почечной недостаточностью обнаруживались изменения в ПЖ. Гистологические изменения включали расширение протоков с фиброзом прилежащей ткани, пролиферацию клеток протоков и ацинарную метаплазию, фиброз кишечника. Эти изменения были сходны с последствиями внутрипротоковой преципитации белка при алкогольном панкреатите. Можно предположить, что именно гиперсекреция панкреатического трипсина приводит к поражению ПЖ у больных с хронической почечной недостаточностью, являясь ведущим механизмом развития выявляемых нарушений [18].

2.3.7. Панкреатиты при беременности

Частым и тяжело протекающим осложнением беременности является ОП. Один случай ОП встречается на 2800—11 500 родов, чаще развивается во II и III триместрах беременности. Летальность составляет 39 % (у небеременных женщин детородного возраста летальность от ОП составляет 3,1—6,6 %). Перинатальная смертность достигает 38 %; она зависит от того, в каком триместре беременности было перенесено заболевание (в I триместре—этот показатель равен 25 %, во II — 45,5 %, III — 32, 2 %) [5]. Ранее выделяли так называемый панкреатит беременных, так как считалось, что беременность сама по себе является причиной заболевания. Однако уже в 70-х годах прошлого века было доказано, что этиология ОП при беременности не отличается от его этиологии у небеременных [164, 506]. Более высокая частота панкреатитов у беременных, достигающая в некоторых странах одного случая на 1—3 тыс. родов [384], обусловлена увеличением вероятности возникновения панкреатита вследствие комбинированного воздействия различных этиологических факторов (холецистолитиаз и другие заболевания желчевыводящих путей, переедание, гиперлипидемия, гиперпаратиреозидизм, преэклампсия и острые сосудистые нарушения) [98, 384, 406] на фоне увеличения давления в брюшной полости. Последнее, как известно, является одним из провоцирующих факторов развития острого панкреатита [360]. Желчнокаменная болезнь, по данным ряда исследований, является наиболее частой причиной ОП, развившегося в период беременности, достигая 67—100 % случаев [98, 164, 384, 406, 506].

ХП может развиваться или обостриться во время беременности и сразу после родов на фоне тех же причинных факторов [13].

Выделяются три взаимосвязанных варианта патогенеза панкреатита у беременных: механический (гипотония желчного пузыря, дуоденостаз, билиопанкреатический рефлюкс), нейрогуморальный и токсико-аллергический [5].

Тяжесть клинических проявлений не соответствует выраженности морфологических изменений ПЖ и не коррелирует с уровнем летальности (как материнской, так и перинатальной). Лишь в 60,5 % случаев имеют место боли в эпигастрии, которые носят типичный «панкреатический» характер (опоясывающие, усиливаются после еды и т. д.). Значительно чаще, чем у небеременных, наблюдаются безболевые формы ОП. Характерны рвота, изжога, метеоризм, у части больных лихорадка, желудка (сдавление холедоха), икота. Чаще, чем у небеременных, особенно при безболевых формах ОП, развиваются шок, артериальная гипотония, респираторный дистресс-синдром, нарушения со стороны центральной нервной системы (кома), отек легких, ретроперитонеальное кровотечение, ДВС-синдром, осложняющие течение панкреатита. У 12—25 % беременных после ОП развивается сахарный диабет. Такая частота, вероятно, связана с тем, что и при физиологической беременности возникает склонность к гипергликемии. Следует отметить, что со II триместра повышаются также уровни С-пептида, инсулина, глюкагона и особенно панкреатического полипептида в крови [5].

Диагностика ОП и обострения ХП у беременных крайне сложна не только из-за часто встречающейся атипичности их проявлений (безболевые формы), но и из-за невозможности использования у этой категории больных целого ряда исследований (ЭРХПГ, КТ, зондовые методы и др.). Кроме того, при нормальной беременности отмечается повышение амила-

зы в крови и моче, также дезориентирующее врачей. При этом методом выбора в диагностике ХП является УЗИ.

2.3.8. Ишемический панкреатит

Более ста лет назад И. П. Павлов писал: «Совершенно ясно, что даже кратковременное нарушение кровообращения обуславливает значительное понижение функциональной способности поджелудочной железы».

Ишемия ПЖ (ишемический панкреатит) — достаточно частое патологическое явление, возникающее преимущественно в пожилом и старческом возрасте. Выделяют экстравазальные и интравазальные причины ишемии ПЖ [35].

Причины экстравазального стеноза:

- сдавление чревного ствола измененной срединной дугообразной связкой и медиальными ножками диафрагмы, ганглионарными и неганглионарными волокнами чревного сплетения, увеличенными забрюшинными лимфатическими узлами, кистами ПЖ;
- сдавление питающих сосудов увеличенной ПЖ при псевдотуморозном панкреатите.

Причины интравазальной окклюзии:

- атеросклеротическое поражение чревного артериального ствола;
- хронический тромбангиит;
- тромбоэмболия;
- диабетическая ангиопатия, которая приводит к паренхиматозным изменениям ПЖ в сочетании с атеросклеротической облитерацией сосудов.

Частое развитие ишемического панкреатита обусловлено особенностями кровоснабжения ПЖ, в частности отсутствием собственных крупных артерий. Как было описано выше, ПЖ снабжается кровью из многочисленных ветвей чревной, верхней брыжеечной и селезеночной артерий. При этом источником кровоснабжения головки, тела и хвоста ПЖ, вследствие различного их эмбриогенеза, являются разные сосуды.

Артериальный круг ПЖ и внутриорганные артериальные анастомозы осуществляют внутрисистемные (бассейн чревного ствола) и межсистемные (бассейны чревной и верхней брыжеечной артерий) артериальные связи, что обеспечивает чрезвычайную пластичность артериального русла железы в условиях нарушенного кровотока за счет быстрого перераспределения крови. В то же время вовлечение сосудистой сети ПЖ в патологический процесс при абдоминальной ишемии предопределяет скорость развития необратимых изменений паренхимы. При этом особое значение приобретают нарушения микроциркуляции (в связи с чем строение интраорганных сосудистого русла ПЖ заслуживает пристального внимания), объясняющие высокую частоту ишемических панкреатитов у больных абдоминальным ишемическим синдромом [39].

Ишемические проявления могут быть острыми или хроническими. Хроническая ишемия ПЖ (хронический ишемический панкреатит) чаще всего развивается в рамках абдоминального ишемического синдрома. Причиной являются эндовазальные окклюзии. Это патологическое состояние приводит к поступательному нарастанию дистрофических и атрофических изменений в ПЖ (дистрофический панкреатит) с развитием внешнесекреторной недостаточности. Морфологические изменения и степень функциональной недостаточности находятся в прямой зависимости от степени со-

судистой окклюзии [35]. При хроническом ишемическом панкреатите происходят постепенная атрофия ацинусов и островков Лангерганса, разрастание жировой и соединительной ткани, метаплазия протокового эпителия, кистозное расширение протоков [13]. Существует мнение, что достаточно типичным морфологически определяемым признаком при ишемическом панкреатите является выраженная жировая дистрофия с образованием кист и цистаденом [39]. Вследствие таких изменений прогрессирует инкреторная и внешнесекреторная недостаточность ПЖ.

Недавние обследования пациентов с метаболическим синдромом показали, что у этих больных имеются расстройства кровообращения в ПЖ, обусловленные как функциональными, так и органическими изменениями сосудов, причем нарушения внутрипанкреатического кровообращения более выражены при ожирении и гиперлипидемии II и IV типов. Нарушения терминального кровообращения в поджелудочной железе отрицательно сказываются на состоянии как экзокринной, так и эндокринной ее функции [19]. Существуют данные, что при ишемическом ХП, обусловленным атеросклеротическим стенозом ветвей брюшной аорты, снижение анти-тромбогенной активности сосудистой стенки наступает в ранние сроки заболевания (до 5 лет), в то время как при алкогольном и билиарнозависимом ХП антитромбогенная активность сосудистой стенки снижается через 11 и 16 лет от начала заболевания [31].

Интересны результаты исследований Y. Tsushima и S. Kusano, определявших перфузию в паренхиме неизменной ПЖ при помощи динамической компьютерной томографии. Авторами проведено обследование в разных возрастных группах у 23 пациентов (10 мужчин и 13 женщин в возрасте от 25 лет до 71 года). Отмечена отрицательная корреляционная связь уровня перфузии и возраста больных ($r = 0,699$; $p < 0,0005$), причем не было отмечено достоверной разницы в уровнях паренхиматозного кровотока в ПЖ между мужчинами и женщинами [483].

2.3.9. Вторичная экзокринная недостаточность поджелудочной железы при энтеритах и целиакии

Основной механизм развития ХП при энтеритах — развитие дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки и проксимального отдела тощей кишки. В результате этого уменьшается число S-клеток, вырабатывающих секретин, а также I-клеток, секретирующих ХК; уменьшается и их функциональная активность. Дефицит эндогенного секретина вызывает целый ряд функциональных нарушений органов пищеварения: повышается давление в двенадцатиперстной кишке и в панкреатических протоках, отмечается спазм сфинктера Одди, снижается объем панкреатического сока и бикарбонатов.

В результате дефицита эндогенного секретина уменьшается секреция жидкой части панкреатического сока, что приводит к его сгущению и повышению в нем концентрации белка, увеличивает вязкость и снижает скорость оттока панкреатического секрета [20, 80].

Недостаточный отток панкреатического сока в сочетании с повышением концентрации белка и вязкости секрета приводит к преципитации белка с образованием «белковых пробок», которые частично или полностью вызывают обструкцию различных отделов панкреатических протоков.

Впервые изменения секретинного теста при целиакии описал D. A. Dreiling в 1957 г. [188]. Существуют данные, что внешнесекреторная недос-

таточность ПЖ умеренной и средней тяжести встречается относительно часто — у 20—40 % больных целиакией [136]. Предполагают, что у части больных стеаторея связана с вторичной панкреатической недостаточностью ПЖ [18], однако у большинства больных поражение ПЖ реализуется следующими механизмами.

Целиакия характеризуется развитием атрофии слизистой оболочки тонкой кишки, которая является причиной синдрома мальабсорбции. Данная атрофия носит гиперрегенераторный характер, что проявляется значительным углублением крипт и повышенной митотической активностью в них. Вместе с увеличением числа собственно энтероцитов, в криптах также увеличивается число некоторых эндокринных клеток. Существуют данные о повышении числа соматостатин-продуцирующих D-клеток в период обострения заболевания, тогда как известно, что гиперплазия D-клеток сопровождается повышением продукции соматостатина [94]. Уровень соматостатина повышается локально в слизистой оболочке, обеспечивая паракринную регуляцию, но не изменяется в системном кровотоке. Возможно, гиперсекреция соматостатина является закономерным, в определенном смысле сдерживающим регуляторным ответом на гиперрегенерацию слизистой оболочки тонкой кишки. Известно, что одним из эффектов соматостатина является регуляторное воздействие на I- и S-клетки, продуцирующие ХК и секретин соответственно. Снижение экзокринной функции ПЖ в период обострения заболевания связано в большей степени с нарушениями паракринной регуляции, а не с непосредственным влиянием соматостатина на ацинарную паренхиму ПЖ, что подтверждается нормальными результатами секретинового и ХК-тестов [135].

Другой механизм поражения ПЖ при целиакии связан с нарушением ее трофики и, видимо, имеет более долговременные последствия. Предположительно, под влиянием гиперпродукции соматостатина в активную стадию целиакии снижается уровень гастрина, причем это снижение носит функциональный характер, поскольку количество G-клеток в желудке не уменьшается. Однако, учитывая снижение секреции холецистокинина, могут развиваться трофические нарушения, способствующие как снижению функции органа, так и созданию условий для перспективного развития ХП.

Важное значение в патогенезе развития ХП при целиакии имеют нарушения трофологического статуса, возникающие на фоне синдрома мальабсорбции. Тяжелая гипотрофия, независимо от причины, характеризуется нарушением функции всех органов, в том числе пищеварительных желез, что резко снижает толерантность таких пациентов к пище. Указанные трофические нарушения, снижение стабильности клеточных мембран, безусловно, способствуют развитию цитолиза ацинарных клеток ПЖ, что может проявиться клинической картиной ОП, либо обострения ХП.

В патогенезе указанных нарушений нельзя исключить аутоиммунный механизм, так как известно, что при целиакии в крови появляются антитела к различным органам и тканям, в том числе и к островковым клеткам ПЖ, однако аутоагрессия в отношении клеток экзокринной паренхимы остается пока не доказанной [496]. Известно, что при целиакии в активную стадию заболевания повышается уровень вазоактивного интестинального пептида, что может привести к нарушениям микроциркуляции в ПЖ. Как мы указывали ранее, ишемия ткани ПЖ, сохраняющаяся длительное время, может быть причиной вялотекущего панкреатита.

Хотя в стадию ремиссии целиакии происходит восстановление кишечного всасывания, нормализуется паракринная регуляция ПЖ, поврежде-

ния ПЖ, возникшие в активную стадию, остаются далеко не всегда обратимыми, что и обуславливает высокую частоту ХП с экзокринной недостаточностью у больных глютенной энтеропатией даже в стадию ремиссии основного заболевания.

2.3.10. Аномалии развития и наследуемые заболевания поджелудочной железы

Данный раздел содержит краткие сведения о группе редко встречающихся заболеваний, большинство из которых сопровождаются теми или иными признаками хронического панкреатита, чаще всего прогрессирующей атрофией паренхимы ПЖ, внешнесекреторной панкреатической недостаточностью и синдромом мальабсорбции. В доступной нам литературе не было указано, сопровождаются ли некоторые из этих заболеваний другими морфологическими маркерами ХП — метаплазией ацинарного и протокового эпителия, зонами некрозов и преходящей воспалительной инфильтрацией ткани ПЖ. Таким образом, причисление описанных ниже заболеваний к группе наследственного ХП весьма условно, поскольку, несмотря на некоторую аналогичность морфологических и клинических особенностей, доказан наследственный характер заболевания и определен тип наследования только для некоторых нозологий, в других случаях генез патологии остается не ясным.

Синдром Швахмана (синдром Швахмана—Даймонда, синдром Швахмана—Бодиана) — вторая по распространенности причина экзокринной недостаточности ПЖ у детей, представляющая собой семейную патологию, характеризующуюся внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, нейтропенией, дизостозом метафизов трубчатых костей, небольшим ростом и экземой. Синдром впервые описан в 1964 г., и его частота составляет около 1 на 20 тыс. родов.

Заболевание характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования и клинически проявляется симптомами панкреатической недостаточности в раннем детском возрасте. Отмечается тотальный дефицит секреции ферментов ПЖ даже после стимуляции холецистокинином или секретинном [44, 152].

Существуют предположения, что синдром Швахмана вызван мутациями в SBD5-гене, причем большинство данных мутаций локализуется в пределах 240-й региона 2-го экзона, являясь результатом конверсии из-за рекомбинации с псевдогеном SBDSP, причем частота данных мутаций не зависит от этнической принадлежности реципиента [122, 358].

Синдром Йохансона—Близарда характеризуется врожденной мальабсорбцией, аплазией крыльев носа, микросомией и отсутствием коренных зубов. Впервые описан A. Johanson и R. Blizzard в 1971 г. Часто к основным симптомам заболевания присоединяются генитоуринарные, аноректальные и кардиальные аномалии. Морфологической основой экзокринной панкреатической недостаточности является замещение ацинарной ткани ПЖ жировыми клетками с относительной сохранностью структуры и функции инсулярного аппарата. Известно, что данное заболевание наследуется по аутосомно-рецессивному типу, однако механизмы генетических нарушений до настоящего времени не выяснены [44, 64].

Врожденная сидеробластная анемия с экзокринной недостаточностью ПЖ. Синдром описан в 1976 г. В основе экзокринной недостаточности ПЖ лежит врожденный дефицит секреции панкреатических амилазы, ли-

пазы и бикарбонатов. Морфологически структура ПЖ представлена атрофированной ацинарной тканью и фиброзными изменениями. Механизм возникновения патологических изменений при данном синдроме также неизвестен [44].

Синдром Кларка—Хэвилда — панкреатический инфантилизм, характеризующийся атрофией ПЖ и гепатомегалией. Проявляется задержкой роста и развития на фоне выраженной стеатореи [17].

Синдромы, характеризующиеся изолированной недостаточностью отдельных ферментов ПЖ

Синдром Андерсена связан с генетически детерминированным дефицитом аминотрансглюкозидазы. Синдром клинически напоминает муковисцидоз, но протекает значительно тяжелее, как правило заканчиваясь летальным исходом в первые 5—6 лет жизни. Клинически характеризуется гепатомегалией, прогрессирующей атрофией ПЖ, стеатореей, гиповитаминозами, анемией, бронхоэктазами, эозинофилией, глюкозурией, отставанием в физическом развитии, отечно-асцитическим синдромом [17].

Недостаточность липазы впервые описана в 1964 г. на основании наблюдения за 4 больными. Характеризуется профузной стеатореей без креатореи, мальабсорбции и задержки роста. Отсутствие в клинической картине заболевания синдрома мальабсорбции, возможно, связано с сохранением активности лингвальной и желудочной липазы, фосфолипазы A_2 и бактериального липолиза, частично компенсирующих дефицит усвоения эссенциальных жирных кислот. Патогенез заболевания неизвестен, хотя и установлен аутосомно-рецессивный тип его наследования. В ПЖ отсутствует иммунологически определяемая липаза при сохранении синтеза остальных ферментов [44].

Недостаточность колипазы впервые описана у двух братьев. Проявляется стеатореей с раннего детского возраста и отсутствием секреции колипазы при нормальной активности амилазы, химотрипсина, липазы и концентрации солей желчных кислот в дуоденальном содержимом [44].

Недостаточность амилазы характеризуется непереносимостью пищи, богатой углеводами, низкой активностью амилазы дуоденального содержимого в сочетании с нормальной активностью липазы и трипсина при холецистокинин-секретиновой стимуляции, нормальными значениями интрадуоденального pH [44].

Недостаточность трипсиногена характеризуется снижением активности трипсиногена ПЖ в сочетании с задержкой роста, креатореей, гипопроteinемией, отеками, анемией, нейтропенией, ретикулезом. В дуоденальном содержимом активность трипсина, химотрипсина и карбоксипептидазы не определяется, но достигает нормы при добавлении трипсина. Необходимо проводить дифференциальную диагностику с недостаточностью энтерокиназы [44].

Макроамилаземия характеризуется повышенным уровнем амилазы крови, снижением активности амилазы в моче, что обусловлено нахождением в сыворотке крови амилазы в виде очень крупной полимерной формы, которую почки не могут экскретировать. Частота выявления аномалии составляет 1,5 % среди взрослых, не употребляющих алкоголь. Обычно синдром диагностируется случайно; в большинстве случаев макроамилаземия является изолированной аномалией, не связанной с патологией ПЖ или других органов. У некоторых больных макроамилаземия может быть транзиторной, появляясь и исчезая без видимой причины. Мы приводим эти

данные исключительно по той причине, что знание об этой патологии поможет практическому врачу грамотно проводить дифференциальный диагноз и не подвергать напрасным инвазивным тестам больного «с подозрением» на ХП [ИЗ, 237].

Аномалии развития ПЖ встречаются достаточно часто, являясь либо изолированными аномалиями, либо частью сложного дефекта развития.

Выделяют следующие аномалии развития [13]:

1. Аномалии количества, расположения и хода панкреатических протоков.
2. Аномалии, обусловленные ненормальным расположением части элементов ПЖ отдельно от ее главной массы.
3. Изменения нормальной анатомической формы ПЖ.
4. Изменения топографии ПЖ в отношении других органов, обычно двенадцатиперстной кишки.

Большая часть аномалий ПЖ является случайной находкой при обследовании больного по поводу различных заболеваний, либо при аутопсии. Эти аномалии не имеют существенного клинического значения. К таким дефектам относятся, например, гетеротопия ткани селезенки в ПЖ, когда хвост железы сращен с селезенкой. Дистопии и аномалии формы ПЖ встречаются в случаях *situs viscerum inversus* (железа расположена справа «зеркально» к своему обычному расположению), а также, в меньшей степени, при смещении ее положения вследствие увеличения расположенных рядом органов (выраженная спленомегалия, больших размеров левосторонние диафрагмальные грыжи и др.) [10, 13].

Pancreas divisum — расщепленная ПЖ, наиболее часто встречаемая аномалия развития, встречающаяся в популяции от 4 до 11 % случаев [114, 125, 176]. Эта патология обусловлена тем, что вентральная и дорсальная части ПЖ эмбриона не сливаются, в результате чего ее дренирование осуществляется главным образом через добавочный панкреатический проток. Возможны несколько вариантов разделения органа — между головкой и телом, между телом и хвостом, расщепление хвоста, удвоение ПЖ [13, 175]. Эту аномалию следует иметь в виду не только при рецидивирующем без видимой причины панкреатите, но и в том случае, если его приступ начинается после приема незначительных количеств алкоголя, а также при появлении у больного болей в животе сразу после инъекции небольшого количества контрастного вещества при проведении ЭРХПГ (вследствие перерастяжения небольшого протока ПЖ).

Поскольку добавочный (санториниев) проток слишком мал, чтобы принять весь секрет железы, зачастую развивается ХП по обструктивному типу [165, 202, 488], однако *pancreas divisum* как причина развития ХП составляет всего 0,1 % от всех панкреатитов [125]. В то же время существуют данные, что необъяснимые приступы ОП связаны с расщепленной ПЖ у 9,5—25 % больных [237, 495]. Следует отметить, что, по данным некоторых исследователей, ХП намного быстрее возникает и тяжелее протекает именно в *pancreas divisum* [105]. Значимость аномалии в развитии ХП подтверждают результаты исследований Р. В. Cotton и соавт., сообщивших, что у 25,6 % больных идиопатическим ХП по данным ЭРХПГ была выявлена *pancreas divisum*, в то время как у больных желчнокаменной болезнью данная аномалия развития выявлена только в 3,6 % случаев [165].

Однако в большинстве эпидемиологических исследований не подтверждены полученные ранее данные. Так, результаты исследований М. Delhaue и соавт. [175], осуществленных в Бельгии и включающих анализ 6324 протоколов ЭРХПГ, проведенных у больных с типичными билиопанкреа-

тическими жалобами, свидетельствовали, что частота встречаемости *pancreas divisum* была статистически сопоставима у больных ХП (6,4 %), ОП (7,5 %) и у больных без объективной патологии ПЖ (5,5 %). Подобные результаты были сообщены С. Sugawa и соавт. [455], отметившими наличие *pancreas divisum* только у 2,7 % из 1529 пациентов, которым была выполнена ЭРХГТГ, причем авторами не отмечено никакой взаимосвязи между частотой *pancreas divisum* и идиопатическим ХП. Р. Burtin и соавт. [130] на основании обследования более 1000 больных (ЭРХПГ) сообщили о распространенности *pancreas divisum*, составляющей до 5,9 % случаев. Соотношение пациентов с *pancreas divisum* было сопоставимым среди пациентов с ХП и без такового. Таким образом, результаты Р. Burtin и соавт. [130], М. Delhaye и соавт. [175] и С. Sugawa и соавт. [455] противостоят ранним исследованиям Р. В. Cotton и соавт. [165] и других авторов, показавших более высокую частоту *pancreas divisum* у больных ХП. Возможно, что в более ранних исследованиях проводилась специфическая селекция пациентов. Следует отметить, что целый ряд исследователей полностью отрицают факт взаимосвязи ХП и *pancreas divisum* [130, 175, 379, 455].

Anomalous pancreaticobiliary union (APBU) — аномальное панкреатобилиарное соустье — врожденная аномалия развития общего желчного и главного панкреатического протоков, когда слияние холедоха и ГПП происходит вне стенки двенадцатиперстной кишки с формированием общего канала, как правило превышающего по длине 15 мм [243, 522]. Порок относительно редок, встречается в популяции в пределах от 1,5 до 3,2 % и возникает в эмбриональном периоде развития из-за неравномерно быстрого роста эпителия желчевыводящих путей [348]. Эта аномалия в настоящее время рассматривается как возможная причина кист холедоха и рецидивирующего ХП [242, 243, 456]. Патогенез рецидивирующего ХП при APBU связывают с временной обструкцией выводных протоков ПЖ конкрементами билиарного происхождения, белковыми пробками или дисфункцией сфинктера Одди, что в любом случае может приводить к повышению давления в панкреатических протоках [457]. В исследованиях М. Guelrud и соавт. (1999) развитие панкреатита у пациентов с APBU было ассоциировано в 31 % случаев с наличием кист холедоха [242].

Холедохоцеле (III тип кист холедоха по классификации Т. Todani и соавт. [474]) — врожденная аномалия развития, составляющая до 2 % от всех кист холедоха [516], являющаяся расширением дистальной (интрадуоденальной) его части. Считается, что холедохоцеле может служить причиной развития рецидивирующего ХП, создавая преграду в ГПП, когда холедохоцеле заполняется желчью и увеличивается в размерах, обтурируя выводные протоки ПЖ [238].

Pancreas annulare — кольцевидная ПЖ, встречается, по наблюдениям А. Л. Гребенева, сравнительно часто [10]. Данная аномалия развития возникает в эмбриогенезе в результате неравномерного роста дорсальной и вентральной закладок этого органа. Ткань ПЖ при этом пороке развития располагается в виде кольца, которое полностью или почти полностью охватывает нисходящую часть двенадцатиперстной кишки. В одних случаях, что бывает несколько чаще, *pancreas annulare* представляет собой не опасный вид аномального развития железы, который либо не причиняет особых беспокойств больному, либо, при достаточно выраженном стенозе, относительно несложно корригируется оперативным пособием. В то же время кольцевидная ПЖ примерно в 30 % случаев сочетается с другими аномалиями развития органов пищеварения, а в ряде случаев — других орга-

нов и систем. Эта аномалия может быть частью сложных комбинированных дефектов развития, зачастую не совместимых с жизнью. Если рассматривать более часто встречающиеся случаи, когда *pancreas annulatus* является изолированным пороком развития, то ее клинические проявления во многом определяются степенью сдавления двенадцатиперстной кишки и нарушением ее проходимости.

Приведенные выше факты, а также клинический случай, представленный Н. Б. Губергриц и Т. Н. Христич [13], когда у больного в кольцевидной ПЖ развился хронический панкреатит с внешнесекреторной и инкреторной недостаточностью, предполагают определенную роль аномалий *pancreas* в развитии ХП [517].

Несмотря на множество возможных повреждающих факторов, рассмотренных нами выше, основные патофизиологические механизмы развития хронического панкреатита весьма близки. Ранее считалось, что патогенез ХП в большей степени универсален, вне зависимости от этиологического фактора, однако при различных этиологических формах панкреатитов имеются собственные патогенетические особенности. Начиная с середины 1990-х годов появились и заняли прочное место новые концепции патогенеза ХП. Стала канонической точка зрения, что панкреатит — это не одна болезнь, а, вероятно, много различных нозологий с различным патогенезом и с собственными эпидемиологическими и клинко-инструментальными аспектами [139]. Это позволило некоторым авторам предложить новый специфический термин, характеризующий ХП и повторные эпизоды ОП как воспалительные заболевания поджелудочной железы [140]. За последние 20 лет клинически и гистологически было идентифицировано множество различных этиологических факторов развития ХП, в частности обструктивный ХП, НП, связанный с мутациями CFTR-гена, аутоиммунный панкреатит и многие другие.

Однако следует отметить, что множество проведенных исследований свидетельствуют о значимости в патогенезе различных этиологических форм ХП универсальных механизмов — нарушений микроциркуляции, местного и общего иммунитета, обмена цитокинов, ПОЛ, кальцификации и прогрессирующей внешнесекреторной недостаточности.

Нам представляется, что инициирующий патогенетический механизм развития ХП может быть различным в зависимости от этиологического фактора. В дальнейшем присоединяются однотипные патогенетические механизмы, определяющие последующее течение этой патологии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко С. Ф., Курыгин А. А., Рухляда Н. В., Смирнов А. Д. Хронический панкреатит: Руководство для врачей.—СПб.: Питер, 2000.—416 с.
2. Бевра Х. Хахн. Системная красная волчанка // Внутренние болезни / Под. ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера и др.: Пер. с англ.— М., 1996.—Т.7.— С. 407—419.
3. Бейер В. А. Внутренние болезни.—Л.: Медгиз, 1963.— 527 с.
4. Бурков С. Г., Гребнев А. Л. Факторы риска развития желчнокаменной болезни. Статистические данные // Клиническая медицина.— 1994.— № 3.—С.59—62.
5. Бурков С. Г. Состояние поджелудочной железы у женщин в период беременности // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.—№ 5.—С.10—13.
6. Вахрушев Я. М., Циренщикова Н. А., Михайлова О. Д. и др. Оценка роли паратгормона и кальция в патогенезе хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 5.— Прил. № 21. (Мат. IX Рос. гастроэнт. недели 20-23 октября 2003 г.) - С.72.
7. Воробьев И. В., Любомудров В. Е. Узелковый периартериит.— М.: Медицина, 1973.— 200 с.

8. Восканян С. Э., Коротько Г. Ф., Оноприев В. И., Марченко А. Г. Внешняя секреция поджелудочной железы при экспериментальном остром послеоперационном панкреатите // Эксп. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 3.— С.86—90.
9. Гальперин Э. И., Волкова Н. В. Заболевания желчных путей после холецистэктомии.— М.: Медицина, 1988.— 266 с.
10. Гребенев А. Л. Аномалии поджелудочной железы // Руководство по гастроэнтерологии / Под. ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева.— М.: Медицина, 1996.— Т.3.— С. 74—81.
11. Гребенев А. Л. Сифилис поджелудочной железы // Руководство по гастроэнтерологии / Под. ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева.— М.: Медицина, 1996.— Т.3.— С. 114-116.
12. Губергриц Н. Б., Штода Л. А., Линеvская К. Ю. Биохимическая диагностика хронического рецидивирующего панкреатита // Клин. лаб. диагн.— 1999.— № 8.— С.3—10.
13. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология — Донецк: ООО «Лебедь».— 2000.— 416 с.
14. Губергриц Н. Б., Остроухова И. Н. Выраженность инфицированности *Helicobacter pylori* больных хроническим панкреатитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол.— 2002.— № 5.— Прил. № 17.— С.70.
15. Губергриц Н. Б., Лобас Е. В., Челоманова Е. А. Особенности хронического панкреатита у больных с сочетанным алкогольным поражением печени и поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.—2002.— № 5.— Прил. № 17.— С.70.
16. Данилов М. В., Федоров В. Д. Хирургия поджелудочной железы.— М.: Медицина, 1995.— 512 с.
17. Данилович К. К. Болезни пищеварительного тракта — Минск: Хата, 1994.— 202 с.
18. ДиМагно Е. П. Межпищеварительная и стимулированная экзокринная панкреатическая секреция у человека в физиологических условиях и при патологии и последствия ее нарушений // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Под ред. Дж. М. Полак, С. Р. Блума, Н. А. Райта, А. Г. Батлера: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1989.— С.302—321.
19. Дмитриев А. Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа. Состояние кровообращения в поджелудочной железе при метаболическом синдроме у пациентов с различными типами гиперлипидемий // Эксп. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— М 3.— С.39-42.
20. Евтихов Р. М., Журавлев В. А., Шулуvтко А. М. Механическая желтуха. Хронический панкреатит.— Иваново, 1999.— 256 с.
21. Заздравное А. А., Пасиешвили Л. М., Шапкин В. Е. и др. Цитомегаловирусный панкреатит у больных с ИБС и его лечение // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 5.— Прил. № 17.— С.71.
22. Заривчацкий М. Ф., Блинов С. А. Острый панкреатит.— Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2002.— 103с.
23. Звартау Э. Э., Рысс Е. С. Фармакотерапия гастродуоденальных язв.— СПб.: Наука, 1992.— 174 с.
24. Иваишкин В. Т., Хазапов А. И., Пискунов Г. Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Клин. мед.— 1990.— № 10.— С.96—99.
25. Иваишкин В. Т. Современные проблемы панкреатологии // Вестн. РАМН.— 1993.— № 4.— С.29-34.
26. Ильченко А. А., Вихрова Т. В. Проблема билиарного сладжа // Клин. мед.— 2003.— № 8.— С.17-22.
27. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз.— М.: Медпрактика, 2003.— 412 с.
28. Кадошук Т. А., Бондарчук О. И., Луговой А. А. и др. Резекция поджелудочной железы при осложненном хроническом панкреатите // Хирургия.— 1988.— № 9.— С.89—96.
29. Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А., Демочко Е. А. и др. Ранние и отдаленные эффекты эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом при наличии инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 3.— Прил. № 19. (Мат. VI Международного симпозиума «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» 26—27 мая 2003 г.).— С.66.
30. Капранов Я. И. Муковисцидоз // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2000.— № 1.— С.62-66.
31. Каишкина Е. И., Киричук В. Ф., Осадчук М. А. Состояние антитромбогенной активно-

- сти стенки сосудов в динамике развития различных этиологических форм хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 5. — Прил. № 8. (Мат. V Рос. гастроэнт. недели 30 октября — 5 ноября 1999 г.). — С.76.
32. Клишина М. В. Поражение желудочно-кишечного тракта у ВИЧ-инфицированных больных // Эксп. и клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 5. — С.94—106.
 33. Кокуева О. В., Цымбалюк Ю. М., Новоселя Н. В. Особенности ультразвуковой картины при хроническом панкреатите в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2001. — № 7. — С.57—60.
 34. Костюк Г. Я., Терентьев Г. В., Бобрик И. И., Сливка О. Я. Изменения в поджелудочной железе при острой непроходимости двенадцатиперстной кишки // Клин. хир. — 1988. — № 2. — С.16—17.
 35. Костюченко А. Л., Филлин В. И. Неотложная панкреатология: Справочник для врачей. — Издание 2-е, испр. и доп. — СПб.: Деан, 2000. — 480с.
 36. Кривошее О. Г., Семенова Е. Н., Гуляев С. В. Абдоминальные катастрофы при системных васкулитах // Клин. мед. — 2002. — № 8. — С.65—68.
 37. Кузин М. И., Данилов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — 368 с.
 38. Кучерявый Ю. А. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы // Клин. фармакол. и тер. — 2004. — № 1. — С.40—43.
 39. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. — М.: Анахарсис, 2003. — 136 с.
 40. Лепяко А. Г. В кн.: Ревматизм и борьба с ним. — Киев, 1958. — 158 с.
 41. Липски Питер Е. Ревматоидный артрит // Внутренние болезни / Под. ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера и др.: Пер. с англ. — М., 1996. — Т.7. — С. 419—432.
 42. Логинов А. С., Блок Ю. Е. Хронические гепатиты и циррозы печени. — М.: Медицина, 1987. — 272 с.
 43. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит // Нов. мед. журн. — 1997. — № 2. — С.7—11.
 44. Маев И. В. Наследственные болезни поджелудочной железы // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 4. — С.20—27.
 45. Маев И. В., Казюлин А. Н., Дичева Д. Т., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит: Учебное пособие. — М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 2003. — 80 с.
 46. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Аутоиммунный панкреатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 6. — С. 47—55.
 47. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы — цепь последовательных событий или случайная взаимосвязь? // Клин. Мед. — 2005. — № 2. (в печати).
 48. Малямова Л. Н. Заболевания гастродуоденальной области, ассоциированные с *H. pylori*, и эффективность лечения с учетом состояния поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 3. — Прил. № 19. (Мат. VI Международного симпозиума «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» 26—27 мая 2003 г.). — С.66—70.
 49. Мараховский Ю. Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе. Современная классификация. Успехи в диагностике и лечении // РМЖ. — 1996. — № 3. — С.156-160.
 50. Махов В. М. Алкогольный панкреатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 3. — С. 41-45.
 51. Милонов О. Б., Соколов В. И. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1976. — 182 с.
 52. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит // Кремлевская медицина. — 1998. — № 4. — С.24-28.
 53. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum. — 2002. — № 1. — С.23—26.
 54. Минько А. Б., Пручанский В. С., Корытова Л. И. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы. — Санкт-Петербург: Гиппократ, 2001. — 134 с.
 55. Могутов М. С., Баранов Г. В. Опыт применения эхографии при остром панкреатите и его осложнениях // Клин. журн. компании Medison по вопросам ультразвукографии (Sonoace). — 1999. — № 5. — С.3—8.
 56. Молитвословов А. Б. Хирургия поджелудочной железы: острый панкреатит, травмы поджелудочной железы. Трансплантация поджелудочной железы // РМЖ. — 1996. — № 3. — С.151-155.

57. Момыналиев К. Т., Смирнова О. В., Челищева В. В. и др. Инфекция *H. pylori* в желчных камнях у детей // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 3. — Прил. № 19. (Мат. VI Международного симпозиума «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» 26—27 мая 2003 г.). — С.17—20.
58. Надинская М. Ю. Дефицит 6,-антитрипсина и другие врожденные заболевания печени, обусловленные нарушением метаболизма. — В кн.: Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под. ред. В. Т. Ивашкина. — М.: 000 «Издат. дом «Вести», 2002. — С.236—246.
59. Нестеренко Ю. А., Глабай В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 182 с.
60. Нестеров А. И., Сигидин Я. А. Клиника коллагеновых болезней. М.: Медицина, 1966. — 482с.
61. Нилова Т. В., Кондрашова З. Д., Банифатов П. В. Влияние апрономина на свертывающую активность крови у больных хроническим панкреатитом // Рос. гастроэнт. журн. — 2001. — № 2. — С.139.
62. Пальцев А. И., Мигуськина Е. И. Болезни органов пищеварения при хроническом описторхозе // Практ.врач. — 1999. — № 16. — С.23—26.
63. Петухов В. А., Туркин П. Ю. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при ЖКБ: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // РМЖ. — 2002. — № 4. — С.167—171.
64. Римарчук Г. В., Полякова С. И. Редкие болезни поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 5. — С.72—77.
65. Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю. Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // Клин, мед. — 2001. — № 10. — С.54—59.
66. Скуя Н. А. Заболевания поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1986. — 240 с.
67. Смагин В. Г., Мишушкин О. И., Елизаветина Г. А. Диагностика и дифференцированное этапное лечение больных хроническим панкреатитом: Методические рекомендации — М., 1987. — 30 с.
68. Тарасов В. А., Куценко С. А. О феномене «арессивности» желчи // Сб. материалов научной конференции. — Л.: ВмедА, 1987. — С.23—24.
69. Трухан Д. И., Петренко Т. М. Особенности иммуновирологического статуса у больных хроническим панкреатитом // Рос. гастроэнт. журн. — 2001. — № 2. — С. 154.
70. Трухан Д. П., Петренко Т. М. Фактор некроза опухолей—альфа, система комплемента и антитела к вирусам Коксаки группы В при хроническом панкреатите // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Матер. Третьей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. проф. В. В. Цуканова. — Красноярск, 2003. — С. 48—49.
71. Фаустов Д. А., Коротко Г. Ф., Сычева Н. Д., Попова Е. В. Сосудистый компонент в патогенезе хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. — 2002. — № 5. — Прил. № 17. — С.77.
72. Хазанов А. И. Хронический панкреатит. Новое в этиологии патогенезе, диагностике. Современная классификация // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. — № 1. — С. 56-62.
73. Хазанов А. И., Васильев А. П., Спесивцева В. Н. и др. Хронический панкреатит, его течение и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. — 1999. — № 4. — С. 24—30.
74. Хендерсон Д. М. Патопизиология органов пищеварения: Пер. с англ. — М.—СПб.: Бином — Невский Диалект, 1997. — С. 197—224.
75. Холошова Л. А., Горелов А. В., Золотарев Ю. В. и др. Состояние поджелудочной железы при гастродуоденальной патологии в зависимости от степени обсемененности *H. pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — Прил. № 21. (Мат. IX Рос. гастроэнт. недели 20—23 окт. 2003 г., Москва). — С.79.
76. Храпач В. В., Валецкий В. Д., Балабан О. В. Информативность методов ранней лабораторной диагностики острого панкреатита // Клин, хир. — 1992. — № 4. — С.П —13.
77. Циммерман Я. С. Принципы построения рабочей классификации хронического панкреатита // Клин, мед. — 1995. — № 1. — С.61—64.
78. Шалимов А. А., Грубник В. В., Горовиц Дж. и др. Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. — Ки'в: Здоров'я, 2000. — 255 с.
79. Ющук Н. Д., Венгеров Ю. Я. Лекции по инфекционным болезням. М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 1999. — Т.2. — 432С.
80. Яковенко А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин, мед. — 2001. — № 9. — С.15-20.

81. Ярыгин Н. Е., Насонова В. А., Потехина Р. Н. Системные аллергические васкулиты. — М.: Медицина, 1980. — 328 с.
82. Abdul-Ghaffar N. U., el-Sonbaty M. R. Pancreatitis and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil therapy // J. Clin. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 21. — P. 340-341.
83. Aizawa T., Ueno N. Stent placement in the pancreatic duct prevents pancreatitis after endoscopic sphincter dilation for removal of bile duct stones // Gastrointest. Endosc. — 2001. — Vol. 54. — P. 209—213.
84. Akashi R., Kiyozumi T., Tanaka T. et al. Mechanism of pancreatitis caused by ERCP // Gastrointest. Endosc. — 2002. — Vol. 55. — P. 50—54.
85. Alberg A. J., Chen J. C., Zhao H. et al. Household exposure to passive cigarette smoking and serum micronutrient concentrations // Am. J. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 72 (6). — P. 1576-1582.
86. Al-Qurashi A., Maklad K. M., Al Abdulwahed O. Pancreatitis due to ascaris lumbricoides, a case report // J. Egypt. Soc. Parasitol. — 2003. — Vol. 33 (3). — P. 657-662
87. Amann S. T., Gates L. K., Aston C E. et al. Expression and penetrance of the hereditary pancreatitis phenotype in monozygotic twins // Gut, — 2001. — Vol. 48(4). — P. 542—547.
88. Ammann R. W. Alcohol- and non-alcohol induced pancreatitis: clinical aspects. — New York: McGraw-Hill, 1992. — P. 253-272.
89. Anagnostopoulos G. K., Tsiakos S., Margantinis G. et al. Acute pancreatitis due to Pravastatin therapy // JOP. J. Pancreas (Online) - 2003. — Vol. 4(3). — P. 129—132.
90. Andren-Sandberg A., Hojer H. Necrotizing acute pancreatitis induced by Salmonella infection // Int. J. Pancreatol. — 1994. — Vol. 15. — P. 229—230.
91. Antonarakis S. E. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. Nomenclature Working Group // Hum. Mutat. — 1998. — Vol. 11. — P. 1—3.
92. Arendt T. Bile-induced acute pancreatitis in cats. Roles of bile, bacteria, and pancreatic duct pressure // Dig. Dis. Sci. — 1993. — Vol. 38. — P. 39—44.
93. Argiris A., Mathur-Wagh U., Wilets L., Mildvan D. Abnormalities of serum amylase and lipase in HIV-positive patients // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 1248—1252.
94. Arllla E., Hernander M., Polanco T. Modification of somatostatin. Content and binding in jejunum from celiac children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. — 1987. — Vol. 6 (2). — P. 228—233.
95. Audrezet M. P., Chen J. M., Le Marechal C. et al. Determination of the relative contribution of three genes — the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene — to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis // Eur. J. Hum. Genet. — 2002. — Vol. 10. — P. 100-106.
96. Auerback O. Acute generalized military tuberculosis // Am. J. Pathol. — 1944. — Vol. 20. — P. 121-136.
97. Ayaori M., Hisada T., Suzukawa M. et al. Plasma levels and redox status of ascorbic acid and levels of lipid peroxidation products in active and passive smokers // Environ Health Perspect. — 2000. — Vol. 108(2). — P. 105-108.
98. Badja N., Troche G., Zazzo J. F., Benhamou D. Acute pancreatitis and preeclampsia-eclampsia // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 176. — P. 707-709.
99. Baillie J. What should be done with idiopathic recurrent pancreatitis that remains 'Idiopathic' after standard investigation? // JOP. J. Pancreas (Online) — 2001. — Vol. 2(6). — P. 401-405.
100. Bank S., Indaram A. Causes of acute and recurrent pancreatitis. Clinical considerations and clues to diagnosis // Gastroenterol. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 28(3). — P. 571—589.
101. Banks P. A. Management of pancreatic pain // Pancreas. — 1991. — Vol. 6. — P. 952—959.
102. Banks P. A. Pancreatic disease in the elderly // Semin. Gastrointest. Dis. — 1994. — Vol. 5. — P. 189—196.
103. Banks P. A. Acute and chronic pancreatitis. — In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. Ed.: M. Feldman, B. F. Scharschmidt, M. H. Sleisenger. — 6th ed. W. B. Saunders company. — 1998.
104. Bansal P., Sonnenberg A. Pancreatitis is a risk factor for pancreatic cancer // Gastroenterology. — 1995. — Vol. 109. — P. 247-251.
105. Barthet M., Valantin V., Spinosa S. et al. Clinical course and morphological features of chronic calcifying pancreatitis associated with pancreas divisum // Europ. J. Gastroenterol., Hepatol. — 1995. — Vol. 7 (10). — P. 993-998.
106. Bartness M. A., Duerr R. H., Ford M. A. et al. Potential linkage of a pancreatitis associated gene to chromosome 12 // Pancreas. — 1998. — Vol. 17. — P. 426.

107. *Begemann P., Erbersdobler A., Maas R.* Actinomycosis and chronic pancreatitis // *Rofo Fortschr. Geb. Röntgenstr. Neuen Bilgeb. Verfahr.* - 1999.-Vol. **171(2)**.— P.170—172.
108. *Beger H. G., Bittner R., Block S. et al.* Bacterial contamination of pancreatic necrosis: A prospective clinical study // *Gastroenterology*.— 1986.— Vol. 91.— P.433—438.
109. *Belaiche G., Ley G., Slama J. L.* Acute pancreatitis associated with atorvastatin therapy // *Gastroenterol. Clin. Biol.*— 2000.— Vol.24.— P.471—472.
110. *Belinkie S. A., Russel J. C., Deutch J., Becker D. R.* Pancreatic pseudocyst // *Amer. Surg.*— 1983.— Vol.49.— P.583-590.
111. *Benninger J.* The piezoelectric lithotripsy of gallstones. The acute- and long-term results // *Dtsch. Med. Wochenschr.* - 1992.-Vol. 117(36).-P.1350-1354.
112. *Bergman J. J., Rauws E. A., Fockens P. et al.* Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones // *Lancet*.— 1997.— Vol. 349,—P.1124—1129.
113. *Berk J. E.* Macroamylasemia // *Bockus Gastroenerology*.— Philadelphia, 1995.—Vol.4.— P.2851-2860.
114. *Berman L. G., Prior J. T., Abranow S. W. et al.* A study of pancreatic duct system in man by the use of vinyl acetate casts of post-mortem preparations // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1960.-Vol. 110.-P.391.
115. *Bernardino A. L. F., Guarita D. R., Mott C. B. et al.* CFTR, PRSS1 and SPINK1 Mutations in the Development of Pancreatitis in Brazilian Patients // **JOP.** J. Pancreas (Online) - 2003.- Vol. 4(5).- P.169-177.
116. *Bess M. A., Edis A. J., Van Heerden J. A.* Hyperparathyroidism and pancreatitis: chance or causal association? // *JAMA*.— 1980.— Vol. 243.— P.246.
117. *Bhansali S. K.* Abdominal tuberculosis experiences with 300 cases // *Am. J. Gastroenterol.* - 1977.- Vol. 67.- P.324-337.
118. *Bhatia E., Choudhuri G., Sikora S. S. et al.* Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations // *Gastroenterology*.—2002.—Vol. 123(4).— P. 1020-1025.
119. *Bockman D. E., Schiller W. R., Anderson M. C* Route of retrograde flow in the exocrine pancreas during ductal hypertension // *Arch. Surg.*— 1971.— Vol. 103.— P.321—329.
120. *Bockus Gastroenterology*.— 5^{ed}.— Philadelphia et al.: W. B. Saunders Co, 1995.—Vol.4.— P.2815-3001.
121. *Boll W. P. et al.* Pancreatic lesions associated with chronic ulcerative colitis // *Arch. Pathol.* - 1950.- Vol.50.— P.347—358.
122. *Boocock G. R., Morrison J. A., Popovic M. et al.* Mutations in SBDS are associated with Shwachman—Diamond syndrome // *Nat. Genet.*—2003.—Vol. 33(1).— P.97—101.
123. *Bovo P., Cataudella G., DiFrancesco V. et al.* Intraluminal gastric pH in chronic pancreatitis // *Gut*. - 1995.-Vol.36.- P.294-298.
124. *Bradley E. L.* Acute Pancreatitis: Diagnosis and Therapy.— New York: Raven Press, 1994.
125. *Bradley E. L., III, Stephan R. N.* Accessory duct sphincteroplasty is preferred for long-term prevention of recurrent acute pancreatitis in patients with pancreas divisum // *J. Am. Coll. Surg.*— 1996.— Vol.183.— P.65-70.
126. *Bruins Slot W., Schoeman M. N., Disario J. A. et al.* Needle-knife sphincterotomy as a precut procedure: a retrospective evaluation of efficacy and complications // *Endoscopy* — 1996.-Vol. 28.-P.334-339.
127. *Buchardt-Hansen H. J., Engell H. S., Ring-Larsen N. et al.* Splanchnic blood flow in patients with abdominal angina before and after arterial reconstruction // *J. Surg.*— 1977.— Vol. 186 (2).- P.216-220.
128. *Buchler M. W.* Acute pancreatitis: Novel concept in biology and therapy.— Berlin; Vienna: Blakwell Wissen—Schafts-Verlag,— 1999.- 548 p.
129. *Buckelew D. Q., Schenker S.* Pathogenesis of alcoholic pancreatitis — A peak into a black box // *Alcohol. Clin. Exp. Res.*— 1998.-Vol.22 (2).— P.550—552.
130. *Burtin P., Person B., Charneau J., Boyer J.* Pancreas divisum and pancreatitis: a coincidental association? // *Endoscopy* — 1991.— Vol.23.— P.55—58.
131. *Burton F. R. et al.* Enteral pancreatic enzyme feedback inhibition of the exocrine secretion of the human transplanted pancreas // *Transplant.* - 1992.- Vol.54.— P.988—991.
132. *Bynum T. E., Solomon T. £., Johnson L. R., Jacobson E. D.* Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking // *Gut*.— 1972.— Vol.13.— P.361—365.
133. *Cabooter M., Elewaut A., Barbier F.* Salicylate—induced pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1981.-Vol.80.-P.214.
134. *Cappell M. S., Hassan T.* Pancreatic disease in AIDS — a review // *J. Clin. Gastroenterol.* - 1993.— Vol. 17 (3).— P.254-263.

135. Carroccio A., Iacono G., Montalto G. et al. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet // *Gut*.— 1991.— Vol. 32 (7).— P.796—799.
136. Carroccio A. et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood coeliac disease // *Dig. Dis. Sci.*— 1995.— Vol.40.— P.2555—2560.
137. Castellani C., Sgarbi D., Cavallini G. et al. CFTR mutations and IVS8-5T prevalence in idiopathic chronic and acute recurrent pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1998.— Vol. 144.— P.445.
138. Cavallini G. Is chronic pancreatitis a primary disease of the pancreatic ducts? A new pathogenetic hypothesis // *Ital. J. Gastroenterol.*— 1993.— Vol.25.— P.400—407.
139. Cavallini G., Bovo P., Vaona B. et al. Chronic obstructive pancreatitis in human is a lithiasic disease // *Pancreas*.— 1996.— Vol.13.— P.66—70.
140. Cavallini G., Frulloni L. Autoimmunity and chronic pancreatitis: A concealed relationship // *JOP. J. Pancreas (Online)*.— 2001.— Vol. 2(2).— P.61—68.
141. Chandak G. R., Idris M. M., Reddy D. N. et al. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis // *J. Med. Genet.*— 2002. — Vol. 39.— P.347—351.
142. Chari S. T., Singer M. V. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis: proposal based on current knowledge and its natural history // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1994.— Vol.29.— P.949—960.
143. Charnley R. M. Hereditary pancreatitis // *World J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 9(1).— P.1—4.
144. Chebli J. M., Ferrari A. P. Jr., Silva M. R. et al. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology // *Arq. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 37(2).— P.93—101.
145. Chen J. M., Mercier B., Audrezet M. P., Ferec C. Mutational analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in hereditary and sporadic chronic pancreatitis // *J. Med. Genet.*— 2000.— Vol.37.— P.67—69.
146. Chen J. M., Mercier B., Audrezet M. P. et al. Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 2001.— Vol.120.— P.1061—1063.
147. Chen J. M., Montier T., Ferec C. Molecular pathology and evolutionary and physiological implications of pancreatitis-associated cationic trypsinogen mutations // *Hum. Genet.*— 2001.— Vol. 109 (3).— P.245—252.
148. Chen J. M., Piepoli Bis A., Le Bodic L. et al. Mutational screening of the cationic trypsinogen gene in a large cohort of subjects with idiopathic chronic pancreatitis // *Clin. Genet.*— 2001.— Vol.59.— P.189—193.
149. Chey W. Y. et al. External pancreatic secretion in diabetes mellitus // *Ann. Intern. Med.*— 1963.— Vol.59.— P.812—821.
150. Choudari C. P., Yu A. C., Imperiale T. F. et al. Significance of heterozygous cystic fibrosis gene in idiopathic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1998.—Vol.144.— P.447. (129e)
151. Chowdhury P., Bone R. C., Louria D. B., Rayford P. L. Effect of cigarette smoke on human serum inhibitory capacity and antitrypsin concentration // *Am. Rev. Respir. Dis.*— 1982.— Vol.126.— P.177—179.
152. Cipolli M. Shwachman—Diamond syndrome: clinical phenotypes // *Pancreatology*.— 2001.— Vol. 1(5).— P.543—548.
153. Clark E. Pancreatitis in acute and chronic alcoholism // *Am. J. Dig. Dis.*— 1942.— Vol.9.— P.428.
154. Coelho J. C., Wiederkehr J. C., Parolin M. B. et al. Isolated tuberculosis of the pancreas after orthotopic liver transplantation // *Liver Transp. Surg.*— 1999.— Vol.5(2).— P.153—155.
155. Cohen M. E. Gallstone size and risk of pancreatitis // *Arch. Intern. Med.*— 1998.— Vol. 158 (5).— P.543—544.
156. Cohn J. A. Is idiopathic chronic pancreatitis cystic fibrosis? — In: Lankisch P. G., Di Maggio E. P., eds.— *Pancreatic Disease*.— 1999.— P.193—201.
157. Cohn J. A., Friedman K. J., Noone P. G. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol.339.— P.653—658.
158. Comfort M. W., Gaubill E. E., Baggenstos A. M. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract // *Gastroenterology*.— 1946.— Vol.6.— P.239.
159. Comfort M.B., Steinberg A.E. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1952.— Vol.21.— P. 54—63.

160. *Cope O., Sulver P. J., Mixer C. G. Jr., Nardi G. L.* Pancreatitis, a diagnosis clue to hyperparathyroidism // *Ann. Surg.*— 1957.—Vol.145.— P.857—863.
161. *Corazziari E.* Functional disorders of the biliary tract.—In: Drossman D. A., Hogan W., Tanaka M., Toouli J., eds. *The Functional Gastrointestinal Disorders.*—Boston: Little Brown, 1994.—P. 174-215.
162. *Corazziari E., Shaffer E. A., Hogan W. J. et al.* Functional disorders of the biliary tract and pancreas // *Gut.*— 1999.— Vol. 45 (Suppl. 2).— P.48—54.
163. *Corfield A. P., Cooper M. J., Williamson R. C N.* Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence // *Gut.*— 1985.—Vol.26.— P.724-729.
164. *Corlett R. C Jr., Mishell D. R. Jr.* Pancreatitis in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynecol.*— 1972.—Vol.113.—P.281—290.
165. *Cotton P. B.* Congenital anomaly of pancreas divisum as cause of obstructive pain and pancreatitis // *Gut.*— 1980.— Vol.21.— P. 105-114.
166. *Couderc M., Blanc P., Rouillon J. M. et al.* A new case of simvastatin-induced acute pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.*— 1991.— Vol.15.— P.986-987.
167. *Creighton J., Lyall R., Wilson D. I. et al.* Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with chronic pancreatitis // *Lancet.*— 1999.— Vol.354.— P.42—43.
168. *Creighton J. E., Lyall R., Wilson D. I. et al.* Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with hereditary pancreatitis // *Br. J. Surgery.*— 2000.— Vol.87.— P. 170—175.
169. *Cunliffe W. J., Cobden I., Lavelle M. I. et al.* A randomised, prospective study comparing two contrast media in ERCP // *Endoscopy.*— 1987.— Vol.19.— P.201—202.
170. *D'Cmz S., Sachdev A., Kaur L. et al.* Fine needle aspiration diagnosis of isolated pancreatic tuberculosis. A case report and review of literature // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2003.— Vol. 4 (4).— P.158—162.
171. *De Beaux A. C., Palmer K. R., Carter D. C* Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis: an analysis of 279 cases // *Gut.*— 1995.— Vol. 37.— P. 121—126.
172. *De la Fuente A. J., Prieto Lopez M. I., Bordon J. M. et al.* Hiperamilasemia asociada a roxitromicina // *An. Med. Interna.*— 1993.— Vol.10.— P.260.
173. *De Oliveira L. C., Rezende P. B., Ferreira A. L. et al.* Concurrent acute hepatitis and pancreatitis associated with hepatitis B virus // *Pancreas.*— 1998.— Vol. 16 (4).— P.559—561.
174. *Dandona P. et al.* Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus // *J. Clin. Pathol.*— 1984.— Vol.37.— P.302-306.
175. *Delhaye M., Engelholm L., Cremer M.* Pancreas divisum: congenital anatomic variant or anomaly? Contribution of endoscopic retrograde dorsal pancreatography // *Gastroenterology.*— 1985.— Vol.89.— P.951-958.
176. *Delhaye M., Matos C., Deviere J.* Acute relapsing pancreatitis. Congenital variants: diagnosis, treatment, outcome // *JOP. J. Pancreas (Online).*—2001.—Vol. 2 (6).—P.373—381.
177. *Demols A., Deviere J.* New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: The Cytokines // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2003.— Vol. 4 (1).— P.49—57.
178. *Di Campli C., Nocente R., Costamagna G. et al.* No evidence of *Helicobacter* sequences in pancreatic juices of patients affected by chronic pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*— 2000.— Vol.28.— P.181-185.
179. *Di Fazano C S., Messina O., Quennesson S. et al.* Two new cases of glucocorticoid-induced pancreatitis // *Rev. Rhutn. Engl. Ed.*— 1999.— Vol.66.— P.235.
180. *Diehl A. K., Holleman D. R. Jr., Chapman J. B. et al.* Gallstone size and risk of pancreatitis // *Arch. Intern. Med.*— 1997.— Vol.157.— P.1674-1678.
181. *Dietrich M., Block G., Hudes M. et al.* Antioxidant supplementation decreases lipid peroxidation biomarker F₂—isoprostanes in plasma of smokers // *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention.*—2002.—Vol. 11.—P.7—13.
182. *DiMagno E. P., Layer P., Clain L. E.* Chronic pancreatitis.—In: Go V. L. et al., eds. *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease.*—2nd ed.—New York: Raven Press, 1993.— P.665-706.
183. *DiSario J. A., Freeman M. L., Bjorkman D. J. et al.* Endoscopic balloon dilation compared to Sphincterotomy (EDES) for extraction of bile duct Stones: preliminary results // *Gastrointest. Endosc.*— 1997.— Vol.45.— P.129.
184. *Dominquez-Munoz J- E., Malfertheiner P.* Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans // *Scand. J. Gastroenterol.*—2001.—Vol.36.—P.1141—1147.
185. *Domschke S., Domschke W., Rosch W. et al.* Inhibition by somatostatin of secretin-stimulated pancreatic secretion in man: a study with pure pancreatic juice // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1977.— Vol.12.— P.59—63.

186. Domschke S., Malfertheiner P., Uhl W. *et al.* Free fatty acids in serum of patients with acute necrotizing or edematous pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*— 1993.— Vol.13.— P.105—110.
187. Dork T., Dworniczak B., Aulehla-Scholz C. *et al.* Distinct spectrum of CFTR gene mutation in congenital absence of vas deferens // *Hum. Genet.*— 1997.— Vol.100.— P.365—377.
188. Dreiling D. A. The pancreatic secretion in the malabsorption syndrome and related malnutrition states // *J. Mt. Sinai. Hosp.*— 1957.— Vol.24.— P.243-250.
189. Drenth J. P., te Morsche R., Jansen J. B. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis // *Gut.*— 2002.— Vol.50.— P.687—692.
190. Durbec J., Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic disease. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption // *Digestion.*— 1978.— Vol.18.— P.337—350.
191. Durbec J., Biclart J. M., Sarles H. Interaction between alcohol and other foodstuffs: epidemiological aspects.— In: *Symposium International Alcohol et Tractus Digestive.*— Collogues: INSERM, 1980.— Vol.95.— P.33.
192. Durie P. R. Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene // *N. Engl. J. Med.*— 1998.— Vol.339.— P.687—688.
193. Durno C., Corey M., Zielenski J. *et al.* Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis // *Gastroenterology.*— 2002.— Vol. 123 (6).— P 1857—1864.
194. El Newlhi H. *et al.* Impaired exocrine function in diabetics with diarrhoea and peripheral neuropathy // *Dig. Dis. Sci.*— 1988.— Vol.33.— P.705—710.
195. Echenique-Elizondo M., Amondarain Arratibel J. A. Hydatid disease of the pancreas // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2004.— Vol. 5 (1).— P.51-52.
196. Eckstein R. P. *et al.* Pancreatic pseudo-tumor arising in association with Sjögren's syndrome // *Pathol.*— 1995.— Vol.27.— P.284-288.
197. Ectors N., Maillet B., Aerts R. *et al.* Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis // *Gut.*— 1997.— Vol.41.— P.263-267.
198. Eisner T. D. *et al.* Crohn's disease and pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1993.— Vol.88.— P.583-586.
199. Ellis I.H., Amman R.B., Cavallini G.E. *et al.* Clinical and molecular findings of cationic trypsinogen mutations in 60 families with hereditary pancreatitis on the EUROPAC register // *Digestion.*— 2000.— Vol.61.— P.300.
200. El-Omar E., Penman I., Dorrian C.A. *et al.* Eradicating *Helicobacter pylori* infection lowers gastrin mediated acid secretion by two thirds in patients with duodenal ulcer // *Gut.*— 1993.— Vol. 34.— P.1060-1065.
201. Erkelens G. W., Vleggaar F. P., Lesterhuis W. *et al.* Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy // *Lancet.*— 1999.— Vol.354.— P.43—44.
202. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // *Gastroenterology.*— 2001.— Vol.120.— P.682—707.
203. Eversman D., Fogel E. L., Rusche M. *et al.* Frequency of abnormal pancreatic and biliary sphincter manometry compared with clinical suspicion of sphincter of Oddi dysfunction // *Gastrointest. Endosc.*— 1999.— Vol.50.— P.637-641.
204. Fagan S. P. *et al.* Islet cell hormones and chronic pancreatitis // *Probl. Gen. Surg.*— 1999.— Vol.15.— P.7-16.
205. Fang C. C., Wang H. P., Lin J. T. Erythromycin-induced acute pancreatitis // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*— 1996.— Vol.34.— P.93-95.
206. Farer L. S., Lowell A. M., Meador M. P. Extrapulmonary tuberculosis in United States // *Am. J. Epidemiol.*— 1979.— Vol.109.— P.205—215.
207. Feldman M. B., Toskes P. P. *Gastroenterology and Hepatology: The Comprehensive Visual Reference — Pancreas*, with MEDLINE—Linked References.— 1996.
208. Felig D. M., Topazian M. Corticosteroid—induced pancreatitis // *Ann. Intern. Med.*— 1996.— Vol.124.— P.1016.
209. Fenster L. E. *et al.* Studies of pancreatic function in Sjögren's syndrome // *Am. Intern. Med.*— 1964.— Vol.61.— P.498-508.
210. Ferrec C., Ragues O., Salomon R. *et al.* Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for heterogeneity in hereditary pancreatitis // *J. Med. Genet.*— 1999.— Vol 36.— P.228-232.
211. Fernandez Cruz L. *et al.* Pancreatic transplantation.— In: Johnson C D., Imrie C W., eds. *Pancreatic disease. Progress and Prospects.*— London: Springer, 1991.
212. Ferreyra N. P., Cerri G. G. Ascariasis of the alimentary tract, liver, pancreas and biliary system: its diagnosis by ultrasonography // *Hepatogastroenterology.*— 1998.— Vol. 45(22)— P.932—937.

213. *Fogel E. L., Eversman D., Jamidar P. et al.* Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone // *Endoscopy*.— 2002.— Vol.34.— P.280—285.
214. *Fox J. G., Li X., Yan L. et al.* Chronic proliferative Hepatitis in A/JCr Mice associated with persistent *Helicobacter hepaticus* infection: a model of *Helicobacter*—induced carcinogenesis // *Infect. Immun.*— 1996.—Vol.64.— P.1548.
215. *Fox J. G., Dewhirst F. £., Shen Z. et al.* Hepatic species identified in bile and gallbladder tissue from Chileans with chronic cholecystitis // *Gastroenterology*.— 1998.—Vol.114.— P.755—763.
216. *Franco-Paredes C, Leonard M., Jurado R. et al.* Tuberculosis of the pancreas: report of two cases and review of literature // *Am. J. Med. Sci.*— 2002.— Vol.323.— P.54—58.
217. *Freeman M. L., DiSario J. A., Nelson D. B. et al.* Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study // *Gastrointest. Endosc*— 2001.— Vol.54.— P.425—434.
218. *Freeman M. L.* Precut (access) sphincterotomy. Techniques in Gastrointestinal // *Endoscopy*.— 1999.—Vol.31.— P.40—48.
219. *Freiburghaus A. U., Redha F., Ammann R. W.* Does acute pancreatitis progress to chronic pancreatitis? A microvascular pancreatitis model in the rat // *Pancreas*.— 1995.— Vol. 11.— P.374—381.
220. *Frulloni L., Cavallini G.* Acute recurrent pancreatitis and dysfunction of the sphincter of Oddi: Comparison between Invasive and non-invasive techniques // *JOP. J. Pancreas (Online)*.— 2001.— Vol. 2 (6).— P.406—413.
221. *Gabbielli A., Mutignani M., Pandolfi M. et al.* Endotherapy of early onset idiopathic chronic pancreatitis: results with long term follow—up // *Gastrointest. Endosc*— 2002.— Vol.55.— P.488—493.
222. *Gaia E., Salacone P., Gallo M. et al.* Germline mutations in CFTR and PSTI genes in chronic pancreatitis patients // *Dig. Dis. Sci.*— 2002.— Vol. 47 (11).— P. 2416—2421.
223. *Garg P., Parashar S.* Pancreatic abscess due to *Salmonella typhi* // *Postgrad. Med. J.*— 1992.—Vol.68.— P.294—295.
224. *Garvin P. G. et al.* Treatment of late allograft pancreatitis with oral pancreatic extract // *Transplant*.— 1991.— Vol. 54 (4).— P.733—735.
225. *Geokas M. C et al.* The aging gastrointestinal tract, liver and pancreas // *Clin. Geriatr. Med.*— 1985.—Vol.1.—P. 177—205.
226. *Gertsch P., Seller C* Chirurgia de la pancreatite chronique // *Helv. Chir. Acta*.— 1992.— Vol.59.— P.81—84.
227. *Gerzof S. G., Banks P. A., Robbins A. H. et al.* Early diagnosis of pancreatic infection by computed tomography—guided aspiration // *Gastroenterology*.—1987.—Vol.93.— P.1315—1320.
228. *Gibb A. P., Lewin C S., Garden O. J.* Development of quinolone resistance and multiple antibiotic resistance in *Salmonella bovis* moribundans in a pancreatic abscess // *J. Antimicrob. Chemother.*— 1991.— Vol.28.— P.318—321.
229. *Glasbrenner B., Adler G.* Pathophysiology of acute pancreatitis // *Hepatogastroenterology* - 1993.— Vol.40.— P.517—521.
230. *Glueck C J., Lang J., Hamer T., Tracy T.* Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women // *J. Lab. Clin. L. Med.*— 1994.— Vol.123.— P.59.
231. *Gnadinger M. P., Eigenmann F., Bekier A., Galeazzi R- L.* Pseudopancreatitis in entero-invasive salmonellosis // *Schweiz. Med. Wochenschr.*— 1993.— Vol.123.— P.1482—1486.
232. *Goebell H., Horn H. D., Bode C et al.* Primärer Hyperparathyreoidismus und Exokrine Pankreasfunktion: Störungen der Enzym— und Elektrolytsekretion im Duodenalsaft // *Klin. Wochenschr.*— 1970.— Bd.48.— S.810.
233. *Goebell H., Steffen C, Baltzel G. et al.* Stimulation of pancreatic secretion of enzymes by acute hypercalcemia in man // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1973.—Vol.3.— P.98.
234. *Gorry M. C, Gabbazadeh D., Furey W. et al.* Mutations in the cationic trypsinogen gene are associated with recurrent acute and chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 113.— P.1063—1068.
235. *Gottlieb K., Sherman S.* ERCP and endoscopic biliary sphincterotomy-induced pancreatitis // *Gastrointest. Clin. N. Am.*— 1998.—Vol.8.—P.87—114.
236. *Greenberg A.* Diuretic complications // *Am. J. Med. Sci.*— 2000.— Vol. 319.— P. 10—24.
237. *Greenberger N. J., Toskes P. P., Isselbacher K. J.* Болезни поджелудочной железы // Внутренние болезни / Под. ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера и др.: Пер. с англ.—М., 1996.—Т.7.—С. 313—337.
238. *Greene F. L., Brown J. J., Rubinstein P., Anderson M. C* Choledochocoele and recurrent

- pancreatitis. Diagnosis and surgical management // *Am. J. Surg.*— 1985.— Vol.149.— P.306-309.
239. Groger G., Layer P. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus // *Eur. J. Gastroenterol., Hepatol.*— 1995.— Vol.7.— P.740-746.
240. Groger G. et al. Exocrine pancreatic secretion is altered in patients with insulindependant diabetes mellitus // *Pancreas.*— 1999.— Vol.19.— P.422.
241. Gschwantler M., Kogelbauer G., Klose W. et al. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease // *Gastroenterology.*— 1995.— Vol. 108.— P. 1246—1249.
242. Guelrud M., Morera C., Rodriguez M. et al. Sphincter of Oddi dysfunction in children with recurrent pancreatitis and anomalous pancreaticobiliary union: an etiologic concept // *Gastrointest. Endosc.*— 1999.— Vol.50.— P.194—199.
243. Guelrud M., Morera C., Rodriguez M. et al. Normal and anomalous pancreaticobiliary union in children and adolescents // *Gastrointest. Endosc.*— 1999.— Vol.50.— P.189—193.
244. Gullo L. et al. Aging and exocrine pancreatic function // *J. Am. Geriatr. Soc.*— 1986.— Vol.34.— P.790-792.
245. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis // *Gastroenterology.*— 1988.— Vol.95.— P.1063—1068.
246. Gumaste V. V. Erythromycin—induced pancreatitis // *Am. J. Med.*— 1989.— Vol.86.— P.725.
247. Haber P. S., Wilson J. S., McGarity B. H. et al. Alpha— 1—antitrypsin phenotypes and alcoholic pancreatitis // *Gut.*— 1991.— Vol.32.— P.945—948.
248. Hamaguchi H., Okabayashi Y., Yoneda R. et al. A case of acute pancreatitis complicating Salmonella enteritis // *Int. J. Pancreatol.*— 1999.— Vol.26.— P.189—192.
249. Hamlet A., Olbe L. The influence of Helicobacter pylori infection on postprandial duodenal acid load and duodenal bulb pH in humans // *Gastroenterology.*— 1996.— Vol. 111.— P.391—400.
250. Hannigan B. K., Keeling P. W., Slavin B., Thompson R. P. Hyperamylasemia after ERCP with ionic and non-ionic contrast media // *Gastrointest. Endosc.*— 1985.— Vol.31.— P.109-110.
251. Hanssen L. E., Hanssen K. F., Myren J. Inhibition of secretin release and pancreatic bicarbonate secretion by somatostatin infusion in man // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1977.— Vol.12.— P.391—394.
252. Hardt P. D., Klor H.—U. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic disease.— In: Johnson C. D., Imrie C. W., eds. *Pancreatic disease towards the year 2000.*—London: Springer, 1998.
253. Hardt P. D., Krauss A., Bretz L. et al. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus // *Acta Diabetol.*— 2000.— Vol. 37 (3).— P. 105—110.
254. Hardt P. D., Hauenschild A., Nalop J. et al. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients // *Pancreatol.*— 2003.— Vol. 3 (5).— P.395—402.
255. Hastier P. et al. Pancreatitis induced by codeine: a case report with positive rechallenge // *Gut.*— 1997.— Vol. 41.— P. 705-706.
256. Hassan Z., Mohan V., A.H.L. et al. SPINK1 is a susceptibility gene for fibrocalculous pancreatic diabetes in subjects for the Indian sub-continent // *Am. J. Hum. Genet.*— 2002.— Vol.71.— P.964-968.
257. Hawksworth C R. Acute pancreatitis associated with infusion of erythromycin lactobionate // *Br. Med. J.*— 1989.— Vol.298.— P. 190.
258. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T. et al. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1989.— Vol.34.— P.33—38.
259. Hayakawa T., Naruse S., Kitagawa M., Kondo T. Clinical aspects of autoimmune pancreatitis in Sjogren's syndrome // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2001.— Vol. 2 (3).— P.88—92.
260. Hegnhi J. et al. Pancreatic function in Crohn's disease // *Gut.*— 1990.— Vol.31.— P 1076—1079.
261. Hermans P., Gerard M., van Laethem Y. et al. Pancreatic disturbances and typhoid fever // *Scand. J. Infect. Dis.*— 1991.— Vol.23.— P.201—205.
262. Hess W. Die Erkrankungen der gallenweg und das pancreas. Diagnostik, klinik und chirurgische therapie,—Stuttgart, 1961.
263. Hidayatov A., Isayev E., Hidayatova V. Exocrine and endocrine function of pancreas in patients with ulcerative colitis // *Turk. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol.3.— P.16.
264. Hirota M., Kuwata K, Ohmura M., Ogawa M. From acute to chronic pancreatitis: the

- role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene // JOP. J. Pancreas (Online).- 2003.- Vol. 4 (2).- P.83-88.
265. Hogan W.J., Geenen J. E. Biliary dyskinesia // Endoscopy.— 1988.— Vol.20.— P. 179—183.
 266. Hori Y., Takeyama Y, Shinkai M. et al. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini // Pancreas.— 1999.— Vol.18.— P.324—327.
 267. Howes N., Rutherford S., McRonatd F. et al. For the UK and Ireland Consortium of EU-ROPAC. Trypsinogen mutations in families with Hereditary Pancreatitis in the UK and Ireland // Int. J. Pancreatol.— 1999.—Vol.25.- P.237.
 268. Hradsky M. et al. Pancreatic function in Sjxgren's syndrome // Gastroenterol.— 1967.— Vol.108.— P.252—260.
 269. Huang C, Lichtenstein D. R. Pancreatic and biliary tract disorders in inflammatory bowel disease // Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.- 2002.- Vol. 12 (3).- P.535-559.
 270. Hubner K. Pathologisch-anatomosche Übersicht der Pancreeaserkrankungen // Therapie-woche,- 1978.- Bd.28.— S.6878—6890.
 271. Hunninghake D., Bakker-Arkema R. G., Wigand J. P. et al. Treating to meet NCEP-recommended LDL cholesterol concentrations with atorvastatin, fluvastatin, lovastatin or simvastatin in patients with risk factors for coronary heart disease // J. Fam. Pract.— 1998.— Vol.47.— P.349-356.
 272. Imoto M., DiMagno E. P. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis // Pancreas.— 2000.— Vol.21.-P.I 15-119.
 273. Irving R. M., McMahon R., Clark R., Jones N. S. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations in severe nasal polyposis // Clin. Otolaryngol.— 1997.— Vol.22.— P.519—521.
 274. ho A., Okamoto M., Ishiguro T. et al. Short report: An imported case of cystic echinococcosis in Japan diagnosed by imaging and serology with confirmation of *Echinococcus granulosus*-specific DNA sequences // Am. J. Trop. Med. Hyg.— 1998.— Vol.58.— 790—792.
 275. Jackson C. E. Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent pancreatitis // Ann. Intern. Med.- 1958.-Vol.49.- P.829—836.
 276. Jacob R. A. Passive smoking induces oxidant damage preventable by vitamin C // Nutr. Rev.- 2000- Vol. 58 (8).- P.239-241.
 277. James O., Agnew J. E., Bouchier I. A. D. et al. Chronic pancreatitis in England: a changing picture // Br. Med. J.— 1974.- Vol.2.— P.34.
 278. Jansen J. B., te Morsche R.A., van Goor H.P., Drenth J. P. Genetic basis of chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol.—2002.—Vol. 236 (Suppl.).— P. 91—94.
 279. Jaworek J., Bilski J., Jachimczak B. et al. The effects of ammonia on pancreatic enzyme secretion in vivo and in vitro // J. Physiol. Pharmacol.— 2000.— Vol.51.— P.315—332.
 280. Johnson G. K., Geenen J. E., Bedford R. A. et al. A comparison of nonionic versus ionic contrast media: results of a prospective multicenter study. Midwest Pancreaticobiliary Study Group // Gastrointest. Endosc— 1995.—Vol.42.—P.312—316.
 281. Kadappu K. K., Rao P. V., Srinivas N., Shastry B. A. Pancreatitis in enteric fever // Indian. J. Gastroenterol.- 2002.- Vol.21.- P.32-33.
 282. Kaneko K., Nagasaki Y., Furukawa T. et al. Analysis of the human pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene mutations in Japanese patients with chronic pancreatitis // J. Hum. Genet.- 2001.- Vol.46.- P.293-297.
 283. Kasmin F. E., Cohen D., Batra S. et al. Needle—knife sphincterotomy in a tertiary referral center: efficacy and complications // Gastrointest. Endosc— 1996.—Vol.44.— P.48—53.
 284. Kasugai T., Kuno N., Kizu M. Manometric endoscopic retrograde pancreatography: technique, significance and evaluation // Am. J. Dig. Dis.— 1974.—Vol. 19.— P.485—502.
 285. Katelaris P. H, Seow F., Lin B. P. et al. Effect of age, *Helicobacter pylori* infection, and gastritis with atrophy on serum gastrin and gastric acid secretion in healthy men // Gut.— 1993.-Vol.34.- P.1032—1037.
 286. Kattwinkel J., Lapey A., Di Sant'agnese P. A., Edwards W. A. Hereditary pancreatitis: Three new kindred's and a critical review of the literature // Pediatrics.—1973.—Vol.51.— P. 55-69.
 287. Kaw M., Brodmerkel G. J. Jr. ERCP, biliary crystal analysis and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis // Gastrointest. Endosc.—2002.—Vol.55.— P.157-162.
 288. Kawaguchi K., Koize M., Tsuruta K. et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with

- cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas // *Hum. Pathol.*— 1991.—Vol. 22.—P.387-391.
289. Keim V., Bauer N., Teich N. *et al.* Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene // *Am. J. Med.*— 2001.—Vol.111 (8).— P.622—626.
 290. Keim V., Teich N. Idiopathic vs. hereditary pancreatitis // *JAMA.*—2003.—Vol.289.— P.983—984.
 291. Keim V., Witt H., Bauer N. *et al.* The course of genetically determined chronic pancreatitis // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2003.— Vol. 4 (4).— P.146—154.
 292. Kerem B. S., Rommens J. M., Buchanan J. A. *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis // *Science.*— 1989.—Vol.245.— P. 1073—1080.
 293. Keynes W. M. A nonpancreatic source of the proteolytic-enzyme amidase and bacteriology in experimental acute pancreatitis // *Ann. Surg.*— 1980.—Vol.191.— P.187—199.
 294. Kimchi N. A., Mindrul V., Broide E., Scapa E. The contribution of endoscopy and biopsy to the diagnosis of periampullary tumors // *Endoscopy.*— 1998.—Vol. 30 (6).— P.538—543.
 295. Kini D., Aggarwal R., Saraswat V. A., Naik S. R. Symptomatic chronic calcific pancreatitis in a patient with idiopathic ulcerative colitis and sclerosing cholangitis // *Indian J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol.19.— P.29-30.
 296. Kitagawa M. *et al.* Evaluating exocrine function test for diagnosing chronic pancreatitis // *Pancreas.*— 1997.— Vol.15.— P.402-408.
 297. Kivisaari L. Contrast absorption and pancreatic inflammation following experimental ER-CP // *Invest. Radiol.*— 1979.—Vol.14.— P.493—497.
 298. Kloppel G., Maillet B. Chronic pancreatitis: evolution of the disease // *Hepatogastroenterology.*— 1991.—Vol.38.— P.408—412.
 299. Kloppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis // *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.*— 1992.—Vol.420.— P.1-4.
 300. Kohut M., Nowak A. The Frequency of bile duct crystals in patients with presumed biliary pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 2000.— Vol. 54 (1).— P.37—41.
 301. Kondo T., Hayakawa T., Shibata T. *et al.* Aberrant pancreas is not susceptible to alcoholic pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*— 1991.—Vol.8.— P.245.
 302. Kulaksiz H., Schmid A., Honscheid M. *et al.* Guanylin in the human pancreas: a novel luminoendocrine regulatory pathway of electrolyte secretion via cGMP and CFTR in the ductal system// *Histochem. Cell Biol.*— 2001.—Vol. 115 (2).—P.131 —145.
 303. Kune G. A., Coster D. Typhoid pancreatic abscess // *Med. J. Aust.*—1972.—Vol.1.— P.417—418.
 304. Kuwata K., Hirota M., Sugita H. *et al.* Genetic mutations in exons 3 and 4 of the pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with pancreatitis // *J. Gastroenterol.*— **2001.**— **Vol.36.**— **P.612—618.**
 305. Lai C W., Chan R. C., Cheng A. F. *et al.* Common bile duct stones: a cause of chronic salmonellosis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1992.—Vol.87.— P.I 198—1199.
 306. Lambotte O., Debord T., Castagne C, Roue R. Unusual presentation of typhoid fever: cutaneous vasculitis, pancreatitis, and splenic abscess // *J. Infect*— 2001.— Vol.42.— P.161 — 162.
 307. Lankisch P. G. *et al.* Exocrine pancreatic function in insulindependant diabetes mellitus // *Digestion.*—1982.—Vol.25.—P.211-216.
 308. Lankisch P. G., Andren-Sabderberg A. Standards for the diagnosis of chronic pancreatitis and for the evolution of treatment // *Int. J. Pancreatol.*— 1993.—Vol. 14 (3).— P.205-212.
 309. Lankisch P. G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis // *Digestion* - 1993.—Vol.54.— P.148-155.
 310. Lankisch P. G., Droge M., Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity // *Gut.*— 1995.—Vol.37.— P.565-567.
 311. Lascus T., Radkowski M., Wang L. F. *et al.* Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: Specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues // *Hepatology.*—1998.—Vol. 28 (5).— P. 1398—1401.
 312. Laugier R. *et al.* Changes in pancreatic exocrine secretion with age: Pancreatic exocrine secretion does decrease in the elderly // *Digestion.*— 1991.—Vol.50.— P.202—211.
 313. Laugier R., Gerolami R., Renou C Sphincter of Oddi manometry: Paradoxical response to secretin but not to CCK in alcoholic patients with no pancreatic disease // *Int. J. Pancreatol.*— 1998.— Vol.23.— P.107-114.
 314. Layer P., Hotz J., Schmitz-Moormann H. P. *et al.* Effects of experimental chronic hypercal-

- cemia on feline exocrine pancreatic secretion // *Gastroenterology*.— 1982.— Vol.82.— P.309.
315. *Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al.* The different courses of early— and late—onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1994.— Vol.107.— P.1481—1487.
 316. *Le Bodic L., Bignon J. D., Raguenes O. et al.* The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7 // *Hum. Mol. Genet.*— 1996.— Vol.5 — P.549—554.
 317. *Le Marechal C, Chen J. M., Quere I. et al.* Discrimination of three mutational events that result in a disruption of the R122 primary autolysis site of the human cationic trypsinogen (PRSSI) by denaturing high performance liquid chromatography // *BMC Genet.*— 2001.— Vol.2.-P.19.
 318. *Lebenthal E., Lerner A., Rolston D. K.* The pancreas in cystic fibrosis.—In: Go V. L. W., DiMagno E. R., Gardner J. D. et al., eds. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*.— 2nd ed.— New York: Raven Press, 1993.- P.1041—1081.
 319. *Lee S. P., Nicholls J. F. et al.* Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis // *N. Engl. J. Med.*— 1992.— Vol. 326.- P.589-593.
 320. *Levy P., Perniceni T., Gayet B.* High—dose furosemide: a new cause of chronic pancreatitis? // *Gastroenterol. Clin. Biol.*— 1997.—Vol. 21 (12).— P.1004—1005.
 321. *Lin Y, Tamakoshi A., Hayakawa T. et al.* Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case—control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases // *Pancreas* - 2000,- Vol. 21.— P.109-114.
 322. *Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T. et al.* Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case—control study in Japan // *Am. J. Gastroenterol.*—2001.—Vol. 96 (9).-P.2622-2627.
 323. *Lindstrom E. et al.* Pancreatic ductal morphology and function in primary Sjögren's syndrome // *Int. J. Pancreatol.*— 1991.—Vol.8.— P.141 —149.
 324. *Liu C S., Lii C. K., Ou C. C. et al.* Autoantibody against oxidized low-density lipoproteins may be enhanced by cigarette smoking // *Chem. Biol. Interact.*—2000.—Vol. 127 (2).— P.125-137.
 325. *Liviu L., Yair L., Yehuda S.* Pancreatitis induced by clarithromycin // *Ann. Intern. Med.*— 1996.—Vol.125.-P.701.
 326. *Lons T., Chousterman M.* Simvastatin: a new drug responsible for acute pancreatitis? // *Gastroenterol. Clin. Biol.*— 1991.—Vol.15.—P.93—94.
 327. *Lopefido S., Angelini G., Benedetti G. et al.* Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study // *Gastrointest. Endosc*— 1998 — Vol.48.—P.I—10.
 328. *Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Grover H. et al.* Racial factors and the risk of chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.—Vol.94.— P.790—794.
 329. *Madrazo de la Garsa J. A. et al.* Hereditary pancreatitis.— In: Go V. L. W., DiMagno E. R., Gardner J. D. et al., eds. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*.— 2nd ed.— New York: Raven Press, 1993.
 330. *Mairose U. B., Wurbs D., Classen M.* Santorini's duct — an insignificant variant from normal or an important overflow valve? // *Endoscopy*.— 1978.— Vol.10.— P.24—29.
 331. *Manes G., Balzano A, Vaira D.* Helicobacter pylori and pancreatic disease // *JOP. J. Pancreas (Online)*.-2003.-Vol. 4 (3).-P.I 11-116.
 332. *Manes G., Dominguez—Munoz J. E., Hackelsberger A. et al.* Prevalence of Helicobacter pylori infection and gastric mucosal abnormalities in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1998. —Vol.93.—P.1097—1100.
 333. *Mann D. V., Hershman M. I., Hittinger R., Glazer G.* Multicentre audit of death from acute pancreatitis // *Br. J. Surg.*- 1994.- Vol.81.- P.890-893.
 334. *Mao E. Q., Tang Y. Q., Zhang S. D.* Formalized therapeutic guideline for hyperlipidemic severe acute pancreatitis // *World J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 9 (11).- P.2622—2626.
 335. *Martin S. P., Ulrich C D.* Pancreatic disease in the elderly // *Clin. Geriatr. Med.*— 1999.-Vol.15.-P.579-605.
 336. *Masci E., Ton G., Mariani A. et al.* Complications of diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study // *Am. J. Gastroenterol* — 2001.— Vol.96.— P.417—423.
 337. *Matew P., Willie R., Van Lente F. et al.* Antioxidants in hereditary pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*- 1996.-Vol. 91.- P. 1558-1562.
 338. *Mathuna P. M., White P., Clarke E. et al.* Endoscopic balloon sphincteroplasty (papillary dilation) for bile duct stones: Efficacy, safety, and follow—up in 100 patients // *Gastrointest. Endosc*— 1995.—Vol.42.— P.468—474.

339. May G. R., Cotton P. B., Edmunds S. E., Chong W. Removal of stones from the bile duct at ERCP without sphincterotomy // *Gastrointest. Endosc.*— 1993.—Vol.396.— P.749—751.
340. McArthur K. E. Drug-induced pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1996.— Vol.10.— P.23—38.
341. McCarron B., Love W. C. Acalculous nontyphoidal salmonella cholecystitis requiring surgical intervention despite ciprofloxacin therapy: report of three cases // *Clin. Infect. Dis.*— 1997. _ Vol.24.— P.707—709.
342. McDonald K. B., Garber B. G., Perreault M. M. Pancreatitis associated with simvastatin plus fenofibrate // *Ann. Pharmacother.*— 2002.— Vol.36 — P.275—279.
343. McNenry L. Jr., Vuyyuru L., Schubert M. L. *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer disease: the somatostatin link? // *Gastroenterology.*— 1993.—Vol.104.— P.1573—1575.
344. Mihas A. A., Hirschowitz B. I. Alpha-1-antitrypsin and chronic pancreatitis // *Lancet.*— 1976,- Vol.2.- P.1032—1033.
345. Miltiadows G., Anthopoulou A., Elisaf M. Acute pancreatitis possibly associated with combined salicylate and atorvastatin therapy // *JOP. J. Pancreas (Online).*—2003,—Vol.4.— P.20-21.
346. Miquel J. F., Prado A., Asahi H. *et al.* Occult gallbladder disease or microlithiasis in patients with acute pancreatitis: A frequent clinical situation // *Rev. Med. Chil.*— 1997.—Vol. 124 (8).— P.869—878.
347. Mishra A., Saigal S., Gupta R., Sarin S. K. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: A report of six cases with review of literature // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.—Vol. 94 (8).- P.2292-2295.
348. Misra S. P., Dwivedi M. Pancreaticobiliary ductal union // *Gut.*—1990.—Vol. 31.— P.1144—1149.
349. Molina M., Ortega G., Redondo C. *et al.* Tuberculous abscess of the pancreas as initial manifestation of AIDS // *Gastroenterol. Hepatol.*— 1997.—Vol. 20 (3).- P.165—166.
350. Monstein H. J., Jonsson Y, Zdolsek J., Svanvik J. Identification of *helicobacter pylori* DNA in human cholesterol gallstones // *Scand. J. Gastroenterol.*—2002.—Vol. 37 (1).— P.112-119.
351. Morris G. P., Beck P. L., Herridge M. S. *et al.* Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon // *Gastroenterology.*—1989.—Vol.96.—P 795—803.
352. Moss S. F., Calam J. Acid secretion and sensitivity to gastrin in patients with duodenal ulcer, effect of eradication of *Helicobacter pylori* // *Gut.*— 1993.—Vol.34.— P.888—892.
353. Mourelle M., Solas A., Vilaseca J. *et al.* Induction of chronic cholangitis in the rat by trinitrobenzenesulfonic acid // *J. Hepatol.*— 1995.-Vol.22.- P.219—225.
354. Murphy S., Beeching N. J., Rogerson S. J., Harries A. D. Pancreatitis associated with *Salmonella enteritis* // *Lancet.*— 1991.—Vol.338.— P.571.
355. Nakamura M., Okumura N., Sakakibara A. *et al.* A case of Sjogren's syndrome presenting pancreatitis symptoms which responded to steroid therapy // *Proc. Jpn. Pancreas Soc*— 1976.-Vol.6.-P.135-136.
356. Nakamura Y., Ishikawa A., Sekiguchi S. *et al.* Spirits and gastrectomy increase risk for chronic pancreatitis in Japanese male alcoholics // *Pancreas.*—2003.—Vol. 26 (2).— P.27-31.
357. Nakano S., Takeda I., Kitamura K. *et al.* Vanishing tumor of the patient with Sjogren's syndrome // *Am. J. Dig. Dis.*- 1978.- Vol.23.- P.75-79.
358. Nakashima E., Mabuchi A., Makita Y. *et al.* Novel SBDS mutations caused by gene conversion in Japanese patients with Shwachman—Diamond syndrome // *Hum. Genet.*— 2004. (in press).
359. Naruse S., Kitagawa M., Ishiguro H., Hayakawa T. CFTR gene mutation and chloride channel dysfunction in chronic pancreatitis: from gene to clinics? // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2001.—Vol.2 (Suppl.5).— P.332.
360. Navarro S., Hidalgo J. M., Bessa X. *et al.* Intra-abdominal pressure (IAP) as an predictive factor of severity in acute pancreatitis // *Gut.*— 2003.—Vol.52 (Suppl. VI).— P.17.
361. Niderau C., Schulz H. U., Letko G. Involvement of free radicals in the pathophysiology of chronic pancreatitis: potential of treatment with antioxidant and scavenger substances // *Clin. Wochenschr.*— 1991.—Vol.69.- P.1018—1024.
362. Niemann T., Larsen S., Mouritsen E. A., Thorsgaard N. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1997.— Vol.32.- P.1201 —1203.
363. Nieminen U. *et al.* Sjogren's syndrome with chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis and pulmonary infiltration // *Am. J. Gastroenterol.*— 1997.—Vol.92.— P.139—142.

364. Nishimori I., Morita M., Kino J. et al. Pancreatic involvement in patients with Sjogren's syndrome and primary biliary cirrhosis // *Int. J. Pancreatol.*— 1995.—Vol.17.— P.47—54.
365. Nishimori I., Kamakura M., Fujikawa-Adachi K. et al. Mutations in exons 2 and 3 of the cationic trypsinogen gene in Japanese families with hereditary pancreatitis // *Gut.*— 1999.— Vol.44.— P.259—263.
366. Nishimori I., Suda K., Oi I., Ogawa M. Autoimmune pancreatitis // *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi.*— 2000.— Vol.97.— P.1355-1363.
367. Nishimori I., Onishi S. Hereditary pancreatitis in Japan: a review of pancreatitis-associated gene mutations // *Pancreatology.*— 2001.— Vol. 1 (5).— P.444—447.
368. Noone P. G., Zhou Z., Silverman L. M. et al. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations // *Gastroenterology.*—2001.—Vol.121.—P.J310—J319.
369. Nunes A. C., Pontes J. M., Rosa A. et al. Screening for pancreatic exocrine insufficiency in patients with diabetes mellitus // *Am. J. Gastroenterol.*— 2003.— Vol. 98 (12).— P.2672—2675.
370. O'Reilly C. M., Winpenny J. P., Argent B. £., Gray M. A. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator currents in Guinea pig pancreatic duct cells: inhibition by bicarbonate ions // *Gastroenterology.*— 2000.—Vol. 118 (6).— P.I 187—1196.
371. Ochi Y., Mukawa K., Kiyosawa K., Akamatsu T. Comparing the treatment outcomes of endoscopic papillary dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.—Vol.14.— P.90—96.
372. Ockenga J., Dork T., Stuhmann M. Low prevalence of SPINK1 gene mutations in adult patients with chronic idiopathic pancreatitis // *J. Med. Genet.*— 2001.— Vol.38.— P.243—244.
373. O'Connor H. J., Ellis W. R., Manning A. P. et al. Iopamidol as contrast medium in endoscopic retrograde pancreatography: a prospective randomised comparison with diatrizoate // *Endoscopy.*— 1988.—Vol.20.— P.244—247.
374. Odum L., Petersen H. D., Andersen I. B. et al. Gastrin and somatostatin in *Helicobacter pylori* infected antral mucosa // *Gut.*— 1994.—Vol.35.— P.615—618.
375. Ogawa M., Hirota M., Kuwata K. Genetic mutations in pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in patients with pancreatitis // *Annual Meeting of Research Committee for Intractable Pancreatic Diseases in Japan.* Tokyo, September 9th, 1999.—Tokyo, Japan: Research Committee for Intractable Pancreatic Diseases in Japan, 1999.
376. Ohmura M., Hirokawa K., Araki M. et al. Generation of pancreatic secretory trypsin inhibitor gene knockout mice.— In: Ogawa M., Yamamoto T., Hirota M., eds. *The Biological Response to Planned and Unplanned Injuries: Cellular, Molecular and Genetic Aspects.*—Amsterdam (NL): Elsevier (in press).
377. Onodera M. et al. Immune complex specific for pancreatic duct antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren's syndrome // *Autoimmun.*— 1994.—Vol.19.— P.23-29.
378. Opie E. L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis // *Bull. Johns Hopkins hosp.*— 1901.—Vol.12.—P.182.
379. On M., Rosch W. Pancreas divisum. Ursache einer pancreatitis? // *Med. Welt.*— 1983.— Bd.34.— S.466-468.
380. Ovesen L., Bendtsen F., Tage-Jensen U. et al. Intraluminal pH in the stomach, duodenum and proximal jejunum in normal subjects and patients with exocrine pancreatic insufficiency // *Gastroenterology.*— 1986.— Vol.90.— P.958—962.
381. Panda K., Chattopadhyay R., Chattopadhyay D. J., Chatterjee I. B. Vitamin C prevents cigarette smoke—induced oxidative damage in vivo // *Free Radic. Biol. Med.*— 2000.— Vol. 29 (2).—P. 115-124.
382. Panda K., Chattopadhyay R., Ghosh M. K. et al. Vitamin C prevents cigarette smoke—induced oxidative damage of proteins and increased proteolysis // *Free Radic. Biol. Med.*— 1999.—Vol. 27 (9—10).— P.1064—1079.
383. Paolini O., Hastier P., Buckley M. et al. The natural history of hereditary chronic pancreatitis: a study of 12 cases compared to chronic alcoholic pancreatitis // *Pancreas.*— 1998.— Vol.17.—P.226—271.
384. Parmar M. S. Pancreatic necrosis associated with preeclampsia—eclampsia // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2004.— Vol. 5 (2).— P.101-104.
385. Patel R., Tarnasky P. R., Hennessy W. S. et al. Does stenting after pancreatic sphincterotomy reduce post—ERCP pancreatitis in patients with prior biliary sphincterotomy? Preliminary results of a prospective, randomized trial // *Gastrointest. Endosc.*— 1999.— Vol.49.— P.80.

- 386 Perlow W., Baraona E., Lieber C. S. Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics // *Gastroenterology*,— 1977.—Vol.72.— P.680-684.
- 387 Perrault J. Hereditary pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 1994.—Vol. 23.— P.743—752.
- 388 Perrault J. Hereditary pancreatitis // *Pract. Gastroenterol.*— 1996.— Vol.9.— P.28—35.
- 389 Petersen J. M. Tropical pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.*—2002.—Vol. 35 (1).— P.61-66.
- 390 Peterson W. L., Barnett C. C., Evans D. J. Jr. et al. Acid secretion and serum gastrin in normal subjects and patients with duodenal ulcer: the role of *Helicobacter pylori* // *Am. J. Gastroenterol.*— 1993.—Vol.88.— P.2038—2043.
- 391 Pezzilli R., Morselli-Labate A. M., Barakat B. et al. Pancreatic involvement in salmonella infection // *JOP. J. Pancreas (Online)*.- 2003,- Vol. 4 (6).— P.200-206.
- 392 Pfau J. Acute pancreatitis and hypertriglyceridemia // *Rev. Med. Chil.*—1989.—**Vol.117**.— P.907—909.
- 393 Pfulter R. H., Barmada M. M., Brunskill A. P. et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // *Gastroenterology* — 2000.— Vol. 119.- P.615-623.
- 394 Pignatti P. F., Bombieri C., Benetazzo M. et al. CFTR gene variant IVS8-5T in disseminated bronchiectasis // *Am. J. Hum. Genet.*— 1996.—Vol.58.— P.889—892.
- 395 Pitchumoni C. S., Jain N. K., Lowenfels A. F. et al. Chronic cyanide poisoning: unifying concept for alcoholic and tropical pancreatitis // *Pancreas*,— 1988.— Vol.3.— P.220.
- 396 Pitchumoni C. S., Scheele G. A. Interdependence of nutrition and exocrine pancreatic function.— In: Go V. L. et al. eds. *The Pancreas. Biology, Pathobiology and Disease*.— New York: Raven Press, 2nd Edition.— 1993.— P.449—473.
- 397 Piubello W., Vantini I., Scum L. A. et al. Gastric secretion, gastroduodenal histological changes, and serum gastrin in chronic alcoholic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1982.—Vol.77.—P.105—110.
- 398 Pluhar W. A case of possible lovastatin-induced pancreatitis in concomitant Gilbert syndrome//*Wien. Klin. Wochenschr.*—1989.-Vol.101.—P.551-554.
- 399 Possidente C. J., Rogers F. B., Osier T. M., Smith T. A. Elevated pancreatic enzymes after extended propofol therapy // *Pharmacotherapy*.— 1998.—Vol. 18 (3).— P.653—655.
- 400 Potamianos S., Koutroubakis I. E., Chatzicostas C et al. Idiopathic fibrosing pancreatitis and Crohn's disease: an interesting association // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*,— 2000 — **12** (9).— **P.1021—1024**.
- 401 Prasad R. N., Virk K. J. Malaria as a cause of diarrhoea: A review // *PNG Med. J.*— 1993.—Vol. 36 (6).- P.337—341.
- 402 Puig-Divi V., Molero X., Solas A. et al. Induction of chronic pancreatitis disease by trinitrobenzene sulfonic acid infusion into rat pancreatic ducts // *Pancreas*.— 1996.—Vol.13.— P.417—424.
- 403 Puig-Divi V., Molero X., Vaquero E. et al. Ethanol feeding aggravates morphological and biochemical parameters in experimental chronic pancreatitis // *Digestion*.— 1999.—Vol. 60 (2).-P. 166-174.
- 404 Queiroz D. M., Moura S. B., Mendes E. N. et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on G-cell and D-cell density in children // *Lancet*.— 1994.— Vol.343.- P.I 191—1193.
- 405 Ramdani M., Schmitt A. M., Liautard J. et al. Simvastatin-induced acute pancreatitis: two cases // *Gastroenterol. Clin. Biol*- 1991.-Vol.15.— P.986.
- 406 Ramin K. D., Ramin S. M., Richey S. D., Cunningham F. G. Acute pancreatitis in pregnancy//*Am. J. Obstet. Gynecol.*- 1995.—Vol.173.— P.187—**191**.
- 407 Rassiat E., Michiels C., Jouve J. L. et al. Pancreatite aiguë après la prise de clarithromycine et de beta-méthasone // *Gastroenterol. Clin. Biol*.- 2003.-Vol.27.— P.123.
- 408 Rathmann W. et al. Pancreatic exocrine insufficiency and type 2 diabetes are strongly associated // *Diabetol*.— 1999.—Vol.42 (Suppl. 1).— P.297.
- 409 Regan P. T., Malagelada J. R., DiMagno E. P., Go V. L. W. Postprandial gastric function in pancreatic insufficiency // *Gut*.— 1979.—Vol.20.- P.249-254.
- 410 Renkes P., Petitpain N., Cosserat F. et al. Can Roxithromycin and Betamethasone induce acute pancreatitis? A Case Report // *JOP. J. Pancreas (Online)*.— 2003.— Vol. 4 (5) — P.184-186.
- 411 Renner F., Nimeth C., Demmelbauer N. High frequency of concomitant pancreatitis in *Salmonella enteritis* // *Lancet*.— 1991.—Vol.337.— P.1611.
- 412 Rey J. R., Axon A., Budzynska A. et al. Guidelines of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (E. S. G. E.) antibiotic prophylaxis for gastrointestinal endoscopy. European Society of Gastrointestinal Endoscopy // *Endoscopy*.— 1998.— Vol.30.— P.318—324.

413. Richter J. M. Association of pancreas divisum and pancreatitis and its treatment by sphincteroplasty of the accessory ampulla // *Gastroenterology*.— 1981.— Vol. 81.— P.1104.
414. Ros E., Navarro S., Bru C. et al. Occult microlithiasis in «idiopathic pancreatitis»: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy // *Gastroenterology*.— 1991.— Vol.101.— P.1701—1709.
415. Rose P., Fraine E., Hunt L. P. et al. Dietary antioxidants and chronic pancreatitis // *Hum. Nutr. Clin.*— 1986.—Vol.40.—P. 151-164.
416. Rossi L., Pfitzer R. H., Parvin S. et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis in Bangladesh // *Pancreatology*.— 2001.— Vol.1.— P.242—245.
417. Rossi L., Whitcomb D. C., Ehrlich G. D. et al. Lack of R117H mutation in the cationic trypsinogen gene in patients with tropical pancreatitis from Bangladesh // *Pancreas*.— 1998.—Vol.17.—P.278-280.
418. Russell I. J., Forgoes P., Geraci J. E. Pancreatitis complicating typhoid fever. Report of a case // *JAMA*.— 1976.— Vol.235.— P.753-754.
419. Sahel J., Sarles H. Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // *Dig. Dis. Sci.*— 1979.— Vol.24.— P.897.
420. Sahel J., Cms R. C., Bourry J. et al. Clinicopathological conditions associated with pancreas divisum // *Digestion*.— 1982.—Vol.23.— P.1.
421. Sahin-Toht M., Toht M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 2000.— Vol. 279 (2).— P.286—289.
422. Sahin-Toht M., Toht M. High-affinity Ca^{2+} binding inhibits autoactivation of rat trypsinogen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2000.—Vol. 275 (2).— P.668—671.
423. Salacone P., Banccone C., Gallo M. et al. Mutations of pancreatic secretory trypsin inhibitor and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genes in patients with pancreatitis // *JOP. J. Pancreas (Online)*.— 2001.— Vol.2 (Suppl. 5).— P.349.
424. Sammett D. et al. Acute pancreatitis caused by penicillin // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— Vol.43.— P.1778—1783.
425. Sandouk F., Haffar S., Zada M. M. et al. Pancreatic-biliary ascariasis: Experience of 300 cases // *Am. J. Gastroenterol.*— 1997.—Vol. 92 (12).— P.2264—2267.
426. Sarles H., Sarles J. C., Muratore R., Guieu C Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas, an autonomous pancreatic disease? // *Am. J. Dig. Dis.*—1961.—Vol.6.—P.688—698.
427. Sarles H., Sarles J. C., Camatte R. et al. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis // *Gut*.— 1965.— Vol.6.— P.545—559.
428. Sarles H., Figarella C., Clemente F. The interaction of ethanol, dietary lipids and proteins on the rat pancreas: pancreatic enzymes // *Digestion*.— 1971.—Vol.4.— P.13.
429. Sarles H., Cros R. C., Bidart J. M. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases // *Digestion*.— 1979.—Vol.19.— P. 110.
430. Sarles H. The geographical distribution of chronic pancreatitis.— In: Johnson C D., Imrie C. W., eds. *Pancreatic disease. Progress and Prospects*.—London: Springer, 1991.— P.177-184.
431. Sarles H., Camarena-Trabous J., Gomez-Santana C et al. Acute pancreatitis is not a cause of chronic pancreatitis in the absence of residual duct strictures // *Pancreas*.— 1993.— Vol.8.— P.354-357.
432. Sounders J. H., Cargill J. M., Wormsley K. G. Gastric secretion of acid in patients with pancreatic disease // *Digestion*.— 1978.—Vol.17.— P.365—369.
433. Semacula C. et al. Abnormal circulating pancreatic enzyme activities in more than twenty-five percent of recentonset insulindependent diabetic patients: Association of hiperlipasemia with hightiter islet cell antibodies // *Pancreas*.— 1996.—Vol.12.— P.321—333.
434. Schmidt D. N. Apparent risk factors for chronic and acute pancreatitis in Stockholm County // *Int. J. Pancreatol.*— 1991.—Vol.8.— P.45.
435. Schneider A., Suman A., Rossi L. et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh // *Gastroenterology*.— 2002.— Vol. 123 (4).—P. 1026-1030.
436. Schneider A., Whitcomb D. C Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 16 (3).— P.347—363.
437. Searles G. E., Ooi T. C Underrecognition of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis // *CMAJ*.— 1992.—Vol.147.— P.1806-1808.
438. Sevastos N., Kolokotronis K., Papatheodoridis G. V. Acute pancreatitis associated with *Salmonella enteritidis* // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol.96.— P.3450—3451.

- 439 Seyring J. A. *et al.* Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease // Dig. Dis. Sci.- 1985.-Vol.30.- P.347-358.
440. Shaffer E. A. Gallbladder sludge: what is its clinical significance? // Curr. Gastroenterol. Rep.- 2001,- Vol. 3 (2).-P. 166-173.
- 441 Sharer N., Schwarz M., Malone G. *et al.* Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // N. Engl. J. Med.- 1998.-Vol.339.- P.645-652.
442. Sherman S., Lehman G. A. ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis // Pancreas.- 1991.-Vol.6.- P.350-367.
443. Sherman S., Hawes R., Earle D. *et al.* Does leaving a main pancreatic duct stent in place reduce the incidence of precut biliary sphincterotomy (ES) — induced pancreatitis? A final analysis of a randomized prospective study // Gastrointest. Endosc.— 1996.— Vol.43.— P.413.
444. Simon P., Weiss F. U., Sahin-Toth M. *et al.* Hereditary pancreatitis caused by a novel PRSS1 mutation (Arg—122?Cys) that alters autoactivation and autodegradation of cationic trypsinogen // J. Biol. Chem.- 2002.-Vol.277.- P.5404-5410.
445. Singh M., LaSure M. M., Bockman D. E. Pancreatic acinar cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet // Gastroenterology.— 1982. —Vol.82.— P.425.
446. Smithline A., Silverman W., Rogers D. *et al.* Effect of prophylactic main pancreatic duct stenting on the incidence of biliary endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis in high-risk patients // Gastrointest. Endosc.— 1993,— Vol.39.— P.652—657.
447. Solomon T. E., Jaworek J. Comparative potencies of cholecystokinin and gastrin for gastric and pancreatic secretion in dogs // Gastroenterology.— 1984.— Vol.86.— P. 1260.
448. Sossenheimer M. J., Aston C E., Preston R. A. *et al.* Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multi-Centre Pancreatic Study Group (MMPCG) // Am. J. Gastroenterol.— 1997.—Vol.92.— P 1113—1116.
449. Souweine B., Fialip J., Ruivard M. *et al.* Acute pancreatitis associated with roxithromycin therapy // DICP Ann. Pharmacother.- 1991.-Vol.25.- P.1137.
450. Spiro H. M. Clinical Gastroenterology.— New York: Macmillan, 1977.— 1290 p.
451. Stambler J. B., Klibaner M. I., Bliss C M., LaMont J. T. Tuberculous abscess of the pancreas // Gastroenterol.- 1982.-Vol.82.- P.922-925.
452. Stock K. P., Riemann J. F., Stadler W., Rosch W. Tuberculosis of the pancreas // Endoscopy,— 1981.— Vol.13.- P.78-80.
453. Strand C. L., Sanders S. L. Salmonella typhimurium pancreatic abscess: report of a case // Am. Surg.— 1978,— Vol.44.- P.174—176.
454. Straumann A., Bauer M., Pichler W. J., Pirovino M. Acute pancreatitis due to pyritinol: An immune-mediated phenomenon // Gastroenterology.—1998.—Vol.115 (2).—P. 452—454.
455. Sugawa C, Walt A. J., Nunez D. C, Masuyama H. Pancreas divisum: is it a normal anatomic variant? // Am. J. Surg.— 1987.— Vol.153.- P.62-67.
456. Sugiyama M., Atomi Y. Anomalous pancreaticobiliary junction without congenital choledochal cyst// Br. J. Surg.- 1998.- Vol.85.- P.911-916.
457. Sugiyama M., Atomi Y., Kuroda A. Pancreatic disorders associated with anomalous pancreaticobiliary junction // Surgery.- 1999.—Vol.126.- P.492—497.
458. Takizawa N. *et al.* Pancreatitis in ulcerative colitis: a case report of improved structure of the main pancreatic duct // J. Clin. Gastroenterol.— 1999.— Vol.28.— P.74—76.
459. Talamini G., Bassi C, Falconi M. *et al.* Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer// Dig. Dis. Sci.— 1999.—Vol.44.— P. 1301 —1311.
460. Talamini G., Falconi M., Bassi C *et al.* Chronic pancreatitis: relationship to acute pancreatitis and pancreatic cancer // JOP. J. Pancreas (Online).—2000.—Vol.1 (Suppl. 3).—P.69-76.
461. Talamini G., Vaona B. Alcohol intake, cigarette smoking and Body Mass Index in patients with alcohol-associated pancreatitis // J. Clin. Gastroenterol.—2000.—Vol.31.—P.314—317.
462. Tanaka T., Miura Y., Matsugu Y. *et al.* Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis // Gastroenterology.— 1998 — Vol.115.-P. 1248-1253.
463. Tarnasky P. R., Palesch Y. Y, Cunningham J. T. *et al.* Pancreatic stenting prevents pancreatitis after biliary sphincterotomy in patients with sphincter of Oddi dysfunction // Gastroenterology.— 1998,— Vol. 115.- P.1518—1524.
464. Teich N., Mossner J., Keim V. Mutations of the cationic trypsinogen in hereditary pancreatitis // Hum. Mutat.— 1998.- Vol.12.- P.39—43.

465. Teich N., Mossner J., Keim V. Screening for mutations of the cationic trypsinogen gene: are they of relevance in chronic alcoholic pancreatitis? // Gut.— 1999.—Vol.44.— P.413—416.
466. Teich N., Ockenga J., Hoffmeister A. et al. Chronic pancreatitis associated with an activation-peptide mutation that facilitates trypsin activation // Gastroenterology.— 2000.—Vol.119.— P.461-465.
467. Teich N., Bauer N., Mossner J., Keim V. Mutational screening of patients with nonalcoholic chronic pancreatitis: identification of further trypsinogen variants // Am. J. Gastroenterol.— 2002.— Vol.97.— P.341-346.
468. Testoni P. A. Preventing post-ERCP pancreatitis: Where are we? // JOP. J. Pancreas (Online).— 2003.— Vol. 4 (1).— P.22—32.
469. Testoni P. A. Unresolved issues about post-ERCP pancreatitis: an overview // JOP. J. Pancreas (Online).—2002.—Vol. 3 (6).—P.156-161.
470. Thai A. P., Murray M. J., Egner W. Isoantibody formation in chronic pancreatitis // Lancet.—1959.—P.1 128-1129.
471. The Criteria Committee for Chronic Pancreatitis of the Japan Pancreas Society. Final report of clinical diagnostic criteria of chronic pancreatitis // J. Jpn. Pancreas Soc.— 1995.—Vol.10.— P.23—24.
472. Thompson S. R., Hendry W. S., McFarlane G. A., Davidson A. J. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis // Br. J. Surg.— 1987.— Vol.74.— P.398—401.
473. Threadgold J., Greenhalf W., Ellis I. et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease // Gut.— 2002.— Vol.50.— P.675-681.
474. Todani T., Watanabe Y., Narusue M. et al. Congenital bile duct cysts. Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst // Am. J. Surg.— 1977.—Vol.134.— P.263—269.
475. Toki F., Kozu T., Oi I. An unusual type of chronic pancreatitis showing diffuse irregular narrowing of the entire main pancreatic duct on ERCP — A report of four cases // Endoscopy.— 1992.— Vol.24.— P.640.
476. Toskes P. P. Hyperlipidemic pancreatitis // Gastroenterol. Clin. North. Am.— 1990.—Vol.19.— P.783—791.
477. Tradati F. C et al. Prevalence of pancreatic disorders in HIV-infected hemophiliacs: diagnostic methods and their clinical significance // Biomed. Pharmacother.—1994.—Vol.48.— P.89-93.
478. Traverse L. W., Tompkins R. K., Urrea P. T., Longmire W. P. Jr. Surgical treatment of chronic pancreatitis. Twenty-two years' experience // Ann. Surg.—1979.—Vol.190.— P.312-319.
479. Truninger K., Ammann R. W., Blum H. E., Witt H. Genetic aspects of chronic pancreatitis: insights into aetiopathogenesis and clinical implications // Swiss. Med. Wkly.— 2001.—Vol.131.— P.565—574.
480. Truninger K., Koek J., Wirth HP. et al. Trypsinogen gene mutations in patients with chronic or recurrent acute pancreatitis // Pancreas.— 2001.— Vol.22.— P.18—23.
481. Truninger K., Malik N., Ammann R. W. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol.— 2001.—Vol.96.— P.2657—2661.
482. Tsukamoto H., Towner S. J., Yu G. S. M. et al. Potentiation of ethanol-induced pancreatic injury by dietary fat: induction of chronic pancreatitis by alcohol in rats // Am. J. Pathol.— 1988.—Vol.131.—P.246.
483. Tsushima Y., Kusano S. Age-dependent decline in parenchymal perfusion in the normal human pancreas: Measurement by dynamic computed tomography // Pancreas.— 1998.—Vol. 17 (2).—P. 148-152.
484. Tulassay Z., Papp J., Koranyi L. et al. Hormonal and biochemical changes following endoscopic retrograde cholangio-pancreatography // Acta. Gastroenterol. Belg.— 1981.—Vol.44.— P.538-544.
485. Twersky Y., Banks S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis // Gastroenterol. Clin. North Am.— 1989.—Vol.18.— P.543—565.
486. Tysk C., Al-Eryani A. Y., Shawabkeh A. A. Acute pancreatitis induced by fluvastatin therapy // J. Clin. Gastroenterol.— 2002.—Vol.35.— P.406-408.
487. Uomo G., Manes G., Rabitti P. G. Role of Hereditary Pancreatitis and CFTR gene mutations in the aetiology of acute relapsing pancreatitis of unknown origin. How are they important? // JOP. J. Pancreas (Online).— 2001.—Vol. 2 (6).— P.368-372.
488. Uomo G. How far are we from the Most Accurate Classification System for chronic pancreatitis? // JOP. J. Pancreas (Online).— 2002.— Vol. 3 (3).— P.62-65.
489. Valdivieso V., Covarrubias C., Siegel F. et al. Pregnancy and cholelithiasis: pathogenesis and

- natural course of gallstones diagnosed in early puerperium // *Hepatology*.— 1993.— Vol.17.— P.I—4.
490. Van Biervliet S., De Waele K., Van Winckel M., Robberecht E. Transient exocrine pancreatic insufficiency as a possible complication of an enterovirus infection // *Eur. J. Pediatr.*— 2003.— Vol.162 (12).— P.872-874.
 491. Van Nieuwkerk K. J. M., Veenstra J., Wassenaar R. P., Blaauwgeers H. L. G. Pancreatitis causes by rupture of liver hydatid cyst // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1993.— Vol.5.— P.563-565.
 492. Vandervoort J., Can-Locke D. L. Needle-knife access papillotomy: An unfairly maligned technique? // *Endoscopy*.— 1996.— Vol.28.— P.365—366.
 493. Vellas B. *et al.* Aging of the digestive tract // *Press. Med.*— 1992.— Vol.21.— P.713—717.
 494. Ventrucci M., Campieri C., Di Stefano M. *et al.* Alterations of exocrine pancreas in end-stage renal disease. Do they reflect a clinically relevant uremic pancreopathy? // *Dig. Dis. Sci.*— 1995.— Vol.40.— P.2576—2581.
 495. Venu R. P., Greenen J. E., Hogan W. *et al.* Idiopathic recurrent pancreatitis: An approach to diagnosis and treatment // *Dig. Dis. Sci.*— 1989.— Vol.234.— P.56—60.
 496. Volta U., De Franceschi L., Molinaro N. *et al.* Organ-specific autoantibodies in coeliac disease: do they represent an epiphenomenon or the expression of associated autoimmune disorders? // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1997.— Vol.29 (1).— P. 18—21.
 497. W. H. O. Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. Working Group on Echinococcosis // *Bull. World Health Organ.*— 1996.— Vol.74.— P.231—242.
 498. Waldron R. L., Luse S. A., Wollowick H. E., Seaman W. B. Demonstration of a retrograde pancreatic pathway: correlation of roentgenographic and electron microscopic studies // *Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med.*— 1971.— Vol.111.— P.695—699.
 499. Walmsley C. M., Bates C. J., Prentice A., Cole T. J. Relationship between cigarette smoking and nutrient intakes and blood status indices of older people living in the UK: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of people aged 65 years and over, 1994/95 // *Public. Health. Nutr.*— 1999.— Vol. 2 (2).— P.199-208.
 500. Warren J. R., Marshall B. J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis // *Lancet*.— 1983.— Vol.1.— P.1273—1275.
 501. Warzecha Z., Dembinski A., Ceranowicz P. *et al.* Deleterious effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of acute pancreatitis in rats // *Pancreatol.*— 2002.— Vol.2.— P.386-395.
 502. Wei W., Kim Y., Boudreau N. Association of smoking with serum and dietary levels of antioxidants in adults: NHANES III, 1988-1994 // *Am. J. Public Health* — 2001.— Vol. 91 (2).— P.258-264.
 503. Welsh M. J., Tsui L. C., Boat T. F., Beaudet A. L. Cystic fibrosis. — In: Scriver C. R., Beaudet A. L., Sly W. S., Valle D., eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*.—New York: McGraw-Hill, 1995.— P.3799—3876.
 504. Whitcomb D. C., Preston R. A., Aston C. E. *et al.* A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35 // *Gastroenterology*.— 1996.— Vol.110.— P.1975-1980.
 505. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A. *et al.* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.*— 1996.— Vol.14.— P.141—145.
 506. Wilkinson E. J. Acute pancreatitis in pregnancy: a review of 98 cases and a report of 8 new cases // *Obstet. Gynecol. Surg.*— 1973.— Vol.28.— P.281-303.
 507. Wilmsink T., Frick T. W. Drug-induced pancreatitis // *Drug. Saf.* — 1996.— Vol.14 (6).— P.406—423.
 508. Witt H., Luck W., Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1999.— Vol.117.— P.7-10.
 509. Witt H., Luck W., Hennies H. C. *et al.* Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis // *Nat. Genet.*— 2000.— Vol.25.— P.213-216.
 510. Witt H., Hennies H. C., Becker M. SPINK1 mutations in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 2001.— Vol.120.— P.1060-1061.
 511. Witt H., Luck W., Becker M. *et al.* Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis // *JAMA*.— 2001.— Vol.285.— P.2716—2717.
 512. Witzigmann H., Geissler F. *et al.* Intra-abdominal abscesses // *Chirurg*.— 1998.— Vol. 69 (8).— P.813—820.
 513. Wong P. W., Dillard T. A., Kroenke K. Multiple organ toxicity from addition of erythromycin to long-term lovastatin therapy // *South Med. J.*— 1998.— Vol.91.— P.202—205.

514. *Yadav D., Pitchumoni C. S.* Issues in hyperlipidemic pancreatitis // *J. Clin Gastroenterol.*— 2003.—Vol.36.—P.54-62.
515. *Yatnada T., Sartor R. B., Marshall S. et al.* Mucosal injury and inflammation in a model of chronic granulomatous colitis in rats // *Gastroenterology*,— 1993.—Vol.104.— P.759—771.
516. *Yamaguchi M.* Congenital choledochal cyst. Analysis of 1433 patients in the Japanese literature // *Am. J. Surg.*— 1980.—Vol.140.— P.653-657.
517. *Yamamoto M., Tsucamoto Y., Ohyanagi H., Saiton Y.* Clinical aspects of alcoholic pancreatitis // *Alcohol and Alcohol.*— 1988.—Vol. 23 (3).— P.86.
518. *Yang X. W., Gao Z. M., Miao J. et al.* Candida infection in patients with acute necrotizing pancreatitis // *Zhonghua Wai. Ke. Za. Zhi.*— 2003,—Vol. 41 (10).— P.726-728.
519. *Yen S., Hsieh C. C, MaMahon B.* Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis // *Am. J. Epidemiol.*,— 1982.— Vol.116.— P.407—414.
520. *Yokoyama T., Miyagawa S. et al.* Isolated pancreatic tuberculosis // *Hepatogastroenterol.*— 1999.—Vol. 46 (27).— P.2011—2014.
521. *Yoshida K., Toki F, Takeuchi T. et al.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1995.— Vol.40.— P.1561—1568.
522. *Yu Z. L., Zhang L. J., Fu J. Z. et al.* Anomalous pancreaticobiliary junction: image analysis and treatment principles // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.*—2004.—Vol. 3 (1).— P.136—139.
523. *Zhang J., Ying X., Lu Q. et al.* A single high dose of vitamin C counteracts the acute negative effect on microcirculation induced by smoking a cigarette // *Microvasc. Res.*— 1999.— Vol. 58 (3).— P.305—311.

Универсальные патогенетические механизмы развития хронического панкреатита

3.1. Основные теории патогенеза хронического панкреатита

За более чем столетнюю историю изучения патогенеза хронического панкреатита было выдвинуто множество гипотез патогенеза, ряд из которых был опровергнут со временем, другие были отчасти подтверждены клиническими и экспериментальными исследованиями и стали рассматриваться в качестве теорий. Однако все элементы патогенеза не ясны до сих пор. Возможно, это обусловлено множеством этиологических факторов развития панкреатита, часть из которых имеет различные патогенетические особенности, без учета которых выдвигались и опровергались гипотезы в 60—70-е годы прошлого века. Открытия последних 10 лет, в частности определение наследственного и аутоиммунного генеза заболевания, расширило наши представления о патогенезе ХП.

Большинство существующих в настоящее время теорий имеют многие общие элементы, различаясь отдельными аспектами патогенеза. В частности, многими исследователями признается патогенетическое значение внутрипротоковой гипертензии и интрадуктального образования белково-кальциевых преципитатов, однако механизмы их развития, по мнению разных авторов, отличаются. Несмотря на доминирующую длительное время гипотезу общего протока Е. Орие, модернизированную в дальнейшем в гидравлическую теорию, одной из первых экспериментальных моделей стала модель развития алкогольного ХП, о которой мы уже упоминали ранее, что отчасти было обусловлено широкой распространенностью панкреатитов алкогольной этиологии [58, 81, 157].

Французская школа добавила к данной теории новый патогенетический механизм поражения ПЖ, и появилась так называемая литостатиновая гипотеза развития ХП [210]. С позиций данной гипотезы, ХП — это хроническое заболевание, сопровождающееся кальцификацией паренхимы ПЖ и появлением конкрементов протоковой системы, индуцированное алкоголем и/или генетически обусловленными дефектами литостатина — белка, способного к солюбилизации кальция в панкреатическом соке. Однако в настоящее время не создано экспериментальных моделей, подтверждающих данную гипотезу [55]. Кроме того, существуют клинические [79] и биохимические факты [80], которые ставят под сомнение ее правоту. В течение многих лет одной из ведущих теорий патогенеза ХП была гидравлическая теория, доказанная на множестве экспериментальных моделей, в дальнейшем появились аутоиммунная теория и наследственные теории, о которых мы писали в предыдущей главе. Ниже будут кратко рассмотрим основные патофизиологические теории развития ХП, большинство из которых актуальны и в настоящее время.

3.1.1. Теория общего протока

Теория общего протока, как мы уже указывали ранее, была предложена Е.Орие в 1901 г. [185]. Причиной разработки данной теории послужило обнаружение конкремента в фатеровом сосочке у пациента, умершего от ОП. Было предположено, что анатомическая близость мест впадения желчного и панкреатического протоков в двенадцатиперстную кишку в силу разнообразных причин может способствовать рефлюксу желчи в ГПП и повреждению ПЖ детергентами, содержащимися в желчи. Е.Орие предположил, что наличие длинного общего протока позволяет желчным камням проходить место соединения общего желчного и панкреатического протоков, вызывая обтурацию общего желчного протока в области сфинктера и заброс желчи в ГПП.

Теория общего протока была воспринята неоднозначно. Во-первых, в большинстве случаев общий желчный проток короткий, поэтому попавший в него конкремент будет блокировать оба протока. Во-вторых, давление в ГПП обычно выше, чем в общем желчном протоке, и поэтому в обоих случаях рефлюкс желчи в ГПП не должен происходить. В-третьих, существуют указания, что для развития ХП необходимы патологические изменения самой желчи [20, 44]. Точные механизмы, активирующие ферменты в клетках ацинусов при обструкции, не известны [50]. Возможно, при холелитиазе желчь содержит значительные количества продуктов ПОЛ, что и придает ей особые агрессивные свойства при рефлюксе в панкреатические протоки [29].

Наиболее вероятно, что билиарные конкременты блокируют только ГПП, что приводит к протоковой гипертензии и развитию ОП либо, при неполной обструкции, — к развитию ХП. Затруднение оттока панкреатического секрета в этом случае может быть обусловлено именно мобильным («вентильным») конкрементом, провоцирующим периаппулярное воспаление, отек и спазм сфинктера [50].

Далее мы перейдем к более обоснованной гидравлической теории патогенеза ХП, являющейся, по сути, прямым историческим «наследником» теории общего протока.

3.1.2. Гидравлические теории (теории обструкции протоков поджелудочной железы)

Многочисленные исследования обнаружили, что частичная обструкция панкреатических протоков в опытах на собаках [154, 205], крысах [189] и свиньях [197] приводила к повреждениям панкреатической паренхимы, весьма похожим на те, которые наблюдаются при ХП у человека. При этом хроническое злоупотребление алкоголем потенцирует повреждения ПЖ, ускоряет их начало и способствует их необратимости [232]. В результате дальнейших исследований было выявлено, что:

- 1) продолжительность обструкции протоков прямо коррелирует с тяжестью повреждений ПЖ;
- 2) протоковая обструкция потенцирует развитие конкрементов в протоковой системе более чем у половины экспериментальных животных;
- 3) полный блок ГПП приводит к развитию атрофии панкреатической паренхимы;
- 4) восстановление панкреатического оттока предотвращает образование конкрементов в протоках и гистологическую модификацию паренхимы ПЖ.

Таким образом, большинство исследователей стало представлять реализацию совокупности этиологических факторов ХП в патогенезе заболевания аналогично тому, как это происходит в эксперименте при блоке панкреатических протоков. Следует отметить, что панкреатостаз, действительно, облегчает осаждение кристаллов кальция в протоковой системе ПЖ с последующей кальцификацией белкового секрета, развитием вторичного блока и прогрессированием обструкции. Ацинарный комплекс при этом подвергается глубоким ультраструктурным изменениям, потенцируется воспалительный процесс с последующим развитием фиброза, вовлекающего все железистые элементы дистальнее места обструкции, что, естественно, сопровождается уменьшением синтеза пищеварительных ферментов.

В присутствии литогенных факторов, например алкоголя и курения, либо на фоне наследственной предрасположенности (низкий уровень литостатина, определенные мутации), процесс прогрессирования ХП может быть ускорен и проявляться ранним началом кальцификации, внешнесекреторной и инкреторной недостаточности ПЖ [231].

Обструкция может быть на уровне ГПП — так называемая теория большого протока, либо на уровне более мелких протоков — теория малых протоков.

Главной и наиболее частой причиной стриктуры может быть стеноз фатерова сосочка, возможно, вызванный билиарным литиазом, как и предполагал в начале прошлого столетия Е. Орие [186]. Другие возможные причины обструкции — опухоли ПЖ (аденокарцинома, муцинозные опухоли, кисты, эндокринные опухоли), опухоли собственно фатерова сосочка, стеноз ГПП как следствие перенесенного некротизирующего панкреатита.

У больных НП блокада протоков ПЖ может вызывать очередную атаку панкреатита на фоне мутаций гена катионического трипсиногена, способствующих быстрому прогрессированию аутодеструкции ПЖ. У больных НП при наличии мутаций CFTR-гена заболевание может развиваться на фоне блокады протоков различного порядка слизистыми пробками.

Классическим и наиболее известным примером гидравлической теории малых протоков является теория Н. Sarles (теория интрадуктального литиаза, или теория нарушенной секреции) [209]. Согласно этой теории, алкоголь повышает содержание в панкреатическом соке белка и, таким образом, способствует увеличению вязкости панкреатического секрета. В этих условиях происходит преципитация белка во внутридольковых или вставочных протоках. Образовавшиеся камни (бляшки), содержащие различные протеины (ферменты, гликопротеины), кислые мукополисахариды, заполняют протоки. Развивается обструкция внутридольковых или вставочных протоков с последующим повреждением эпителия [128], его атрофией, развитием локального стеноза или образованием фиброзных рубцов. В ткани ПЖ, дренируемой поврежденными протоками, появляются паренхиматозные изменения, которые могут принимать форму кистозного перерождения или атрофии ацинарных долек. В конечном итоге прогрессирующий фиброз, начавшийся вокруг протока, распространяется на всю дольку, вызывает замещение ацинарной ткани и приводит к хроническому кальцифицирующему панкреатиту. Однако имеющиеся данные о том, что бляшки преимущественно состоят из десквамированного эпителия (а не протеинов), отчасти опровергают данную теорию [237].

Итак, вне зависимости от уровня блока и его исходного механизма, недостаточный отток панкреатического сока в сочетании с повышением концентрации белка и вязкости секрета приводит к преципитации белка с образованием «белковых пробок», которые частично или полностью вызыва-

ют закупорку различных отделов панкреатических протоков. Большое значение имеет увеличение рН панкреатического сока, наблюдаемое в большинстве случаев ХП, что приводит к снижению устойчивости ионов кальция в секрете ПЖ и тканевой жидкости. Таким образом, происходит более интенсивное образование карбоната и трехзамещенного фосфата кальция, вероятность выпадения которых в осадок возрастает в весьма значительной степени [17].

В условиях обструкции возникает компенсаторное расширение панкреатических протоков проксимальнее места их закупорки. В последующем при сохранении секреторной деятельности ПЖ панкреатический секрет инфильтрирует окружающую промежуточную ткань с формированием отека железы. В данной ситуации существенно нарушается метаболизм клеток органа: имеют место гипоксия и дезинтеграция клеток, увеличение количества внутриклеточного кальция, нарушение обмена адениловых нуклеотидов, активация процессов липолиза и высвобождение лизосомальных ферментов в цитоплазму, особенно в условиях внутриклеточного ацидоза. Важная роль отводится повышению проницаемости лизосомальных мембран, поскольку их лабильность и выход лизосомальных ферментов в цитоплазму потенцируют реакции повреждения. Установлено, что лизосомальные гидролазы ацинарных клеток осуществляют интрапанкреатическую активацию зимогенов, в частности трипсиногена. Трипсин, в свою очередь, может активировать другие предшественники ферментов ацинарных клеток [12, 18]. Из пораженных клеток выделяются гистамин и серотонин, резко усугубляющие патологический процесс. Под влиянием ингибирующих факторов аутолитические процессы могут купироваться, а патологический процесс завершается отечной формой панкреатита. В худшем случае под воздействием фосфолипазы, эластазы и трипсина начинается протеолитический некробиоз панкреоцитов. Из патологического очага в кровь и лимфу поступает значительное количество токсигенных полипептидов, липидов, панкреатических ферментов, биогенных аминов и других продуктов ферментативной аутоагрессии, которые вызывают токсемию [16].

3.1.3. Дуоденопанкреатический рефлюкс

Полагают, что начальным этапом развития панкреатита является нарушение взаимоотношений между панкреатической секрецией, давлением в ГПП и двенадцатиперстной кишке. Повышение давления в просвете двенадцатиперстной кишки приводит к рефлюксу ее содержимого в ГПП с последующей активацией в нем протеаз, что может послужить толчком к развитию ОП и ХП [194]. В эксперименте на животных ОП вызывали путем образования петли Пфедффера из двенадцатиперстной кишки, внутрипросветное давление в которой при этом превышало давление в ГПП, вследствие чего возникал рефлюкс дуоденального содержимого в проток. Было установлено, что в физиологических условиях у собак во время III фазы межпищеварительного комплекса и после кормления давление в двенадцатиперстной кишке может превышать давление в протоке поджелудочной железы. В это время небольшое количество (менее 1 %) дуоденального содержимого забрасывается в панкреатический проток [10].

Таким образом, хотя потенциальная возможность возникновения ОП в физиологических условиях существует, рефлюкс очень непродолжителен, незначителен по объему, и неизвестно, происходит ли при этом внутрипротоковая активация протеаз. Кроме того, на протяжении большей части

времени сфинктер панкреатического протока эффективно предотвращает рефлюкс дуоденального содержимого в проток. Однако, если давление в двенадцатиперстной кишке значительно превышает давление в ГПП (рвота) или отмечается на протяжении длительного времени (большое количество пищи, дуоденостаз, динамическая кишечная непроходимость и т. д.), возникновение рефлюкса и активация протеаз более вероятны, особенно в случае совпадения во времени повышения секреции панкреатических ферментов с рефлюксом. В подобной ситуации одновременное нарушение взаимоотношений между давлением в двенадцатиперстной кишке, давлением в ГПП и секреторной активностью ПЖ может являться фактором, предрасполагающим к ОП и ХП [10].

Нельзя не привести результаты исследований S. Navarro и соавт., представленные на Европейской гастроэнтерологической неделе в Мадриде, в которых измерялось внутрибрюшное давление у больных ОП. Было определено, что при увеличении внутрибрюшного давления на 1 мм рт. ст. риск развития тяжелого ОП возрастает в 2,23 раза. Была выявлена корреляционная связь между значением внутрибрюшного давления и тяжестью панкреатита, развитием бактериальных осложнений и летальных исходов. Достоверно более высокие цифры внутрибрюшного давления отмечены у больных, достоверно чаще нуждающихся в применении парентерального питания, антибактериальной терапии и хирургических вмешательств [180].

3.1.4. Литостатиновая теория патогенеза хронического панкреатита

Открытие белка панкреатических камней — литостатина, обнаруженного в панкреатическом соке и конкрементах ПЖ на рубеже 90-х годов прошлого века, привлекло внимание многих научных групп, занимающимися проблемами панкреатологии, в особенности проблемами обструктивных (на фоне панкреатолизиаза) и кальцифицирующих панкреатитов. Этот интерес был обусловлен выдвинутой гипотезой, основой которой стало предположение о способности литостатина ингибировать образование нерастворимых солей кальция в перенасыщенной кальцием среде [212, 251].

Одним из основных фактов, положенных в основу гипотезы, явилось обнаружение сниженных концентраций литостатина в панкреатическом соке у больных алкогольным ХП и у некоторых пациентов с неалкогольным ХП [179]. С учетом того, что панкреатическая жидкость содержит значительные количества кальция в сочетании с высоким уровнем бикарбонатов, а для ХП вообще характерна гиперсекреция кальция, вполне логичным выглядело предположение, что дефицит литостатина может играть важную роль в развитии конкрементов и кальцификации ПЖ [212]. Поскольку литостатин рассматривался как один из возможных стабилизаторов кальция в растворе, основная гипотетическая роль литостатина *in vivo* связывалась с ингибированием нуклеации, агрегации и образования кристаллов солей кальция в протоках ПЖ.

Вместе с тем, радиоиммунологический анализ с моноклональными антителами не позволил выявить существенной разницы в содержании литостатина в панкреатическом соке при хроническом кальцифицирующем панкреатите по сравнению с контролем. Таким образом, было предположено, что концентрация литостатина в панкреатическом соке не имеет существенного значения для формирования преципитатов. Более важным является уменьшение возможностей его синтеза, т. е. общего пула литоста-

тина в ПЖ Б определенное время [217]. С патохимических позиций патогенез преципитации протеиново-кальциевых агрегатов рассматривался как результат снижения секреции литостатина в условиях повышенной потребности. Такие состояния возникают при усилении гидролиза белков в панкреатическом соке, индукции полимеризации белковых компонентов, появлении большого количества плохо растворимых белков, увеличении секреции кальциевых солей [29].

Следует отметить, что подобные литостатину белки обнаружены также в слюне и моче, т. е. это не уникальная способность панкреатического сока, а скорее общебиологическая закономерность [29].

В целом, литостатиновая теория может рассматриваться в качестве модификации рассмотренной выше теории малых протоков Н. Sarles (*теория интрадуктального литиаза*) [203], однако быстрая эволюция научных представлений в данной области, а также большое количество достаточно спорных и противоречивых исследований, недостаточная определенность и самого биологического значения литостатина позволили нам выделить эту теорию отдельно. На наш взгляд, анализ литературы, посвященной молекулярной биологии, функции и механизму действия литостатина, позволит читателю более объективно оценить реальное состояние проблемы и обоснованность данной теории в настоящий момент.

3.1.4.1. Молекулярная биология литостатина

Человеческий панкреатический литостатин кодируется Reg-геном (regenerating gene) [228], расположенным на коротком плече 2-й хромосомы в 2p12 [117] и состоящим из шести экзонов [242]. Литостатин — растворимый гликопротеин, состоящий из 144 аминокислот с тремя дисульфидными мостиками, существующий в 11 изоформах (молекулярная масса 17–22 кДа) и составляющий от 5 до 10 % всех секретируемых ПЖ белков [89]. Литостатин S2-5 соответствует четырем изоформам, предотвращающим рост кристаллов кальция в растворе [62]. Негликозилированный литостатин S1 также выявляется в панкреатическом соке, собранном при отсутствии ингибиторов протеаз. Литостатин S1 был независимо обнаружен J. Gross и соавт. в человеческом [126] и бычьем [125] панкреатическом секрете и назван панкреатическим нитеобразующим (фибрилярным) белком из-за его способности формировать фибриллы при нейтральных значениях pH.

Литостатин состоит из двух не взаимодействующих доменов: глобулярного С-терминального (аминокислотные остатки 14—144) и подвижного N-терминального (остатки 1 — 13). С-терминальный домен содержит две главных α -спирали, шесть β -цепей, расположенных в двух антипараллельных β -слоях, и много петель. Отдельно от N-терминала в области C14–C25 расположен дисульфидный мост (рис. 3.1) [116].

Исторически литостатин С был первым выделен как главный белковый компонент панкреатического конкремента у больных алкогольным кальцифицирующим ХП и, следовательно, был назван белком панкреатических камней (PSP-белок) [88]. Он имеет ту же полипептидную цепь, что и литостатин SI. In vitro при гидролизе трипсином литостатина S2-5 получены литостатины HI (133 аминокислотный полипептид) и H2 (N-терминальный 1—11 аминокислотный андекапептид) [87].

В целом, литостатин С, S1, и HI — различные названия, представленные в литературе и характеризующие один и тот же полипептид. Следует

отметить, что Reg-белок — это еще одно название, предложенное для литостатина и характеризующее его в качестве продукта Reg-гена. Этот ген был впервые обнаружен в регенерирующей печени и регенерирующих островках ПЖ, не эквивалентных нормальным тканям [233]. Функция Reg-белка полностью не выяснена; считается, что он может стимулировать регенерацию и/или рост панкреатических (3-клеток [60].

Исторические обстоятельства открытия белков в панкреатических конкрементах повлияли на исследование их свойств. Более ранние работы были посвящены алкольному кальцифицирующему ХП. Н. H. Sarles и соавт. [213] предположили, что литостатин способен

в этом случае предотвращать внутрипанкреатическое камнеобразование, блокируя кристаллизацию кальция и «рост» конкрементов в протоках ПЖ.

Однако эта точка зрения со временем была оспорена, и специфика функциональной роли литостатина в предотвращении камнеобразования теперь подвергается сомнению [67, 90]. Существуют данные, что литостатин может даже способствовать выделению мелких кристаллов, легко вымываемых потоком панкреатического сока [114]. В дальнейшем были проанализированы различные аспекты этих противоречий: гипотетические функции литостатина (предотвращение осаждения карбоната кальция и ингибирование нуклеации и роста конкрементов в растворе) и возможное патогенетическое значение белка в развитии ХП.

3.1.4.2. Функции литостатина

Ингибирование образования кальциевых камней. J. P. Bernard и соавт. [62] предположили, что ингибирующая функция литостатина реализуется N-терминальным андекапептидом. Однако концентрация, в которой проявляет свою активность N-терминальный пептид или его синтетический



аналог, до сих пор не выяснена. J. P. Bernard и соавт. [62] наблюдали ингибирующий эффект различных концентраций как естественных, так и синтетических пептидов (1,2—5,9 и 3,0—9,0 мкмоль/л соответственно), ингибирующему действию литостатина S2-5 проявляет такую же активность (0,6—5,9 мкмоль/л). В то же время D. Bimmler и соавт. [67] наблюдали отсутствие какого-либо эффекта синтетического пептида даже при концентрации 243 мкмоль/л (тест на нуклеацию) или 81 мкмоль/л (тест на кристаллический рост). В другом исследовании [90] синтетический пептид был активен только при концентрации более 80 мкмоль/л. По данным S. Geider и соавт. [114], концентрация пептида должна была достигать 500 мкмоль/л, чтобы вызвать предотвращение кристаллообразования.

Противоречивость полученных данных вызвала оживленную дискуссию исследователей. D. Bimmler и соавт. [67] заявили, что различие между собственными данными и результатами J. P. Bernard и соавт. [62] может быть связано с дефектами дизайна исследования. Согласно мнению S. Geider и соавт. [114], размер андекапептида намного меньше, чем литостатина S2-5. Следовательно, для достижения активной концентрации и реализации его ингибирующего эффекта требуется большее количество молекул андекапептида (приблизительно в 100 раз больше), чем литостатина S2-5.

Было высказано мнение, что известный ингибирующий эффект литостатина был фактически реализован из-за присутствия высокой концентрации буфера Триса [90]. Действительно, в исследованиях M. de Reggi и соавт. буфер Триса при концентрации 1 ммоль/л полностью ингибировал формирование кристаллов из ионов Ca^{2+} . Поэтому ингибирование кристаллообразования кальция литостатином могло быть «побочным эффектом» типовой подготовки эксперимента. В дальнейшем было подтверждено, что низкие концентрации буфера Триса действительно ингибируют нуклеацию кальция и кристаллический рост, в соответствии с ингибирующими кривыми, первоначально приписанными литостатину [190].

По данным D. Bimmler и соавт. [67], рекомбинантный литостатин крысы обладал ингибирующей активностью в отношении осаждения кристаллов кальция. Однако при тех же самых условиях бычий трипсиноген и человеческий сывороточный альбумин также вызывал ингибирование выпадения кристаллов кальция, сопоставимое с таковым у литостатина. Кроме того, было показано, что NaCl, фосфаты и, в некоторой степени, трипсиноген и хмотрипсиноген ингибируют рост кристаллов кальция [90]. L. Addadi и S. Weiner [54] также сообщили о существовании неспецифической функции ингибирования выпадения кристаллов кальция различными белками при концентрациях выше 0,5 мг/мл, как это было показано для литостатина.

Еще более интересным является эффект, выявленный S. Geider и соавт. [114], когда литостатин S2-5, напротив, потенцировал нуклеацию кристаллов кальция. По данным авторов, литостатин способствовал образованию множества микрокристаллов, не имеющих патологического значения, которые легко вымывались из протоковой системы ПЖ током панкреатического секрета.

Таким образом, биологические функции, первоначально приписанные литостатину, в настоящее время весьма дискуссионны.

В настоящее время существует несколько гипотез механизмов действия литостатина.

Гипотеза I. Литостатин связывает кальций. В экспериментах, выполненных с помощью литостатина, меченного радиоактивным ^{45}Ca , было определено, что литостатин С имеет четыре эквивалентных и независимых

кальцийсвязывающих участка. J. Lohse и R. Kraemer предположили, что связывание литостатина с кальцием, вероятно, изменяет физико-химические характеристики этого белка, ведя к формированию белковых пробок, предшествующих кальцификации, и объясняет присутствие протеинов во всех слоях панкреатических камней [162].

В то же время отсутствие кальция в центре некоторых панкреатических камней, отмеченное в исследованиях L. Multigner и соавт. [178] и C. S. Pitchumoni и соавт. [196], противоречит мнению о предположительном участии кальция в инициации камнеобразования. A. Mariani и соавт. [166] также определили, что полипептидные ядра рентггеннегативных камней не имеют в своей основе кальциевого ядра. Кроме того, L. Multigner и соавт. [177] указали, что препятствие выпадению кристаллов кальция литостатином С нельзя было бы объяснять исключительно фиксацией кальция к белку. Действительно, при концентрации литостатина С, которая полностью ингибирует кальцификацию, более 98 % ионов кальция остаются свободными [172, 177].

Возобновление интереса к механизму фиксации кальция к литостатину было обусловлено открытием у животных лектинов (фитогемагглютининов), гомологичных литостатину С (лектины — белки, функционирование которых зависит от кальция) [191, 192], а также описанием способности литостатинов Н1 и S2-5 потенцировать образование кальций-бактериальных комплексов [144].

Помимо литостатина, к настоящему моменту известно девять белков семейства лектинов С-типа. Семь из этих белков имеют кальций-зависимую активность: в том числе эпидермальный фактор роста человека [122], человеческий тетранектин [148], человеческий сурфактант легких [129].

В заключение следует отметить, что анализ структуры литостатина не позволяет нам идентифицировать кальций-связывающие участки, которые можно считать ингибирующими осаждение кальция и кристаллический рост конкремента.

Гипотеза II. Адсорбция литостатина на кристаллах карбоната кальция (адсорбционная гипотеза). Теоретическая возможность адсорбции литостатина на кристаллах карбоната кальция была предложена в качестве механизма ингибирования камнеобразования. L. Multigner и соавт. [177] описали механизм камнеобразования, при котором данный белок мог иметь большее сродство к кристаллу, чем к свободным ионам кальция. Точно так же A. Саго и соавт. [88] на основе проведенных исследований заключили, что сродство литостатина выражено больше к кристаллам, чем к свободным ионам кальция. В дальнейшем была продемонстрирована возможность адсорбции литостатина S2-5 на поверхности предсформированного кристалла [62].

H. Sarles и соавт. подтвердили возможность адсорбции N-терминального андекапептида к кристаллической поверхности. По мнению авторов, снижение уровня N-терминального андекапептида в панкреатическом соке пациентов в результате его разрушения и преципитации является одной из причин развития кальцифицирующего ХП [213].

Теоретические предпосылки возможности адсорбции литостатина и N-терминального пептида к кристаллам CaCO_3 вскоре стали предметом многих исследований.

Так, S. Geider и соавт., используя иммунофлюоресцентные методы [114], определили, что литостатин действительно адсорбируется на гранях кристалла относительно оси роста. Однако важно подчеркнуть, что эти эксперименты были выполнены в условиях индуцированного кристалличе-

ского роста. Поэтому результаты данного исследования не доказывают, что адсорбция литостатина на кристаллах — это механизм ингибирования кристаллического роста *in vivo*, а только показывают возможность модификации кристаллической формы в присутствии этого белка.

Кроме того, было определено, что сродство литостатина к кристаллам карбоната кальция является даже более низким, чем у альбумина, а количество адсорбируемого литостатина и альбумина на единицу поверхности находятся примерно в одинаковом диапазоне [90]. Наконец, было доказано, что адсорбция литостатина на кристаллах карбоната кальция не намного выше, чем аморфного вещества, например стекла [190]. Эти наблюдения свидетельствуют не в пользу гипотезы адсорбции литостатина на кристаллах карбоната кальция как механизма элиминации кристаллов из протоковой системы ПЖ.

V. Gerbaud и соавт. [116] для изучения взаимодействия между кристаллами карбоната кальция и N-терминальным пептидом использовали молекулярное динамическое моделирование. Эти исследования показывают, что литостатин способен пространственно ориентироваться с кристаллами карбоната кальция и затем адсорбировать их. При этом, в дополнение к взаимодействию кристаллов с N-терминальным пептидом, биполярное распределение заряженных остатков в структуре С-концевого домена [64] может первоначально также играть роль в ориентации белка относительно кристаллической поверхности. Изучение кристаллографической структуры литостатина показало, что в С-терминальном домене кислые аминокислотные остатки расположены с одной и той же стороны молекулы, в двух отрезках, отделенных приблизительно на 6 Å. Эта периодичность, аналогичная таковой для ионов кальция на нескольких кристаллических плоскостях, может позволять электростатически взаимодействовать между С-концевым доменом и кристаллом.

Эта модель могла объяснять адсорбцию литостатина на кристалле кальция, но не доказывала функцию ингибирования кристаллизации или специфику адсорбции литостатина на кристалле [190].

В целом, ни одно из вышеупомянутых исследований не было способно четко прояснить функцию или механизм действия литостатина.

Для объективизации приведенной выше информации необходимо упомянуть и другие белки с известным или предполагаемым участием в процессе кристаллизации.

Бакуловирусный экспрессируемый рекомбинантный литостатин крысы также обладает ингибирующей активностью в отношении осаждения, кристаллизации и роста кристаллов карбоната кальция. Было показано, что, в отличие от человеческого литостатина, только С-терминальный полипептид демонстрировал ингибирующий эффект в отношении нуклеации кристаллов кальция и кристаллического роста. Однако отмеченный эффект был менее выраженным, чем у молекулы литостатина человека. Ни N-терминальный андекапептид, ни его синтетический гомолог не имели подобного эффекта даже при более высоких концентрациях. Следует отметить, что другие белки, например бычий трипсиноген, человеческий сывороточный альбумин имели сопоставимый ингибиторный эффект. В силу этого специфика и физиологическое значение ингибирующей способности литостатина крысы в настоящее время подвергается сомнению [65, 66].

Антифриз-эффекторные белки. Многие из морских рыб, обитающих в полярных океанах и северных морях, защищены от низких температур и даже замораживания в ледяной морской воде так называемыми антифриз-белками сыворотки крови, являющимися гликопротеинами. К настоящему

времени идентифицировано четыре различных типа антифриз-белков. Предположительно эти макромолекулы связываются с поверхностью кристаллов льда, предотвращая их рост. Этот тип белков характеризуется высокой идентичностью аминокислотной последовательности (от 25 до 29 %) по отношению к человеческим литостатинам и гомологичны С-типу лектинов [100]. Исследования К. V. Ewart и соавт. показали, что связывающий лед участок антифриз-белков сельди соответствует кальций-связывающему участку лектинов С-типа [106].

Белки, потенциально управляющие минеральным ростом. Недавно был изолирован и выделен овоклеидин — основной белок кальфицированного слоя яичной скорлупы [165], обладающий 30 % идентичной последовательностью с человеческим литостатином и состоящий из отдельного лектино-подобного домена С-типа. Функция овоклеидина пока еще не установлена, предположительно, он играет роль в формировании матрицы яичной скорлупы.

Перлюцин — белок, выделенный из раковины моллюска *Halotis laevigata* [243]; по своей аминокислотной последовательности он также принадлежит к группе лектинов, состоящих из единственного домена С-типа. Кальций-связывающий участок 2 полностью гомологичен таковому у литостатина, в то время как кальций-связывающие участки 1 и 3 имеют только несколько общих аминокислотных остатков. Перлюцин промотирует осаждение CaCO_3 в раковине моллюска, хотя авторы подчеркивают, что это может быть только одним из множества аспектов его функционирования.

Человеческий тетранектин (который содержит кальций-связывающие участки 1 и 2) также принадлежит к семейству лектинов С-типа, осуществляя роль белковой матрицы кости при минерализации [246]. Недавно было высказано мнение, что он играет ключевую роль в росте этих и ремоделировании костной и мышечной тканях [142].

Панкреатит-ассоциированный белок синтезируется и секретируется в ПЖ, по своей аминокислотной последовательности весьма близок литостатину (идентичность — 43 %, подобие — 54 %). Панкреатит-ассоциированный белок соответствует основным характеристикам лектинов. Функция панкреатит-ассоциированного белка остается неизвестной, хотя сообщается, что секреция литостатина и панкреатит-ассоциированного белка увеличиваются в ответ на повреждение pancreas [190].

В семействе лектинов С-типа только эти два белка (и их гомологи) расщепляются трипсином на участке между аргинином и изолейцином с образованием по существу нерастворимых нитеобразных структур (фибрилл). Это, вероятно, и составляет наиболее важную их общебиологическую особенность.

Недавно было предположено, что именно эти плотные экстрацеллюлярные фибриллярные комплексы, сформированные в условиях секреторного напряжения ПЖ, обеспечивают защиту внутриполостного матрикса и осуществление полноценной регенерации протоковых структур [60п].

Существуют данные, что на ранних стадиях болезни Альцгеймера отмечается повышенная секреция как литостатина, так и панкреатит-ассоциированного белка, что также подтверждает предположение о тесной функциональной взаимосвязи этих двух полипептидов [121].

Недавно появилась альтернативная гипотеза камнеобразования, утверждающая, что механизм взаимодействия литостатина с кальцием не имеет принципиального значения, хотя этот белок и играет существенную роль в образовании внутрипротоковых преципитатов [147]. Гипотеза основана на результатах приведенных ниже исследований. Во-первых, стало известно,

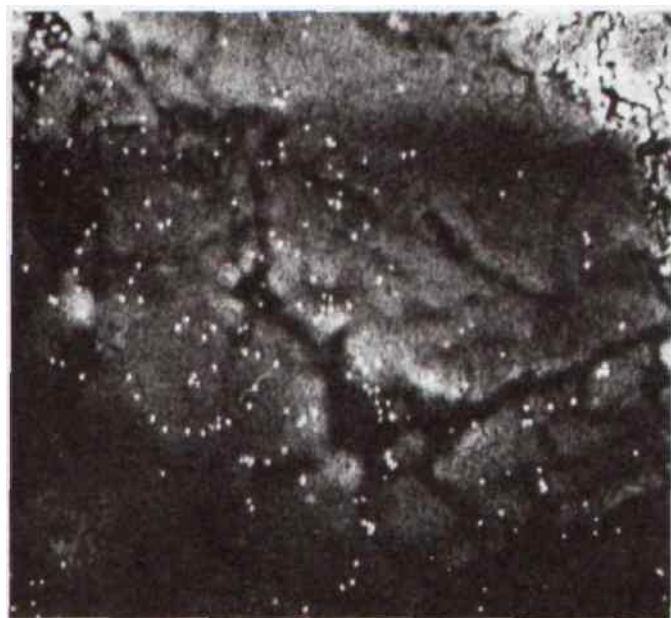


Рис. 3.2. Электронная микрофотография внутренней поверхности панкреатического камня. Распределение частиц золота равномерное — от центра до периферии камней [147].

что при добавлении трипсина к секрету ПЖ отмечается трансформация растворимых изоформ литостатина S2-5 в нерастворимую фибриллярную изоформу S1 [149]. Во-вторых, у больных ХП чистый панкреатический секрет обладает небольшой протеолитической активностью [57, 115, 201, 234]. В-третьих, было выявлено, что в центре панкреатических камней помимо неперменного содержания литостатина часто выявляется трипсин [136]. В связи с этим оправданной выглядит точка зрения, что при внутрипротоковой активации трипсиногена растворимые изоформы литостатина S2-5 могут конвертироваться в нерастворимую форму S1c последующим его осаждением в конкременте [147].

При использовании электронной микроскопии была оценена локализация литостатина в конкрементах (применялась методика иммунного окрашивания с добавлением коллоидного золота; рис. 3.2). Частицы золота, указывающие на наличие литостатина, были равномерно распределены от центра к периферии конкремента [147]. В более ранних работах, было определено, что трипсиноген располагался более плотно в центре конкремента, чем по периферии [136].

Судя по плотности распределения частиц золота, вовлечение трипсиногена на начальном этапе формирования конкремента кажется более интенсивным, чем на последующих этапах. С другой стороны, вовлечение литостатина, вероятно, достаточно постоянно в течение всего периода камнеобразования. В физиологических условиях литостатин, как, впрочем, и другие белки панкреатического сока, возможно, и играет ингибирующую роль в отношении осаждения карбоната кальция. При патологии, когда происходит локальная активация пищеварительных зимогенов [115, 201, 234], литостатин может играть литогенную роль, заключающуюся в преобразовании протеазами растворимых форм белка S2-5 в нерастворимую форму S1. Данная гипотеза представляется более обоснованной, чем предполагаемая ранее ингибирующая роль литостатина в нуклеации и осаждении кристаллов кальция. Однако, в свете представленных данных, остается неясным, какой же все-таки белок является наиболее важным для precipitation и камнеобразования.

В этом разделе мы рассмотрели основные работы по механизму действия литостатина. Результаты этих исследований достаточно противоречивы, однако самые современные данные не подтверждают мнения о значительной роли литостатина в ингибировании роста кристаллов кальция в

протоковой системе ПЖ [54, 67, 190]. N-терминальный андекапептид, скорее всего, не обладает функциями цельного белка и не ингибирует кристаллизацию *in vivo*. Литостатин тропен к адсорбции на кристаллах кальция, хотя эта особенность неспецифична и характерна для других белков, секретируемых ПЖ. Установленный факт, что литостатин может адсорбироваться на кристаллах карбоната кальция и ингибировать их рост, не исключает и другую его биологическую роль.

Приведенные факты подтверждаются данными сравнительной биологии, включая информацию о белках, только недавно идентифицированных. Примечательно, что несколько белков, выделенных с литостатином, также предположительно играют регуляторную роль в процессах кристаллизации. Обширный перечень названий литостатина (литостатин, белок панкреатических камней, панкреатический фибриллярный белок, α -белок) отражает различные обстоятельства идентификации литостатина, а также меняющиеся предположения о его функции. Кроме того, тот факт, что Reg-ген экспрессируется в разнообразных тканях человека, в том числе в тех, где отсутствует карбонат кальция, предполагает плеiotропность этого гена [242].

Все это определенно говорит о том, что дискуссия относительно биологической роли литостатина остается открытой.

3.1.5. Теория первичного клеточного повреждения (теория активации ферментов)

Данная теория основана на предположении, допускающем возможность прямого патологического воздействия на клетки экзокринной паренхимы [72]. При этом первичное клеточное повреждение приводит к индукции активности внутриклеточных лизосомальных ферментов и липидпероксидазы, увеличению количества свободных радикалов кислорода. В этих условиях становится возможной преждевременная активация панкреатических проферментов. Данные предположения косвенно подтверждаются результатами исследований, в которых в панкреатическом соке были найдены сц-ингибиторы протеаз, способные связываться и трипсинами в панкреатическом соке у больных ХП, что в целом предполагает возможность частичной активации зимогенов *in situ* [171].

Действительно, были созданы экспериментальные модели ОП, в которых продемонстрировано, что активация пищеварительных ферментов могла происходить внутри ацинарных клеток [153, 204, 207, 241]. Так, нарушение нормального процесса секреции в ацинарных клетках ПЖ рассматривалось в качестве начального механизма в патогенезе ОП. Во многих экспериментальных моделях ОП на животных, в том числе при сверхмаксимальной стимуляции церулеином [141, 241] и обструкции ГПП [160, 208], демонстрировался блок физиологической секреции зимогенов в просвет ацинусов. Оказалось, что пищеварительные ферменты и лизосомальные гидролазы мигрируют в базолатеральную часть ацинарной клетки. Таким образом, на ранних стадиях ОП, вызванного стимуляторами секреции, отмечается контакт пищеварительных проферментов и лизосомальных гидролаз в пределах большой цитоплазматической вакуоли [153, 204, 207, 241].

В пищевых моделях вакуоли являлись результатом слияния зимогенных гранул и лизосом. Данный механизм был назван кринофагией. С другой стороны, в церулеин-индуцированном ОП вакуоли образовывались и в результате кринофагии, и как исход дефекта нормальных механизмов сорти-

ровки, при которых происходило отделение лизосомальных гидролаз от пищеварительных зимогенов в процессе внутриклеточного транспорта [153, 204, 207, 241]. Этот механизм слияния зимогенных гранул и лизосомальных гидролаз мог закончиться активацией пищеварительных ферментов.

Действительно, было определено, что лизосомальный фермент катеписин В способен активировать трипсиноген *in vitro* [ПО, 123] в экспериментальной модели [124]. Трипсин, в свою очередь, активирует все остальные зимогены пищеварительных ферментов. Таким образом, феномен слияния зимогенных гранул и лизосом может завершиться интравакуольной активацией пищеварительных энзимов. Кроме того, существуют экспериментальные данные, что ингибирование катеписина В предотвращает активацию трипсиногена и уменьшает выраженность развития ОП у мышей с удаленным геном, кодирующим катеписин В [130, 238].

Одним из важных элементов теории является обнаруженная С. Figarella и соавт. повышенная активность лизосомальных ферментов в панкреатическом соке [108], что позволило предположить возможность внутрипротоковой активации трипсиногена. Сторонниками этой теории было даже высказано предположение, что протеиновые «камни», являющиеся, по сути, белковыми преципитатами, могут частично разрушаться трипсиногеном [109], но это было опровергнуто Н. Sarles [210].

В целом активация панкреатических ферментов рассматривается как результат взаимодействия между гидролазами и зимогенами. Активированные ферменты приводят к разрушению клеток паренхимы, прогрессирующему фиброзу и развитию обструкции, вторичной по отношению к процессам развития локального фиброзирования [152].

Необходимым моментом для реализации механизма первичного повреждения является «поломка» механизмов самозащиты ПЖ (продукция слизи протоковыми клетками, их «паркетобразное» расположение, дефицит внутритканевых ингибиторов протеаз), так как на неповрежденную ткань ферменты не действуют [9, 14].

3.1.6. Теория аутоактивизации трипсиногена

В последнее время появились вполне обоснованные сообщения, что теория активации ферментов (теория слияния зимогенных гранул и лизосом) доказана только в экспериментальных моделях на грызунах [188, 238] и ни в коей мере не может быть интерпретирована по отношению к человеку. Кроме того, на данный момент не проведено исследований, подтверждающих наличие такого механизма у человека [112]. В связи с вышесказанным, было предположено, что процесс аутоактивации трипсиногена — это уникальная особенность человеческого трипсиногена [248, 249]. Безусловно, на возникновение этой теории оказали влияния научные открытия в области мутаций генов катионического трипсиногена и ПИТ.

Согласно данной теории, активация трипсиногена происходит обычным путем при низких значениях рН и становится патологической только при блоке секреции. Как известно, в норме фракция человеческого трипсиногена активируется трипсином, который может катализировать каскад активации трипсиногена и всех других проэнзимов. Этот процесс регулируется по крайней мере двумя различными линиями защиты. Первая — ПИТ, о котором мы говорили в прошлой главе [250].

Когда уровни активированного трипсина остаются низкими, ПИТ ин-

гибирует активность трипсина, предотвращая тем самым дальнейшую аутоактивацию трипсиногена и других проферментов в пределах ПЖ. В случае чрезмерной активации трипсиногена ПИТ-ингибирующая способность истощается и запускается каскад активации пищеварительных ферментов трипсином.

Вторая линия защиты представлена непосредственно трипсином. Действительно, для предотвращения неконтролируемой активации ферментов трипсин и трипсиноподобные ферменты, посредством механизма обратной связи, гидролизуют связь, соединяющую две шаровидных области трипсина в R122H. Это заканчивается необратимой инактивацией трипсина и предотвращает последующую активацию проферментов.

В недавних работах D. C. Whitcomb и соавт. [247] предполагают, что именно преждевременная активация трипсина играет основную роль в развитии панкреатита у человека. Как мы указывали в предыдущей главе, было идентифицировано две мутации трипсиногена, препятствующие инактивации трипсина у больных НП [247].

Вследствие чрезмерной активации трипсиногена мутированный участок R122H трипсина изменен, и поэтому трипсин не может быть инактивирован, что может привести к запуску каскада активации ферментов, аутодеструкции паренхимы ПЖ и, в конечном итоге, к панкреатиту. Кроме того, поскольку частота мутаций **ПИТ** в общей популяции превышает 2 %, они определенно связаны с НП и ХП [195]. Сторонники данной гипотезы [195] предполагают, что мутации **ПИТ** видоизменяют течение заболевания, возможно, понижая порог для реализации других генетических факторов, факторов окружающей среды, но не являются непосредственной причиной заболевания.

3.1.7. Теория активации хемокинов

Эта теория также основана на предположении, допускающем возможность прямого патологического воздействия на ациноциты, и практически является логичным продолжением теории первичного клеточного повреждения, возникшей в результате исследований последних лет.

Согласно этой теории, независимо от этиологии панкреатита, первичные патофизиологические механизмы происходят на уровне ацинарных клеток. Первичное повреждение ацинарных клеток приводит к интрапанкреатической активации трипсиногена и блоку секреции ферментов. В дальнейшем очень быстро (в пределах нескольких минут) происходит выделение радикалов кислорода [120, 181], приводящее к оксидативному стрессу, повреждению мембран клеточных органелл и мембран самих ациноцитов. Запущенный механизм перекисного окисления липидов приводит к истощению внутриклеточных антиоксидантных систем, уменьшению содержания глутатиона и витаминов А, Е, С, перемещения ядерного фактора каппа В (NF-каппа В) в ядра [175].

Ядерное перемещение NF-каппа В ярко продемонстрировано в нескольких моделях экспериментального ОП, вызванного, например, церулеином [127], таурохолатом [240], перевязкой терминального отдела холедоха (модель билиарного ОП) [103].

В пределах ядра NF-Карра В индуцирует транскрипцию нескольких генов-мишеней. В пределах первых 30 мин процесс заканчивается внутриклеточной транскрипцией хемокинов — моноцит хемотаксического белка 1 (MCP-1), интерлейкина 8 (IL-8), интерферон индуцирующего белка 10 и

т. д. [91, 131, 240]. В пределах следующего часа происходит транскрипция провоспалительных цитокинов — IL-1, фактора некроза опухоли альфа (TNF- α), IL-6 и межклеточных молекул адгезии [252]. В результате экспрессии и выброса ацинарными клетками хемокинов, молекул адгезии, провоспалительных цитокинов происходит активация и интрапанкреатическая инвазия моноцитов, макрофагов, Т-лимфоцитов и полиморфно-ядерных нейтрофилов, которые уже экспрессируют собственные провоспалительные медиаторы, включая хемокины, цитокины, оксид азота, эластазу и т. д.

Прогрессирующий внутрипанкреатический провоспалительный каскад может активировать печеночные купферовские клетки. Эти печеночные макрофаги являются главными системными источниками провоспалительных цитокинов, стимулирующих ответный системный воспалительный синдром и полиорганную недостаточность. В экспериментальной модели ОП блокада печеночных купферовских клеток уменьшает плазменные уровни провоспалительных цитокинов, развитие острого респираторного дистресс-синдрома и связанной с ним смертности [118, 119].

У пациентов с ОП возможна вторая волна воспалительного повреждения, в частности вторичный инфекционный фактор, являющийся другим источником воспалительных медиаторов, которые усиливают системный воспалительный синдром ответа и могут также привести к смерти (гипотеза «второго удара») [71, 173].

Однако существуют экспериментальные исследования, в которых показано, что одно только перемещение NF- κ B не способно стимулировать активацию трипсиногена [139]. Поэтому высказывается предположение, что интрапанкреатическая транскрипция провоспалительных цитокинов, вероятно, все-таки является неспецифической реакцией на активацию трипсиногена, внутритрипотоковую гипертензию, оксидативный стресс, ишемию и т. д. [92].

3.1.8. Соотношение некроза и фиброза в контексте теории об аутодеструкции поджелудочной железы

Как уже упоминалось ранее, соотношение некроза и фиброза в развитии ХП было подробно изучено еще в 1946 г. M. W. Comfort и соавт. [84]. Согласно их представлениям, образующиеся при ОП воспалительные медиаторы вызывают некроз ПЖ; в дальнейшем по мере подключения иммунных механизмов, нарушения окислительных процессов, ишемии процесс становится персистирующим (хроническим), приводящим к фиброзным изменениям в ПЖ [29, 158]. Действительно, большинство этиологических факторов возникновения ХП, соответствуют таковым при ОП. К настоящему моменту многие панкреатологи пришли к выводу, что острый и хронический панкреатиты — это фазы одной болезни [9, 51, 68]; т. е. панкреатит—единный воспалительно-дегенеративный патологический процесс [1, 9, 20, 32, 49, 78].

M. W. Comfort и соавт. [84], выдвигая собственный механизм патогенеза ХП, в большей степени опирались на гипотезу H. Chiari, который еще в 1896 г. предложил рассматривать ОП как комплекс клинических проявлений, развившихся вследствие самопереваривания ПЖ [83], т. е. разрушения ткани ПЖ ее собственными пищеварительными ферментами. Так, трипсиноген, химо трипсиноген, проэластаза и профосфолипаза А под действием различных факторов (эндо- и экзотоксинов, инфекционных аген-

тов, ишемии, прямой травмы и др.) активируются в ПЖ, а не в двенадцатиперстной кишке. Активированные протеолитические ферменты, особенно трипсин, не только переваривают ткани ПЖ и окружающих органов, но могут активировать эластазу и фосфолипазу, которые способны разрушать мембраны клеточных мембран. Развиваются отек, повреждение сосудов, интерстициальное кровотечение, коагуляционный и жировой некроз. Повреждение ацинарных клеток приводит к дальнейшему высвобождению зимогенов, которые также каскадно активируются. Кроме того, активирование и высвобождение медиаторов воспаления (брадикинины, гистамин) также потенцируют отечные изменения. Таким образом, наступает последовательность событий, кульминацией которых служит развитие острого некротизирующего панкреатита. Далее при благоприятном исходе формируется фиброз, свойственный уже ХП.

Несмотря на то что к настоящему моменту механизм интрапанкреатической активации трипсина детально не установлен, существует общее мнение, что именно несвоевременная активация трипсина — инициирующий момент в патогенезе ОП [133, 141, 209, 226, 227].

3.1.9. Теория о первично- и вторично-рецидивирующих формах хронического панкреатита

Эта теория была разработана в Омской государственной медицинской академии и по существу является комбинацией из всех вышеуказанных теорий. С рядом положений данной теории можно не соглашаться, однако, на наш взгляд, в ней предпринят принципиально верный подход — проведен анализ современных теорий патогенеза ХП, имеющиеся противоречивые данные разведены в две принципиально различные формы заболевания для каждой из которых удалось объединить универсальные патологические механизмы.

Итак, авторами выделяются две клинические формы, имеющие различные патогенетические особенности [13].

Первично-рецидивирующая форма (I тип) ХП. Стартовый воспалительный процесс подобно ОП начинается в паренхиме с интраацинарной активацией трипсина из трипсиногена. При этом высвобождающиеся из ацинарных клеток порции трипсина активируют новые молекулы трипсиногена, возникает цепная реакция. Повышение трипсина в крови стимулирует нейтрофилы, которые первыми устремляются в очаг воспаления, где выделяемые ими оксиданты, лизосомальные ферменты оказывают на клеточные элементы и соединительную ткань цитотоксическое и деструктивное воздействие. Оксиданты нейтрофилов в очаге воспаления активируют процессы ПОЛ клеточных, митохондриальных, микросомальных мембран с нарушением их целостности и проницаемости и высвобождением из ацинарных клеток в окружающие ткани и кровь протеолитических пищеварительных и лизосомальных ферментов. Последние, обладая агрессивными свойствами, активно включаются в механизм воспаления (повреждения) тканей ПЖ. Затем активность антиоксидантов снижается за счет их потребления на нейтрализацию свободных радикалов и вследствие деструктивного влияния на них лизосомальных ферментов. Это ведет к уменьшению их блокирующего влияния на процессы свободнорадикального окисления, что способствует, как и при ОП, развитию оксидативного стресса. Вслед за нейтрофилами в очаге воспаления происходит накопление мононуклеарных фагоцитов с выделением фибро-

нектина, что знаменует собой переход острого воспалительного процесса в ПЖ в фазу репаративной регенерации с развитием фиброзных изменений. Во время ремиссии процесс фиброзирования продолжается длительное время [13].

Как видно, теория возникновения первично-рецидивирующей формы ХП весьма похожа на представления о соотношении некроза и фиброза М. W. Comfort и соавт. [84]. Существенным отличием является не указанный ранее М. W. Comfort и соавт. и предложенный авторами [13] механизм обострения этой формы ХП.

Обострение первично-рецидивирующей формы ХП происходит вследствие активации (самоактивации) находящихся в очаге хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов с высвобождением IL-8, который является хемоаттрактантом и стимулятором продукции оксидантов нейтрофилами. Последние, появляясь в очаге хронического воспаления, вызывают рецидив заболевания. Цитокиновый механизм обострения является альтернативным механизмом интраацинарной активации трипсина из трипсиногена [13].

Вторично-рецидивирующая форма (II тип) ХП. Воспалительный процесс начинается и длительное время происходит в интерстициальной ткани ПЖ, подобно хроническим интерстициальным воспалительным заболеваниям легких, при активном участии мононуклеарных фагоцитов и незначительном участии полинуклеарных фагоцитов. Инициация воспаления осуществляется иммунными комплексами, которые вырабатываются на неизвестные антигены, имеющие сродство с тканью ПЖ. Взаимодействуя через Fc-рецепторы мононуклеарных фагоцитов, они стимулируют выделение из их цитоплазмы различных медиаторов, повреждающих паренхиму (оксиданты), активирующих фибробласты (фибронектин) с интенсификацией фиброгенеза, и цитокины. Эта фаза воспаления у больных данной формой панкреатита протекает латентно и выраженными клиническими симптомами не проявляется, т. е. соответствует хроническому моноцитарно-инфильтративному (первично-хроническому) воспалению [30]. На каком-то этапе латентного течения вследствие инициации мононуклеарных фагоцитов иммунными комплексами или самоактивации интенсивно выделяется IL-8, обладающий хемотаксическим и стимулирующим нейтрофилы свойствами. При этом нейтрофилы появляются в зоне мононуклеарной инфильтрации (в очаге хронического воспаления ПЖ) и благодаря выделению активных медиаторов воспаления (оксиданты, лизосомальные ферменты, миелопероксидаза) вызывают обострение процесса [13].

Момент вовлечения в воспаление паренхимы ПЖ знаменует переход латентной формы в клиническую. Механизм обострения заключается в том, что в очаге воспаления из нейтрофилов высвобождаются цитотоксичные свободные радикалы кислорода, лизосомальные ферменты и т. д., способные разрушить как соединительнотканые структуры, так и ациноциты. Через поврежденные мембраны ациноцитов возможен выход зимогенов с активацией лизосомальными ферментами трипсиногена и запуском каскада интрапанкреатической активации пищеварительных ферментов. Однако, распространенный фиброз ПЖ и атрофия паренхимы ограничивают как развитие высокой активности ПОЛ, так и объем высвобождающегося из ацинарных клеток трипсиногена. И в период обострения, и в фазу ремиссии происходит выделение мононуклеарными фагоцитами фибронектина, а следовательно, фиброзирующий процесс в ПЖ не прекращается [13].

Со ссылкой на Д. Н. Маянского [30] можно добавить, что после обострения во время ремиссии заболевания воспалительный процесс в ПЖ продолжает прежнюю «моноклеарную траекторию». Очередное обострение будет связано со следующей активацией (самоактивацией) моноклеарных фагоцитов с интенсивным выделением IL-8.

3.2. Общность патогенетических механизмов развития хронического панкреатита

Представив основные теории патогенеза ХП, следует отметить, что большинство из них отводят важнейшее значение нарушениям в системе ПОЛ, иммунным и микроциркуляторным нарушениям, которые мы склонны трактовать в качестве общих неспецифических изменений свойственных всем формам панкреатитов. Действительно, если рассматривать ХП как хронический воспалительный процесс, то он должен сопровождаться нарушением деятельности основополагающих гомеостатических систем организма. В отношении ХП следует в первую очередь говорить о системе микроциркуляции, антиоксидантной и иммунной системах, включая функционирование цитокиновой сети.

С учетом того, что панкреатолитиаз и кальцификация паренхимы ПЖ выявляются при панкреатитах наиболее часто и имеют существенное значение в патогенезе практически всех этиологических вариантов ХП, мы отдельно рассмотрим этот «универсальный» патогенетический механизм ХП в данном разделе.

3.2.1. Кальцификация и панкреатолитиаз

Как мы уже указывали ранее, панкреатолитиаз и кальцификация паренхимы ПЖ встречаются практически при всех этиологических вариантах ХП, за исключением, пожалуй, только аутоиммунного.

Необходимо различать понятия «панкреатолитиаз» (конкременты протоков) и «кальцификация» (*calcificatio pancreatica*). В последнем случае кальцификаты находятся непосредственно в ткани ПЖ. Чаще кальцификация сочетается с панкреатолитиазом, реже они обнаруживаются по отдельности. При наличии конкрементов в протоках принято говорить об obstructивном ХП, обусловленном панкреатолитиазом; при кальцификатах паренхимы ПЖ — о кальцифицирующем панкреатите [9].

До настоящего времени остается не вполне доказанной однородность группы панкреатитов, протекающих с панкреатолитиазом и кальцификацией. Н. Sarles в 1991 г. высказано предположение о существовании двух разновидностей заболевания, сопровождающегося образованием камней в ПЖ. Первая форма характеризуется наличием камней правильной формы с высокой степенью кальцификации и имеет четкую связь с употреблением алкоголя или недостаточным (неполноценным) питанием. Для второй разновидности характерно наличие мелких нерастворимых протеиновых пробок со слабой степенью кальцификации. Такие микролиты чаще всего рентгенонегативны. Эта разновидность не имеет связи с алкоголем и неполноценным питанием и является врожденным вариантом. Однако открытия последних лет, в частности расшифровка патогенеза наследственного панкреатита, выделение в отдельную форму тропического панкреатита с анализом морфологических и клинических особенно-

стей этого заболевания, не укладываются в более ранние представления Н. Sarles.

По-видимому, патогенез этих форм панкреатитов различен, хотя многие механизмы тесно переплетаются [9].

3.2.1.1. Кальцификация

Хронический кальцифицирующий панкреатит обычно развивается вследствие очагового панкреонекроза с отложением кальция в местах бывшего некроза. Это происходит из-за того, что под действием липазы в очагах жирового некроза нейтральный жир расщепляется до жирных кислот и глицерина, а затем кальций секрета ПЖ образует нерастворимые кальциевые соли жирных кислот, которые и выпадают в месте некроза [9].

Второй возможный механизм кальцификации предложен в рамках изложенной выше теории «малых протоков» Н. Sarles (*теория интрадуктально-го литиаза*) [203], когда преципитация белка во внутридольковых или вставочных протоках приводит к их обструкции и прогрессирующему фиброзу ацинусов. Как известно, в условиях обструкции значительно облегчается выпадение солей кальция, которые в результате оказываются в зонах фиброза, отдельно от протоковой системы ПЖ. После открытия литостатина стали полагать, что именно данный белок в условиях блока мелких протоков, связываясь с кристаллами кальция, может приводить к кальцификации.

Однако данные о том, что протеиновые бляшки (пробки) преимущественно состоят из десквамированного эпителия (а не протеинов), а в центре образовавшихся панкреатических камней часто отсутствует кальций, отчасти опровергают данную теорию [237].

3.2.1.2. Панкреатолиитиаз

Еще в 1970—1980-х годах Н. Sarles и соавт. [211] на основании многочисленных экспериментальных исследований и клинических наблюдений за больными с различными этиологическими вариантами ХП высказали предположение о наибольшей значимости панкреатолиитиаза в патогенезе ХП. Однако механизм камнеобразования до сих пор полностью не ясен.

Основные теории развития панкреатолиитиаза сводились к трем моментам — гиперсекреции кальция и лактоферрина и функциональной роли литостатина. Поскольку о последнем механизме мы уже подробно писали в разделе 3.1.4., позвольте ниже остановиться на прочих двух.

Действительно, несмотря на прогрессирующее уменьшение экзокринной секреции бикарбонатов и ферментов поджелудочной железой при ХП, отмечается увеличение секреции кальция и лактоферрина [10].

Гиперсекреция кальция. При ХП повышена базальная секреция кальция, его секреция в ответ на перфузию кишки изотоническим раствором хлорида натрия и внутривенное введение ХК. Повышенная секреция кальция у больных ХП не зависит от концентрации кальция в сыворотке крови, этиологии панкреатита, предшествующей холецистэктомии и наличия или отсутствия рентгенологически определяемых кальцификатов. В то же время при раке поджелудочной железы секреция кальция снижена. Следовательно, увеличение секреции кальция не является общим симптомом различных заболеваний поджелудочной железы, а характерно для ХП. Ин-

интересен тот факт, что количество кальция и белка в панкреатическом секрете увеличивается уже на ранней стадии хронического алкогольного панкреатита (до появления кальцификатов).

Повышенный уровень кальция в секрете поджелудочной железы может ускорять активацию трипсиногена, а соли кальция могут осаждаться в щелочной среде, физиологической для панкреатических протоков. Активация трипсиногена внутри железы в совокупности с обструкцией ее протоков кальциево-белковыми микропреципитатами, которые в действительности имеют место, по крайней мере, на ранних стадиях экспериментального алкогольного панкреатита у собак, представляется привлекательной гипотезой, позволяющей объяснить механизм развития хронического кальцифицирующего панкреатита, во всяком случае связанного с алкоголизмом. Не известно, однако, предшествует ли избыточная экзокринная секреция кальция поджелудочной железой заболеванию [10].

Лактоферрин. В альтернативу литостатиновой теории было предположено, что если причина формирования белковых пробок — преципитация белка, безусловно, зависящая от концентрации белка в панкреатическом соке, то некоторые белки должны определяться при ХП в высоких концентрациях. Так, при анализе панкреатического сока у больных ХП был найден в больших концентрациях железосвязывающий белок — лактоферрин [107, 134, 135, 137, 176]. Было высказано предположение, что лактоферрин может играть роль в формировании белковых пробок ввиду его способности потенцировать агрегацию крупных ацидофильных белков, в частности альбумина [138].

Существует мнение, что повышение содержания лактоферрина в панкреатическом соке характерно только для больных с панкреатолитиазом, поскольку при других заболеваниях ПЖ не наблюдается высоких концентраций лактоферрина в панкреатическом соке. Считается, что секреция лактоферрина не коррелирует ни с потреблением алкоголя, ни с экзокринной недостаточностью ПЖ. Так же как и в отношении кальция, до сих пор неизвестно, предшествует ли повышение концентрации лактоферрина в панкреатическом соке болезни или является ее следствием [10].

Литостатин, трипсин и другие белки панкреатического сока. Широкий диапазон содержания в конкрементах литостатина от общего количества белка (0,01—41,9 %) наводит на мысль, что механизмы камнеобразования могут быть многофакторными, а белковые компоненты конкрементов — весьма разнообразными. Другими словами, литостатин — далеко не единственный белок, вовлеченный в формирование конкрементов [57, 107, 134, 135, 136, 137, 176, 215]. По данным С. Х. Jin и соавт., трипсин в панкреатических конкрементах был обнаружен в 85 % случаях, в остальных случаях отмечалось высокое содержание лактоферрина [147].

Инфекционные факторы. Существуют данные, что в панкреатических конкрементах были обнаружены жизнеспособные бактерии [132]. Авторы предположили, что микроорганизмы, возможно, оказывают некоторую роль в развитии калькулеза протоковой системы. В других исследованиях у больных ХП была обнаружена антибактериальная активность панкреатического сока, что а priori предполагает наличие эндогенного защитного антибактериального механизма и косвенно подтверждает возможность участия инфекционных агентов в камнеобразовании [167].

Изменения протокового эпителия. В результате исследований, проведенных в Российском центре функциональной хирургической гастроэнтерологии (Краснодар), было определено, что у больных с панкреатолитиазом существуют качественные и количественные изменения продукции глико-

протеинов дуктулоцитами. По мнению авторов, усиленный синтез нейтральных гликопротеинов, утрата способности секретировать сиалогликопротеины ведут к изменению физико-химических свойств слизи — увеличению вязкости, нестойкости буферных систем слизи и, как результат, метаболическому обызвествлению с образованием камней в протоках. Кроме того, подобные изменения также обуславливают и снижение протективных свойств слизи [39].

Данная концепция безусловно интересна, однако все же не ясно, насколько первичны выявленные изменения в отношении внутрипротокового образования конкрементов.

3.2.2. *Нарушения в системе перекисного окисления липидов и экспрессия оксида азота*

В основе патологических процессов, в том числе и панкреатитов, лежат нарушения, происходящие на клеточном уровне. Необходимым условием функционирования клетки является поддержание нормального уровня процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Гомеостаз организма обеспечивается в значительной степени равновесием между эффектами эндогенных и экзогенных свободнорадикальных промоторов и ингибиторов, благодаря чему в клетках поддерживается определенная концентрация кислородных радикалов, достаточно высокая для утилизации с их участием нормальных продуктов метаболизма и в то же время достаточно низкая для эффективного угнетения защитными системами. При чрезмерной активизации системы ПОЛ клеточные мембраны обогащаются стойкими к окислению фракциями фосфолипидов — сфингомиелином, фосфатидилхолином. И наоборот, уменьшение активности ПОЛ сопровождается повышением в мембранах уровня фосфатидилсерина, фосфатидилинозитола, которые содержат больше полиненасыщенных жирных кислот, легко окисляются, что приводит к возрастанию скорости образования свободных радикалов. Таким образом, в условиях нормы система свободнорадикальное окисление — антиоксиданты хорошо сбалансирована и работает по принципу «обратной связи» [9].

В роли свободнорадикальных ингибиторов и промоторов в клетках могут выступать разные нативные субстраты и биологически активные вещества. Они могут относиться к разным химическим классам, иметь алифатическое, ароматическое или гетероциклическое строение, принадлежать к разным природным и биологически активным субстратам, включая витамины, гормоны, коферменты, антибиотики, синтетические лекарственные средства.

Первичным процессом, приводящим к генерации активных свободных радикалов, является ускоренное образование анионрадикала кислорода. Это возможно при дефиците в рационе витаминов, микроэлементов и других природных антиоксидантов, употреблении некачественных пищевых продуктов, эндогенной и экзогенной интоксикации, гипоксии, вследствие действия бактерий и вирусов, и воздействии других факторов. Нарушение равновесия в системе ПОЛ может быть обусловлено также рядом дополнительных факторов: гиперлипидемией; усугублением дефицита антиоксидантного витаминно-минерального комплекса вследствие синдрома мальабсорбции (при экзокринной недостаточности ПЖ), нарушением микроциркуляции и реологических свойств крови; сопутствующими инфекциями. Таким образом, многие этиологические факторы развития ХП и ряд пато-

генетических механизмов при ХП сопровождаются активацией системы ПОЛ.

Взаимодействие свободных радикалов с мембранами клеток приводит к увеличению в них содержания гидроперекисей липидов, которые образуют крупные мицеллы, пронизывающие толщу мембраны, и выполняют роль транспортных каналов для ряда органических соединений и ионов. Наряду с повреждением липидного слоя происходит модификация мембранных белков с образованием дополнительных жестких связей между различными локусами протеиновой нити (вследствие необратимого взаимодействия вторичных продуктов ПОЛ с аминоклассами аминокислот) и изменением кинетических свойств белковых молекул [9].

В первую очередь повреждаются сульфгидрильные группы белков, как непосредственно в реакции SH-группы со свободными радикалами, так и ферментативным путем с участием фермента глутатионпероксидазы и гидроперекисей липидов. Именно поэтому биомолекулы, в состав которых входят SH-группы, являются важным звеном защиты организма от повреждающего действия свободных радикалов. Такими веществами являются основные аминокислоты — цистеин, цистин, метионин, входящие в состав белков, активных центров ферментов, ряда гормонов (инсулин, окситоцин), которые выступают в качестве предшественников глутатиона и коэнзима А.

Глутатион — трипептид, образованный глутаминовой кислотой, цистеином и глицином, — представляет собой основной мобильный фонд сульфгидрильных групп. Глутатион составляет в организме человека одну из важнейших редокс-систем, которая защищает его от токсического воздействия различных пероксидов, в том числе и перекиси водорода. Поэтому нарушение статуса глутатиона при хроническом рецидивирующем панкреатите расценивается как декомпенсация механизмов адаптации, истощение защитных сил организма в ответ на действие хронического стрессового фактора. Развитие стрессовой реакции при обострении ХП обусловлено выраженным болевым синдромом, гиперферментемией, освобождением большого количества биологически активных веществ и связано с усилением функциональной активности гипоталамо-надпочечниковой системы, стимуляцией выброса катехоламинов и глюкокортикостероидов. Высокое содержание эндогенных катехоламинов (особенно адреналина надпочечникового происхождения) в крови вызывает генерализованные или локальные нарушения микроциркуляции в отдельных органах, что приводит к активации ПОЛ. Но и сами катехоламины могут непосредственно индуцировать пероксидацию липидов, образуя активные формы кислорода при биосинтезе адреналина или при окислении адреналина в аденохром [9].

Таким образом, количественные и качественные изменения клеточных мембран в условиях интенсификации ПОЛ обуславливают «мозаичное» нарушение «текучести» липидной фазы, повышение жесткости, образование «каналов» проницаемости и микроразрывов в различных локусах биомембран, а также фазные изменения кинетических свойств ферментов.

Кровь как внутренняя среда организма постоянно контактирует с различными эндогенными веществами, которые, в случае хронического патологического воздействия, могут влиять на морфофункциональное состояние эритроцитов, препятствуя их участию в процессах адаптации. Это приводит к изменениям реологических и коагуляционных свойств крови, развитию нарушений гомеостаза [9]. Действительно, в процессе тромбообразования в тромбоцитах усиливается синтез эндоперекисей, простагланди-

нов. ПОЛ участвует в начальном этапе гемостаза и агрегации тромбоцитов. Кроме того, при активации процессов ПОЛ значительно снижаются кислородтранспортная функция крови, активность антиоксидантных систем в эритроцитах, тромбоцитах и лейкоцитах [36].

Течение хронического рецидивирующего панкреатита характеризуется четкой хронобиологической зависимостью, которая наблюдается в осенне-весенний период года. Тем не менее стресс (психозмоциональный, физический, пищевой) занимает одно из ведущих мест в развитии обострений. Таким образом, хроноритмы зависят от основных этиологических и патогенетических факторов, которые вызывают развитие хронического рецидивирующего панкреатита и его рецидивов. При ХП существует активация сезонных колебаний перекисидации липидов с октября по март со снижением активности поздней весной и летом. Глутатионовая система снижает антиоксидантные свойства в конце лета, осенью и зимой. Исследованием суточных ритмов активации ПОЛ было установлено, что при ХП она имеет высокий ритм на протяжении суток [9].

Модификация альбумина и спонтанный его гидролиз в панкреатическом соке происходят при добавлении в него продуктов перекисного окисления липидов. Это дает основания говорить об индуцирующей (промотирующей) роли перекисного окисления липидов и его продуктов в спонтанном гидролизе панкреатических белков, включая литостатин, с образованием нерастворимых протеиново-кальциевых преципитатов [25].

По данным Оноприева В. И. и соавт., у больных ХП средний уровень диеновых конъюгатов достигает $0,747 \pm 0,123$ ед/мг липида и достоверно превышает показатели в группе здоровых лиц. Кроме того, авторами было установлено, что у больных ХП с анамнезом до 10 лет данный показатель составил $0,564 \pm 0,153$ ед/мг липида, а среднее значение показателя в группе больных ХП с анамнезом длительностью свыше 10 лет составило $1,14 \pm 0,347$ ед/мг липида. На основании полученных данных авторы предлагают использовать показатели состояния перекисного окисления липидов как критерий тяжести заболевания и как прогностический признак возможного рецидива [37]. Не удивительно, что в настоящее время широко обсуждается теория «оксидативного стресса» — накопление в ацинарных клетках продуктов перекисного окисления липидов, свободных радикалов, вызывающих повреждение клеток, воспаление, синтез цитокинов, белков острой фазы [22]. В другом исследовании у всех больных ХП в стадии обострения было выявлено повышение активности свободнорадикального окисления липидов, причем максимальная активность наблюдалась у больных с болевой формой заболевания [53].

Прямой эффект свободных радикалов кислорода на динамику морфологических изменений в ПЖ *in vivo* изучен в единичных экспериментальных исследованиях. В одной из недавних публикаций [86] были представлены результаты изучения эффектов пероксида водорода (H_2O_2) на изменение проходимости ГПП и динамику морфологических изменений ПЖ у кошек. Интрадуктальное введение пероксида водорода вызывало острый отечный панкреатит с типичными гистологическими изменениями в паренхиме ПЖ. В то же время при внутривенном введении H_2O_2 не отмечено достоверных гистологических изменений ПЖ.

Существуют данные, что при неосложненном течении ХП антиоксидантная система характеризуется как сбалансированная система, в то время как при развитии кист, кальцификации ПЖ, псевдотуморозных формах ХП, наблюдается состояние дисбаланса антиоксидантной системы, зависящее от тяжести и длительности заболевания [36]. По данным Л. С. Эрды-

ниевой, нормализация уровня ПОЛ у пациентов с болевой формой ХП не наблюдается даже по достижении ремиссии заболевания [53].

Однако, по данным G. J. Morris-Stiff и соавт., у больных неосложненным ХП и больных рецидивирующим ОП отмечены существенно более низкие плазменные концентрации селена, витамина А, витамина Е, р-каротина, ксантина, р-криптоксантина и ликопена по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Таким образом, о сбалансированности антиоксидантной системы даже при неосложненном течении ХП говорить не приходится. Кроме того, авторами было определено, что не имелось никаких существенных различий между профилями антиоксидантов у больных хроническим алкогольным панкреатитом, хроническим идиопатическим панкреатитом и острым рецидивирующим панкреатитом, что подчеркивает общность данного патогенетического механизма для всех форм панкреатитов [174].

В другом исследовании было проведено исследование ассоциации уровня аскорбиновой кислоты в плазме крови и тяжести протекания ОП. Обследовано 62 пациента с умеренным и 23 — с тяжелым течением ОП. При проведении количественного анализа витамина С в плазме был использован метод хроматографии; уровень был измерен в течение 5 дней. При этом отмечалось понижение уровня аскорбиновой кислоты от 0-го до 2-го дня у больных ОП умеренной и тяжелой степени тяжести и от 2-го до 5-го ДНЯ у БОЛЬНЫХ панкреатитом тяжелой степени. Следовательно, уровень витамина С в плазме можно расценивать как маркер тяжести ОП [69].

Нельзя не учитывать результаты большого и показательного японского исследования, когда изучалась взаимосвязь потребления алкоголя и особенностей нутритивного статуса у больных хроническим алкогольным панкреатитом. В рамках этой программы с июля 1997 г. по декабрь 1998 г. был обследован 91 пациент (все мужчины) с недавно диагностированным ХП и 175 здоровых лиц. Результаты исследования показали, что потребление витамина Е имело отрицательную корреляционную связь с риском развития ХП ($p = 0,03$) [161].

Поскольку активность воспалительного процесса в ПЖ во многом определяется окислительным стрессом и реакцией острофазовых белков, то при обострении ХП в крови может отмечаться повышение содержания церулоплазмينا, представляющего собой медьсодержащую оксидазу крови человека, причем степень повышения активности фермента соответствует стадии заболевания [36].

Таким образом, интенсификация ПОЛ при ХП поддерживает локальный воспалительный процесс, способствует нарушению микроциркуляции и обменных процессов в ПЖ, угнетению тканевого дыхания, что, в свою очередь, приводит к дегенерации ткани органа.

В последнее время стало известно, что в зоне воспалительных реакций отмечается усиленное образование радикалов NO — оксида азота, который представляет собой двухатомную свободнорадикальную молекулу, отсутствие заряда и малые размеры которой обеспечивают липофильность и высокую проходимость через мембраны клеток и клеточные структуры. Среднее время жизни в биологических тканях NO составляет 5,6 с. Наличие одного электрона с неспаренным спином придает молекуле NO высокую реакционную способность и широкий спектр биологического действия. Таким образом, было выявлено цитотоксическое действие NO. Существуют данные, что при синтезе NO в условиях воспаления данное соединение индуцирует вазодилатацию, локальное поражение паренхимы органа, подверженного воспалению, а затем и его ишемию [25]. Эффекты, вызывае-

мые NO, играют важную роль в механизмах развития острого [70] и хронического воспаления ПЖ [8].

В то же время считается, что оксид азота является ключевым посредником не только при воспалительных изменениях в ПЖ, но и в нормальной поджелудочной железе [245]. К настоящему моменту физиологическая роль оксида азота при панкреатитах не совсем определена. Существуют данные, что NO оказывает протективное действие при повреждениях, наблюдаемых при ОП. Вероятно, что при ОП NO действует косвенно, посредством изменения микроциркуляции с сохранением капиллярной перфузии и ингибирования активации лейкоцитов [245].

3.2.3. *Нарушения микроциркуляции и гемостаза при хроническом панкреатите*

Как мы отмечали выше, нарушения микроциркуляции в ПЖ сопровождают большинство этиологических форм панкреатита и служат одним из важных звеньев большинства теорий патогенеза ХП, являясь ведущими при ишемическом панкреатите и при панкреатитах, протекающих на фоне системных заболеваний соединительной ткани и васкулитов. Патогенетическое значение нарушений микроциркуляции неоспоримо, поскольку нарушения терминального кровообращения в ПЖ отрицательно сказываются на состоянии как экзокринной, так и эндокринной ее функции

У больных ХП по данным доплерометрии отмечены нарушения кровотока, наиболее выраженные в головке ПЖ [77]. Обострение ХП характеризуется пре- и постпрандиальной недостаточностью спланхического кровотока [48]. По данным морфологического исследования резецированных участков ПЖ было установлено, что наиболее распространенным изменением внутриорганных артериальных стволов ПЖ является гипертрофия мышечного слоя, гиперэластоз, дистонические изменения артерий среднего и малого калибра. Артериальный отдел микроциркуляторного русла с чередующимися участками спазма и пареза сосудов, стаза крови в них соседствовал с очагами периваскулярных изменений и отека. Наблюдались инвагинаты артерий в виде внедрения спазмированного проксимального участка артерии в паретически расширенный дистальный. Инвагинированная часть сосуда оказывалась вывернутой, внутренняя эластическая мембрана и интима располагались по наружной поверхности инвагината. Данные изменения наблюдались в 30 % случаев, что позволило сделать вывод о существенных, возможно, первичных нарушениях кровоснабжения ПЖ при обострении ХП [48].

В период обострения ХП повышается свертывающая активность крови с одновременным угнетением активности фибринолиза. Повышается агрегация тромбоцитов, нарушаются реологические свойства крови, ее вязкость, изменяются физико-химические свойства эритроцитов [35].

В работе Т. В. Ниловой и соавт. отмечено, что у больных ХП по данным тромбозаграммы четко прослеживается гиперкоагуляционный синдром: более чем двукратное уменьшение времени реакции, образования сгустка, константы коагуляции и общей константы свертывания крови. Авторы показали, что у больных ХП содержание фибриногена и эластичность сгустка повышаются в пределах 60 и 70 % соответственно. У больных ХП с наличием калькулеза в ПЖ, кист, панкреатогенного сахарного диабета явления гиперкоагуляции были более выраженными: эластичность

сгустка увеличивалась на 220 %, на 174 % повышалось содержание фибриногена, показатели общей константы свертывания крови уменьшались на 62 % [35].

Существует мнение, что атеросклеротическое поражение аорты и ее ветвей также способствуют ранней клинической манифестации ХП.

3.2.4. Иммунные нарушения при хроническом панкреатите

В настоящее время имеется значительное количество научных работ, демонстрирующих значительные нарушения в клеточном и гуморальном звеньях иммунитета при ХП. В большинстве исследований состояния клеточного иммунитета при ХП отмечено снижение содержания Т-лимфоцитов [3, 4, 7, 24, 59, 216, 222]. При переходе в ремиссию количество Т-лимфоцитов возрастает, но остается достоверно сниженным [3]. При ХП снижается количество лимфоцитов, образующих «полные» розетки (полные Т-РОК), и повышается содержание лимфоцитов, не образующих розеток СО-клетки). Особенно высокий уровень О-лимфоцитов отмечен при тяжелых формах панкреатита [31], поскольку эта субпопуляция представлена антителозависимыми и естественными киллерами, оказывающими цитолитическое и цитотоксическое действие.

При обострении ХП снижается количество Т-хелперов [2, 31] и Т-супрессоров [2], а также изменяется соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами. Некоторыми авторами по соотношению хелперы/супрессоры выделяются группы больных ХП с аутоиммунным компонентом (хелперы/супрессоры < 1,5) и с иммунодефицитом (хелперы/супрессоры > 5,0).

Наиболее изучены при ХП клеточные иммунологические реакции к ткани поджелудочной железы. Более чем у половины больных ХП отмечается положительная реакция бласттрансформации лимфоцитов на ткань ПЖ [3, 7, 42]. В то же время не существует единого мнения относительно выраженности клеточных иммунологических реакций к ткани ПЖ в стадии обострения и ремиссии. Ряд исследователей отмечают их повышение в стадии обострения [3, 7, 42], в то время как существуют данные о повышении клеточных иммунологических реакций и в стадию ремиссии ХП [222]. Существуют данные, что клеточные иммунологические реакции к ткани ПЖ выявляются у больных ХП с одинаковой частотой как в фазу ремиссии, так и в период обострения заболевания [7]. У больных ХП отмечена положительная реакция торможения миграции лейкоцитов с антигеном из ткани ПЖ [3, 59]; выявлена клеточная сенсibilизация к трипсину и инсулину [3, 4] с наибольшими изменениями в период обострения. Таким образом, вполне обоснованным выглядит мнение о ведущей роли клеточного звена иммунитета в хронизации и прогрессировании ХП [7, 42], в то время как при ОП преимущественно обмечаются сдвиги факторов гуморального иммунитета [2].

В настоящее время нет единого мнения о патогенетической роли В-лимфоцитов при ХП. Так, некоторые исследователи указывают на повышение количества В-лимфоцитов [31], в то время как в других работах отмечено их снижение [222].

Литературные данные о содержании в крови основных классов иммуноглобулинов при ХП крайне разноречивы и, вероятно, их изолированное определение не имеет самостоятельного диагностического значения. Важным звеном воспаления является активация компонентов системы комплемента, способных проявлять хемотаксическую активность, вызывать

лизис клеток, участвовать в развёртывании иммунологических реакций. При обострении ХП отмечено снижение комплементарной активности, что объясняется наличием антипанкреатических антител и участием их в иммунных реакциях с потреблением комплемента [59]. Существуют данные, что снижение активности компонентов системы комплемента сохраняется и в стадию ремиссии ХП. Данный эффект объясняется образованием иммунных комплексов с выявленными антителами к трипсину, инсулину, антигену из тканей ПЖ [46].

Местный иммунитет при ХП изучен недостаточно. Это связано с трудностями биопсии ПЖ и с протеолизом иммуноглобулинов ферментами в получаемом для исследования панкреатическом секрете [23]. Результаты определения уровня иммуноглобулинов в панкреатическом соке так же неоднозначны, как и при их определении в крови. С одной стороны, указывается на практически полное отсутствие в панкреатическом соке секреторного IgA, с другой, учитывая существенное его повышение при обострении ХП, предлагается даже использование этого показателя в качестве диагностического критерия [105].

Существуют данные, что среди больных ХП отмечаются значимые изменения в частоте распределения антигенов системы HLA в сравнении со здоровыми лицами, что, вероятно, обуславливает степень выраженности гуморальных иммунных реакций [45].

Цитокины. В настоящее время внимание многих исследователей привлекает изучение патогенетической роли цитокинов в развитии заболеваний ПЖ, что, в частности, связано с детализацией функции Т-хелперов (Тх₁ и Тх₂), продуцирующих разные спектры цитокинов [Тх₁ секретируют интерлейкин-2 (IL), фактор некроза опухолей- α (TNF), интерферон- γ (IFN); Тх₂ секретируют IL-4, IL-5, IL-10; Т-клетки обеих субпопуляций секретируют IL-3, TNF- α , гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор]. Помимо лимфоцитов, цитокины вырабатываются моноцитами, макрофагами, нейтрофилами, кератиноцитами, клетками Лангерганса [33].

Цитокины представляют собой низкомолекулярные белки, продуцируемые клетками различных типов конститутивно или под влиянием активирующих воздействий. Цитокины регулируют рост и дифференцировку различных клеточных линий, их метаболическую и функциональную активность [202], в том числе и клеток экзо- и эндокринной части ПЖ [76]. Все цитокины обладают общими свойствами: низкая молекулярная масса (менее 80 кДа), аутокринный и паракринный способы клеточной регуляции, участие в развитии иммунного ответа и воспаления, связывание с высокоаффинными рецепторами, специфичными для каждого цитокина или их групп, плеiotропная биологическая активность, участие в синтезе ДНК, РНК и белка в клетках, взаимодействие друг с другом и с другими медиаторами [34].

Цитокины можно разделить на несколько семейств различных регуляторов, в том числе интерлейкины, осуществляющие гуморальную связь между лейкоцитами; интерфероны, обладающие противовирусной и антипролиферативной активностью; факторы некроза опухолей (TNF); факторы, трансформирующие рост клеток; ростовые и колониестимулирующие факторы. Каждый цитокин обладает перекрещивающейся, синергической или ингибирующей активностью по отношению к другим цитокинам, что обеспечивает оптимальное развитие иммунных реакций в рамках «цитокиновой сети». Последняя рассматривается как саморегулирующая система, в функционировании которой наряду с самими цитокинами принимают участие

антагонисты цитокиновых рецепторов, растворимые рецепторы цитокинов, антитела к цитокинам, ингибиторные белки [33, 34].

Интерлейкины являются факторами, обеспечивающими гуморальное звено взаимодействия лимфоцитов с макрофагами и другими клетками организма. В настоящее время известно 18 интерлейкинов, которые являются ростовыми (IL-2, IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15), дифференцировочными (IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12), хемоаттрагирующими факторами (IL-6, IL-8), ингибиторами роста (IL-10) [33].

Большинство авторов делят цитокины в зависимости от выполняемых функций на провоспалительные и регуляторные (противовоспалительные). В первую группу входят IL-1, -2, -6, -8, -12, TNF- α ; во вторую — IL-4, -7, -10, -11, эндогенные антагонисты рецепторов IL-1 (IL-1Ra) [33, 34].

Согласно подавляющему большинству современных научных работ, провоспалительные и регуляторные цитокины играют ключевую роль в патогенезе острого и хронического панкреатита [21, 28, 38, 61, 73, 76, 182, 209]. Существуют данные о значительной роли цитокинов в формировании фиброза ПЖ [26, 111, 151, 163, 229], панкреонекроза [101, 164, 182], а при поступлении их в общий кровоток (при трансформации местной воспалительной реакции в системную) — в развитии синдрома интоксикации и полиорганной недостаточности [101, 182, 206], что, как известно, является частой причиной смертности при ОП [74, 140]. Даже при умеренном панкреатите, индуцированном ЭРХПГ, происходит значительный системный выброс цитокинов [170]. В настоящее время доказано, что дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону первых потенцирует воспалительный процесс, в том числе и при панкреатитах [218]. Предполагают, что нарушение продукции цитокинов может являться одним из звеньев патогенеза ХП за счет потенцирования фиброгенеза рядом цитокинов [159].

IL-1 является одним из первых всесторонне изученных цитокинов, включает в себя 3 фракции — мембраносвязанная форма IL-1 α (молекулярная масса 22 кДа) и растворимые формы IL-1 α и IL-1 β (молекулярная масса 17,5 кДа). Он синтезируется мононуклеарами, фибробластами, кератиноцитами, лимфоцитами, синтез IL-1 может быть индуцирован другими цитокинами — TNF- α , IFN (α , β , γ). IL-1 опосредует общие воспалительные реакции: лихорадку, лейкоцитоз, увеличение сосудистой проницаемости, индуцирует синтез острофазовых белков печенью. Действуя как местный индикатор воспаления, IL-1 способствует выбросу гистамина, плазминогена, эйкозаноидов и свободных радикалов клетками воспалительного инфильтрата [33, 34].

Высокие уровни IL-1 β при обострении ХП отмечены во многих научных публикациях [73, 94, 111, 225], однако, точные механизмы повреждающего действия IL-1 β не до конца определены. Согласно экспериментальным данным, полученным А. Н. Lundberg и соавт., трипсин стимулирует выброс IL-1 β макрофагами *in vivo* (до 160,6 пг/мл) и *in vitro* и, таким образом, запускает один из воспалительных каскадов поражения поджелудочной железы [111]. В то же время, по данным Н. Messmann и соавт., при развитии ОП на фоне проведения ЭРХПГ повышение плазменных концентраций IL-1 β отмечено только в 20 % случаев [170], существуют данные, что IL-1 β не оказывает непосредственного цитотоксического действия на ацинарные клетки поджелудочной железы [93].

В исследованиях А. Р. Газизовой показано достоверное увеличение (в 7,6 раза) IL-1 β до 156,92 пг/мл у больных с редко рецидивирующим течением ХП, в то время как у больных с часто рецидивирующим течением ХП и у больных ХП с выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ

плазменные уровни IL-1p превысили нормальные значения в 11,3 и 14,2 раза соответственно [8]. Этим данным противоречит исследование G. Spatann и соавт., в котором показано значительное увеличение IL-1p в крови только при обострении ХП, по мере стихания обострения повышенными были только уровни IL-2 и INF-у [225].

По данным ряда последних публикаций, считается, что ведущим механизмом провоспалительного действия является не столько повышение IL-1p в сыворотке крови, сколько дисбаланс между IL-1p и антагонистом рецептора IL-1 (IL-1Ra), конкурирующим с IL-1 за его мембранные рецепторы [21, 38, 75, 140, 170, 168, 198].

IL-1Ra — гликопротеин массой 22 кДа, его синтез индуцируется макрофагами, полиморфно-ядерными лейкоцитами, фибробластами под воздействием IL-1Ra, TNF-ос и других цитокинов. По данным J. J. Powell и соавт., по степени дисбаланса между IL-1p и IL-1Ra можно прогнозировать тяжесть течения ОП [198]. В исследованиях J. Mayer и соавт., определявших уровни IL-1p и IL-1Ra у 51 пациента с острым панкреатитом в течение 7 сут, показано, что данный дисбаланс имел место у больных с тяжелым течением и неблагоприятным исходом панкреатита [168]. При исследовании уровней IL-1p и IL-1Ra у больных ОП на фоне ЭРХПГ было выявлено диагностически значимое повышение только IL-1Ra, в то время как IL-1p вообще не был найден в большом круге кровообращения [170]. Исследования дисбаланса IL-1p и IL-1Ra при ХП единичные и свидетельствуют об аналогичном изменении плазменных концентраций IL-1p и IL-1Ra в фазе ремиссии и обострения ХП [8, 38].

IL-2, признанный одним из основных иммунорегуляторных медиаторов иммунной системы, образуется исключительно Т-хелперами первого типа [34]. Он играет роль ростового фактора, активатора Т- и В-лимфоцитов, натуральных киллеров и поддерживает развитие лимфокин-активированных киллеров. Связываясь с рецептором (IL-2R) на поверхности Т-лимфоцитов, IL-2 вызывает пролиферацию клеток [33]. Исследования продукции IL-2 и IL-2R при панкреатите представлены в единичных работах [168, 200, 225]. Снижение IL-2R при ХП отмечено в исследованиях J. Regoly-Merei и соавт., причем употребление алкоголя, табакокурение и наличие сахарного диабета достоверно не влияло на снижение плазменной концентрации IL-2R [200]. Аналогичные данные получены U. Wereszczynska-Siemiatkowska и соавт., определявших сывороточные уровни IL-2 у больных ОП [244]. Напротив, в экспериментальной модели на крысах отмечено повышение IL-2 и IL-2R при развитии ХП [225].

IL-6 продуцируется моноцитами, фибробластами, эндотелиоцитами, а также макрофагами, лимфоцитами, тучными клетками, эозинофилами после стимуляции. Кроме стимуляции синтеза белков острой фазы клетками печени, IL-6 действует как фактор роста для зрелых В-лимфоцитов и индуцирует из превращение в плазмциты. Участие IL-6, как и других провоспалительных цитокинов, в патогенезе острого и хронического панкреатита определено многими авторами [63, 150, 164, 193, 221, 225], причем одна из основных ролей отводится инициации IL-6 местного воспалительного процесса в ПЖ в системную воспалительную реакцию с развитием интоксикации и, в тяжелых случаях, синдрома полиорганной недостаточности [73, 206]. Относительно более низкие уровни IL-6 в крови пациентов ОП ассоциируются с более благоприятным клиническим течением панкреатита [223].

В исследованиях М. Kaw и соавт. на модели ОП после ЭРХПГ отмечено увеличение плазменных концентраций IL-6 в 1-е сутки до $16,6 \pm 2,06$;

73,0 + 15,6 и 235,5 ± 26,31 пг/мл при различной степени тяжести (от легкой — к тяжелой соответственно). На 2-е сутки авторы отметили прогрессирующее увеличение уровней IL-6 до 18,92 13,28; 100,17 ± 11,56 и 438,2 ± 71,5 пг/мл при легком, среднетяжелом и тяжелом течении панкреатита, причем данные концентрации коррелировали с повышением плазменных концентраций С-реактивного белка, в то время как достоверных изменений панкреатической липазы отмечено не было. На основании полученных данных авторы заключили, что IL-6 является маркером тяжести течения ОП [150]. По другим данным, в 1-е сутки развития ЭРХПГ-индуцированного панкреатита отмечено повышения содержания IL-6 в периферической крови до 81,6 пг/мл [170].

Повышение плазменных концентраций IL-6 в острую фазу повреждения ПЖ отмечено и в эксперименте на крысах [225], и в клинических исследованиях при панкреонекрозе [164], причем последние данные указывают, что чувствительность определения IL-6 при панкреонекрозе составляет 100%, специфичность — 20 %, а прогностическое значение — 55 %. По данным R. Pezzilli и соавт., чувствительность определения IL-6 в 1-е сутки ОП в отношении прогноза течения заболевания составила 87,5 %, специфичность — 83,3 %, точность — 85,0 % [193]. Таким образом, весьма обоснованной выглядит точка зрения, что определение сывороточного уровня IL-6 в первые 24 ч после дебюта панкреатита имеет большое значение для прогноза летальности [5].

Интерлейкин-8 — протеин массой 8 кДа, относится к α-ветви семейства малых цитокинов — хемокинов, известен как фактор хемотаксиса нейтрофилов и нейтрофил-активирующего протеина; продуцируется активированными моноцитами и макрофагами [33]. Существует мнение, что обострение хронического рецидивирующего панкреатита происходит вследствие активации (самоактивации) находящихся в очаге хронического воспаления мононуклеарных фагоцитов с высвобождением IL-8, привлекающего в очаг воспаления нейтрофилы. Данный механизм обострения ХП (цитокиновый) рассматривается авторами как альтернативный механизму интраацинарной активации трипсина из трипсиногена [13]. Ведущая роль IL-8 как хемокина, ответственного за воспалительную инфильтрацию панкреатической паренхимы при ХП, признается и другими авторами [214].

Показатели сывороточного IL-8 различаются в разные периоды течения ХП; наибольшие концентрации отмечены в период обострения (до 151,12 + 15,66 пг/мл), в фазу перехода заболевания в ремиссию отмечено достоверное снижение плазменной концентрации IL-8 до 104,73 ± 1,23 пг/мл. Наименьший уровень IL-8 отмечен у пациентов в период стойкой ремиссии (93,40 ± 1,93 пг/мл) [15]. Аналогичные результаты отмечены и в других работах, причем было доказано, что показатели сывороточного IL-8 у больных ХП в период ремиссии достоверно выше, чем в группе здоровых лиц. В период обострения ХП содержание IL-8 в крови повышается от 3 до 14,3 раза в зависимости от тяжести течения ХП [8]. При определении матричной РНК IL-8 в ткани ПЖ у больных ХП были отмечены достоверно более высокие концентрации ее, чем в ткани неизменной ПЖ [97]. По данным P. Di Sebastiano и соавт. наибольшие концентрации IL-8 в ткани ПЖ при ХП обнаружены периневрально и в клетках атрофированной паренхимы, причем выявлена прямая корреляционная связь ($r = 0,795$) между наличием протоковой метаплазии и уровнем воспалительных изменений в ткани ПЖ, опосредованных IL-8 [97].

Повышение IL-8 отмечено у больных с алкогольной этиологией панкреатита [230], после ЭРХПГ [170], в послеоперационном периоде у паци-

ентов с панкреонекрозом, перенесших резекцию поджелудочной железы [43], причем IL-8 рассматривается не только как маркер тяжести течения панкреатита [43, 63], но и как основной фактор активации системных воспалительных реакций [224]. В целом, при раннем повышении концентрации IL-8 в сыворотке крови с высокой степенью достоверности можно прогнозировать мультиорганную дисфункцию [5].

Интересны данные экспериментальных исследований М. О. Osman и соавт., в которых при введении моноклональных антител к IL-8 отмечалось достоверное снижение экспрессии IL-8 и TNF-а и уменьшение частоты поражения легких при ОП. В то же время, введение моноклональных антител к IL-8 не изменяло частоту развития панкреонекроза и не влияло на концентрацию амилазы, липазы, кальция и глюкозы в крови. Авторами предположена иницирующая роль IL-8 в прогрессировании ОП и развитии его системных осложнений [187].

IL-10 — мощный противовоспалительный цитокин с иммуносупрессивной и противовоспалительной активностью [102], образуется Т-хелперами 2-го типа, активированными моноцитами и тучными клетками, ингибирует синтез цитокинов, является кофактором пролиферации тучных клеток, тимоцитов, кофактором дифференцировки для цитотоксических Т-клеток. IL-10 поддерживает рост В-клеток и участвует в их дифференцировке [33]. Известно, что эндогенный IL-10 контролирует продукцию TNF-а и играет протективную роль в местных и системных проявлениях болезни [239].

Накопленные в настоящее время научные данные предполагают, что противовоспалительные эффекты IL-10, наблюдаемые на клеточном уровне, могут управлять иммунной и воспалительной реакцией, а разработка синтетических аналогов IL-10 весьма перспективна, поскольку данные препараты будут обладать иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [219]. Так, по экспериментальным данным введение 10 000 ЕД IL-10 после индукции ОП способствовало увеличению выживаемости до 45 % случаев, в то время как в группе животных с индуцированным панкреатитом, не получавшей в плане терапии IL-10, смертность составила 100 % [85]. Введение IL-10 крысам при индуцированном панкреатите достоверно уменьшает уровень амилаземии и плазменных концентраций IL-1 и IL-6 [85].

Данные об экспериментальном использовании IL-10 у человека противоречивы. Так, по результатам исследований J. A. Dumot и соавт., введение 8 мкг/кг человеческого рекомбинантного IL-10 перед ЭРХПГ неэффективно в плане профилактики реактивного панкреатита [102]. В то же время существуют данные об эффективности профилактического введения IL-10 за 30 мин перед ЭРХПГ [95].

В исследованиях С. Jin и соавт. было доказано, что именно клетки ПЖ являются источником IL-10, выбрасываемого в ответ на воспаление или некроз ПЖ. Авторами было определено, что транскрипция матричной РНК IL-10 положительно коррелировала с уровнем IL-10 в плазме крови и концентрацией IL-10 в тканях ПЖ [146]. По данным F. G. Brivet и соавт., у больных с тяжелым течением панкреатита отмечено достоверное увеличение плазменных концентраций IL-10 во всех случаях со средними значениями $92,0 \pm 15$ пг/мл, однако достоверно по уровню IL-10 определить неблагоприятный исход было невозможно [75]. В то же время у больных хроническим алкогольным панкреатитом не отмечено существенных изменений IL-10 в плазме крови [230].

По данным M. Oezcuernomez-Porsch и соавт., повышение в крови IL-10

у пациентов, перенесших ЭРХПГ, коррелирует с выраженностью болевого абдоминального синдрома и временем продолжительности ЭРХПГ, что трактуется авторами как защитная иммунная реакция в противовес индукции провоспалительных цитокинов — IL-1, IL-6, TNF-а и др. [183].

Существуют экспериментальные данные о повышении IL-10 после индукции ОП у крыс, причем уровень IL-10 был выше при отечной форме панкреатита, чем при панкреонекрозе [146], что может говорить о неадекватности противовоспалительной иммунной реакции при развитии панкреонекроза. По данным М. О. Simović и соавт., более высокие концентрации IL-10 в крови, чем уровни IL-6 и IL-8 и, соответственно, повышение коэффициентов IL-10/ IL-8 и IL-10/ IL-6, сопровождается лучшими клиническими результатами лечения и благоприятным прогнозом панкреатита [223]. По экспериментальным данным J. L. VanLaethem и соавт., системная экспрессия IL-10 коррелирует с тяжестью ОП, а нейтрализация эндогенного IL-10 существенно повышает тяжесть течения ОП [238].

Нами найдены лишь единичные работы об участии в поражении ПЖ IL-4 [47, 52, 184, 200], IL-11 [82, 220], IL-18 [253], IL-22 [56]; очевидно, работы, посвященные этой проблеме, следует ожидать в будущем.

Фактор некроза опухоли альфа (TNF-а) — протеин с молекулярной массой 17кДа, активный в виде тримера. Известен также под названием кахектина, макрофагального цитотоксина; продуцируется активированными моноцитами/макрофагами, нейтрофилами, Т-клетками, NK-клетками, фибробластами. Связываясь с рецептором (TNFR1), фактор некроза опухоли способен запустить программу клеточной гибели. TNF-а вызывает повреждение эндотелия со снижением антикоагулянтной активности и увеличением тромбогенного потенциала; усиливает синтез белков острой фазы и подавляет активность цитохрома P-450 в печени, усиливает активность макрофагов и синтез ими IL-1 и IL-6. Также TNF-а способен индуцировать лихорадку как прямо (путем стимуляции синтеза простагландина E₂ эндотелиоцитами сосудов гипоталамуса), так и косвенно (через индукцию высвобождения IL-1) [33].

Отмечено достоверное увеличение TNF-а в крови больных с рецидивирующим течением ХП, причем более высокие значения отмечены у больных с алкогольным генезом заболевания [47]. Существуют данные о достоверном различии плазменных уровней TNF-а у больных ХП различной этиологии. Так, по данным Н. В. Ширинской и соавт. [52], в 1-е сутки обострения ХП уровень TNF-а у больных алкогольным и билиарным ХП составил $376,44 \pm 91,43$ и $27,72 \pm 6,06$ пг/мл соответственно. На фоне стандартной терапии, к 5-м суткам от начала обострения авторы отметили снижение уровня TNF-а в группе больных алкогольным панкреатитом и повышение — у больных билиарным ХП ($18,05 \pm 5,96$ и $271,57 \pm 42,21$ пг/мл соответственно). На основании собственных данных авторы сделали вывод о возможности дифференциальной диагностики различных этиологических форм ХП с помощью исследования плазменных концентраций TNF-а. Существуют данные, о повышении уровня TNF-а не только в период обострения, но и в фазу ремиссии, что свидетельствует о продолжении воспалительного процесса в ПЖ. Это имеет принципиальное значение для диагностики и оценки тяжести течения заболевания, а также отработки тактики поддерживающей терапии больных в межрецидивный период и профилактики последующего обострения ХП [8].

Трансформирующий фактор роста (TGF-Р) представляет собой семейство цитокинов, включающее 5 изоформ, кодируемых различными гена-

ми. Функционально активной формой является гомодимер (25 кДа), состоящий из двух полипептидов с молекулярной массой 12,5 кДа. В преформированном виде фактор хранится в тромбоцитах, к синтезу TGF-р также способны макрофаги, лимфоциты, фибробласты. В высоких концентрациях TGF-р стимулирует пролиферацию фибробластов, хондроцитов. TGF-р снижает секрецию протеаз, таких как коллагеназа, активатор плазминогена, катепсин L, стромолизин, и стимулирует синтез коллагена, протеогликанов, гликозаминогликанов, фибронектина, тромбоспондина [33].

Существуют данные, основанные на исследовании концентраций цитокинов в панкреатическом соке у больных ХП, доказывающие наличие больших концентраций TGF-р в панкреатическом соке, в то время как IL-10, IL-6 и TNF-а были увеличены в меньшей степени. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что TGF-р играет большую роль в прогрессировании ХП за счет усиления местной воспалительной реакции, стимуляции фибробластов и секреции коллагена, тем самым приводя к фиброзу ПЖ. Данный факт свидетельствует о перспективности поиска медикаментов с ингибирующей способностью на TGF-р, с помощью которых можно добиться уменьшения прогрессирования фиброза ПЖ при ХП [151]. Кроме того, важнейшее значение TGF-р в патогенезе панкреатита реализуется посредством его способности индуцировать апоптоз [19], о чем мы сообщим ниже.

При формировании экспериментального ХП у крыс отмечены пиковые значения TGF-р через 12 нед от начала обострения, сопровождающиеся морфологическими изменениями в ПЖ (развитие фиброза), с максимально выраженным фибротическим процессом к 16-й неделе от начала обострения. Эти факты свидетельствуют о значении TGF-р в потенцировании фиброгенеза в ПЖ у больных ХП [229]. Существуют данные, что в стимуляции фибробластов и прогрессирующем фиброзе ПЖ играет роль не только TGF-р, но и тромбоцитарные факторы роста, таким образом фибробласты и тромбоциты оказывают содружественную роль в развитии фиброза ПЖ [163]. Существует мнение, что высокие концентрации TGF-р при ХП не только выступают как определяющие развитие фиброза, но и являются маркером инкреторной недостаточности ПЖ [206]. При исследовании резецированных тканей ПЖ после оперативных вмешательств по поводу ХП было установлено увеличение экспрессии рецепторов к TGF-р в 5—38 раз, увеличение содержания КОЛЛа-гена I типа в 24 раза по сравнению с неизменной тканью ПЖ. При этом данные изменения определялись чаще в протоковых клетках и участках метаплазии, участках атрофии ацинусов [96]. Недавно стало известно, что эпителиальные клетки ПЖ способствуют усилению синтеза TGF-Р в ходе регенерации по аутокринному механизму. Кроме того, TGF-р в процессе регенерации регулирует экспрессию своих собственных рецепторов [169].

Несмотря на постоянный рост интереса к изучению роли различных цитокинов в патогенезе заболеваний ПЖ, работ, посвященных их участию в развитии ХП, не так уж и много. Отчасти это связано с тем, что индуцированный ОП в эксперименте на животных или, например, реактивный панкреатит после проведения ЭРХПГ в клинических условиях являются возможными, но тяжело стандартизируемыми моделями для изучения патологических процессов в ПЖ. С другой стороны, высокая летальность при ОП и панкреонекрозе определяет необходимость дальнейшего поиска неизученных механизмов патогенеза ХП с разработкой новых методов ле-

чения. В сложившейся ситуации процесс изучения цитокинового статуса при ХП оказывается весьма перспективным [21].

Следует отметить, что в настоящее время большинство научных работ по изучению профиля цитокинов при остром и хроническом панкреатите носят экспериментальный характер, что не всегда находит реальное подтверждение в клинической практике. Остаются недостаточно изученными тонкие иммунологические механизмы цитокиновых взаимодействий в развитии воспалительных изменений ПЖ; не до конца ясна взаимосвязь между локальными и системными концентрациями интерлейкинов, уровнем воспалительных изменений в ПЖ и нарушением ее функции. Одним из важнейших механизмов патогенеза воспаления ПЖ является дисбаланс между провоспалительными и регуляторными цитокинами. С учетом того, что дальнейшее изучение пока еще не известных механизмов действия цитокинов имеет большое значение для разработки новых методов лечения больных панкреатитом, на кафедре пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ были проведены исследования, посвященные обмену цитокинов у больных ХП [38].

Было определено, что в период обострения ХП происходит значительное увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов (IL-1 α , IL-8, TNF- α), превышающее контрольные показатели в 10,3; 10,2 и 8,2 раза соответственно и уровень экспрессии противовоспалительных цитокинов (IL-1Ra, IL-10, TGF- β); а имеющийся дисбаланс между про- и противовоспалительными цитокинами играет значительную роль в манифестации обострения ХП. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем экспрессии провоспалительных цитокинов и выраженностью болевого абдоминального синдрома [38].

У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ отмечена более низкая экспрессия IL-8 и TNF- α и более высокая экспрессия TGF- β , чем у больных с сохранной внешнесекреторной функцией ПЖ. Выявлены прямые корреляционные связи между уровнем активности фекальной эластазы и средними значениями IL-8 и TNF- α , а также обратная корреляционная связь между уровнем активности фекальной эластазы и средними значениями TGF- β . Экспрессия IL-1 α , IL-1Ra и IL-10 не имела значительных дифференциальных различий у больных ХП с различной степенью нарушения внешнесекреторной функции ПЖ [38].

Экспрессия IL-1 α , IL-1Ra, IL-8, IL-10, TNF- α на фоне комплексной терапии обострения ХП достоверно снизилась с тенденцией к минимизации исходного дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами. Экспрессия TGF- β у больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью достоверно снизилась, в то время как в остальных группах имела также тенденцию к увеличению [38].

В течение 6 мес после купирования обострения у больных ХП, не получающих адекватной терапии в периоде ремиссии, было отмечено рецидивирование болевого абдоминального и диспептического синдромов у 26,3—80 % и 21,4—100 % больных соответственно, достоверное увеличение лабораторных маркеров холестаза, цитолиза и панкреатической ферментемии на фоне прогрессирующих нарушений трофологического статуса, потребовавшее стационарного лечения в 15,8—40,0 % случаев. Данные изменения сопровождались значительным и достоверным увеличением экспрессии всех анализируемых цитокинов с выраженным дисбалансом в сторону провоспалительного звена «цитокиновой сети».

У больных ХП, получавших в течение 6 мес после купирования обострения заместительную полиферментную терапию Креоном, дозированной

в зависимости от степени внешнесекреторной недостаточности, отмечена достоверно меньшая частота болевого абдоминального и диспепсического синдромов, изменений лабораторных маркеров холестаза, цитолиза и панкреатической ферментемии, нормализация нутритивного статуса. На фоне монотерапии Креоном отмечено значительное и достоверное уменьшение экспрессии всех анализируемых цитокинов с достижением большинством из них уровня контрольных значений [38].

При продолжении исследования обмена цитокинов у больных хроническим билиарнозависимым панкреатитом, проводившегося по аналогичному дизайну в течение 6 мес, получены сопоставимые результаты [26].

3.2.5. *Апоптоз*

Существенное значение в патогенезе панкреатита имеет процесс апоптоза ацинарных клеток, дополняющий патогенетическую цепь и ускоряющий процессы фиброгенеза в ПЖ [235].

Апоптоз — это генетически запрограммированная гибель клеток в живом организме, отличающаяся спецификой морфологических проявлений и молекулярно-генетическими перестройками [19].

Биологическая роль апоптоза огромна. Она заключается в установлении динамического равновесия между процессами пролиферации и гибели клеток, что обеспечивает стабильное состояние тканей организма, поддержание постоянства численности клеточных пулов, удаление старых и мутировавших клеток, а также клеток с измененными антигенными свойствами, в том числе и аутореактивных лимфоцитов [6, 19]. Другими словами, апоптоз отчасти является своеобразной охранительной реакцией организма. Он вызывается различными повреждающими факторами — вирусными, токсическими (в том числе липополисахаридом грамотрицательных бактерий), лекарственными, нарушениями кровоснабжения и т. д. Эффектами апоптоза могут быть оксидативный стресс, активация протеаз, дисрегуляция обмена кальция. При чрезмерном усилении апоптоза (при ОП в этом большое значение придать вышеупомянутому бактериальному липополисахариду) развивается некроз, т. е. усиливается аутолиз ПЖ. При угнетении апоптоза генетически поврежденным клеткам предоставляется возможность пролиферации, что ведет к гиперплазии, а затем к опухолевой трансформации клеток. Апоптоз как общепатологический процесс регулируется геном p53, а ингибируется генами bcl2, c-fos, c-myc. При длительном воспалении, особенно вирусном, могут происходить мутации этих генов; p53 начинает ингибировать апоптоз, а bcl2 усиливает свое влияние через эпидермальный, тромбоцитарный, а- и р-трансформирующие факторы роста. В результате извращается регенерация, усиленно пролиферируют генетически измененные клетки, удлиняется продолжительность жизни клеток вообще и увеличивается вероятность возникновения в них изменений, нарушается клеточная дифференцировка. Все это в конечном итоге способствует преднеопластической, а затем и неопластической пролиферации [9, 78].

Нельзя не привести результаты исследований М. Kornmann и соавт., в которых в клетках протоков и островков ПЖ на фоне нарушений апоптоза была выявлена высокая экспрессия циклина D1, коррелирующая с тяжестью течения ХП. Данный факт, по мнению авторов, свидетельствует о наличии гиперпролиферативных процессов в ПЖ при ХП [155].

3.2.6. *Патогенез внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы*

Практически при всех этиологических формах панкреатита со временем развивается синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ, который обусловлен уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы рипсгеас в результате ее атрофии и фиброза, либо нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку в силу блока выводных протоков ПЖ конкрементом, опухолью, густым и вязким секретом [27].

Важное значение имеет развитие дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. В результате этого уменьшается число S-клеток, вырабатывающих секретин, а также I-клеток, секретирующих холецистокинин; уменьшается и их функциональная активность. Дефицит эндогенного секретина вызывает нарушения целого ряда функций органов пищеварения: повышается давление в двенадцатиперстной кишке и в панкреатических протоках, отмечается спазм сфинктера Одди, снижается объем панкреатического сока и бикарбонатов. В результате дефицита эндогенного секретина уменьшается секреция жидкой части панкреатического сока, что приводит к его сгущению и повышению в нем концентрации белка. Повышение концентрации белка увеличивает вязкость и снижает скорость оттока панкреатического секрета. Отток секрета затрудняется и в результате спазма сфинктера Одди [12, 41].

Интересен тот факт, что не у всех больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ нарушено кишечное всасывание. Так, у больных хроническим алкогольным панкреатитом мальабсорбция развивается иногда на протяжении 10—20 лет, а стеаторея может появиться раньше азотореи. Существует несколько возможных объяснений этим наблюдениям. Известно, что всасывание в кишечнике нарушается при снижении секреции трипсина и липазы до уровня ниже 10 % от нормы [98, 104, 143, 156]. По данным E. P. DiMagno [10] при уровне липазы, составляющем более 5 % от нормального, стеаторея отсутствует. Таким образом, для того, чтобы нарушилось всасывание в кишке, выброс ферментов должен уменьшиться на 90—95 %. При ХП с увеличением длительности заболевания выброс ферментов все более уменьшается, причем дефицит липазы оказывается выражен в большей степени и развивается раньше, чем дефицит трипсина. Все это свидетельствует о том, что ПЖ обладает огромной резервной возможностью секреции ферментов, и последняя должна значительно уменьшиться, прежде чем нарушится кишечное всасывание.

Рассматривая патофизиологию мальабсорбции при ХП, обычно недооценивают уменьшение секреции бикарбонатов, которые необходимы для защиты липазы от инактивации соляной кислотой в верхних отделах тонкой кишки. На поздней стадии ХП, когда способность секретировать липазу снижается до угрожающего уровня, уменьшается и секреция бикарбонатов, так что величина pH в просвете двенадцатиперстной кишки нередко оказывается ниже 4,0, особенно в конце пищеварительного периода [99]. При этом липаза, количество которой и так находится на грани минимально необходимого уровня, инактивируется, что еще более усугубляет недостаточное переваривание жира [236]. Трипсин более устойчив к снижению величины pH; низкие значения pH в двенадцатиперстной кишке влияют на его активность в меньшей степени, чем на активность липазы. Следует также отметить, что у больных ХП, даже при снижении секреции соляной кислоты, величина pH в просвете желудка в течение 1 ч после еды, как правило, всегда ниже 4,0 [99].

Приведенные данные объясняют особенности лечения нарушенного кишечного всасывания у больных ХП. После приема ферментов *per os* более активный трипсин значительно лучше противостоит неблагоприятному действию низких значений pH в желудке и двенадцатиперстной кишке. Именно поэтому любой препарат панкреатических ферментов, если его принять в достаточном количестве (более 10 % от максимального количества, секретируемого за 4 ч пищеварительного периода), устранит азоторею, но не стеаторею. При таких условиях стеаторея всегда уменьшится, но не исчезнет, если только у больного нет сопутствующей ахлоргидрии [10].

Однако при добавлении к заместительной ферментной терапии анти-секреторных средств с целью уменьшения желудочной секреции и повышения pH в двенадцатиперстной кишке, концентрация липазы в двенадцатиперстной кишке повышается, и у 40 % больных стеаторея исчезает полностью [199].

Другим следствием снижения величины pH в просвете двенадцатиперстной кишки является осаждение солей желчных кислот. У взрослых больных с хронической экзокринной недостаточностью ПЖ при отсутствии лечения снижена концентрация желчных кислот и липидов в мицеллярной фазе в связи с индуцированной преципитацией желчных кислот низкими значениями pH. Это нарушение усугубляет недостаточное переваривание жира и корректируется панкреатином.

В последние годы большое внимание привлекает еще один возможный патофизиологический механизм — обратное торможение экзокринной панкреатической секреции ферментами в просвете кишечника. У экспериментальных животных этот механизм, безусловно, существует, но данные о его существовании у человека противоречивы. Имеются доказательства, что при интрадуоденальном введении трипсина в количестве, значительно превышающем физиологические показатели, отмечается уменьшение его секреции. Кроме того, у небольшого числа больных с предполагаемым ХП легкой степени тяжести прием внутрь панкреатических ферментов в дозе, примерно в 500 раз меньшей, чем та, которая тормозит секрецию фермента, оказывал болеутоляющее действие [10]. В контролируемом исследовании G. Isakson и I. Ihse [145] также отметили уменьшение боли при ХП после приема ферментов внутрь; боли уменьшались и при тяжелом ХП, сопровождавшемся сахарным диабетом и стеатореей.

В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют, что обратное торможение секреции ферментов ПЖ у человека не является ведущим физиологическим механизмом регуляции панкреатической секреции, а включается лишь при ее уменьшении в условиях хронического дефицита ферментов в просвете кишечника.

3.2.7. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы

При ХП страдает не только экзокринная часть поджелудочной железы, но и островки Лангерганса, вырабатывающие инсулин и глюкагон. Это обуславливает нарушение углеводного обмена различной степени выраженности. Развитию нарушений углеводного обмена может способствовать не только абсолютная инсулиновая недостаточность, обусловленная воспалительным поражением и склеротическим замещением инкреторного аппарата, но и конституционально обусловленная тканевая инсулинорезистентность (предрасполагающая к возникновению сахарного диабета второго

типа), которая встречается в популяции в 10—12 % случаев. Кроме того, тканевая инсулинорезистентность может увеличиваться при сопутствующем ожирении [40]. Возможными механизмами эндокринной недостаточности при ХП могут быть не только фиброзирование и атрофические процессы в паренхиме ПЖ, но и паракринные эффекты гормонов и активных пептидов, влияние половых гормонов, гормонов гипоталамуса и гипофиза, щитовидной и паращитовидной желез, надпочечников [9, 113], однако к настоящему моменту эти механизмы окончательно не расшифрованы.

При возникновении нарушений углеводного обмена у больных ХП обычно сочетаются два патогенетических фактора — абсолютная инсулиновая недостаточность, обусловленная деструкцией островков Лангерганса в результате воспаления, и конституциональная или связанная с ожирением тканевая инсулинорезистентность.

Панкреатогенный диабет не следует ассоциировать с диабетом первого типа, при котором более 90 % (3-клеток) подвергаются деструкции в результате аутоиммунного процесса. Как правило, при ХП степень поражения инкреторного аппарата ПЖ менее выражена и сохраняется остаточная продукция инсулина. Это обуславливает относительно редкое возникновение кетоацидотических и гиперосмолярных состояний и редкое прогрессирование микроангиопатии с развитием ретинопатии и нефропатии [40].

Завершая анализ основных теорий патогенеза хронического панкреатита, следует отметить, что несмотря на множество проведенных научных исследований, посвященных изучению механизмов развития панкреатита, многие элементы сложной системы патогенеза ХП остаются непонятными, а имеющиеся научные данные — весьма противоречивыми.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко С. Ф., Курыгин А. А., Рухляда Н. В., Смирнов А. Д. Хронический панкреатит: Руководство для врачей. — СПб.: Питер, 2000. — 416 с.
2. Бебуришвили А. Г., Пугачева Л. Л. Иммунологические нарушения и их коррекция при остром панкреатите и гнойном перитоните // Хирургия, — 1992. — № 7—8. — С.114—118.
3. Безруков В. Г. Аутоиммунные реакции при хроническом панкреатите // Хронический панкреатит: этиология, патогенез, клиника, иммунологическая диагностика, лечение. — Омск, 1995. — С.34—35.
4. Безруков В. Г. Клинико-патогенетическая характеристика хронического панкреатита // Хронический панкреатит: этиология, патогенез, клиника, иммунологическая диагностика, лечение, — Омск, 1995. — С.27—28.
5. Буеверов А. О. Медиаторы воспаления и поражение поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 4. — С.15—18.
6. Буеверов А. О. Апоптоз — баланс между жизнью и смертью // Мат. симпозиума «Апоптоз и эссенциальные фосфолипиды» в рамках 8-й Рос. Гастроэнтерол. недели, -М., 2002. -С.4-7.
7. Вельбри С. К. Иммунологическая диагностика заболеваний поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1985. — 136 с.
8. Газизова А. Р. Хронический панкреатит (Клинико-биохимическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук, —Уфа, 2001, —22 с.
9. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. - 416 с.
10. ДиМагно Е. П. Межпищеварительная и стимулированная экзокринная панкреатическая секреция у человека в физиологических условиях и при патологии и последствия ее нарушений // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Под ред. Дж. М. Полак, С. Р. Блума, Н. А. Райта, А. Г. Батлера: Пер. с'англ. —М.: Медицина, 1989, -С. 302—321.
11. Дмитриев А. Н. Метаболический синдром и поджелудочная железа. Состояние кро-

- воображения в поджелудочной железе при метаболическом синдроме у пациентов с различными типами гиперлипидемий // Эксп. и клин. гастроэнтерол.— 2003.— № 3.— С. 39-42.
12. Евтихов Р. М., Журавлев В. А., Шулуто А. М. и др. Механическая желтуха. Хронический панкреатит.— Иваново, 1999.— 256 с.
 13. Жуков Н. А., Жукова Е. Н., Афанасьева С. Н. Клинические формы хронического рецидивирующего панкреатита и их патогенетические особенности // Акт. проблемы терапии на рубеже веков: Сб. научн. тр.— Омск, 2001.— С. 54—58.
 14. Жукова Е. Н. Роль депрессии биоантиоксидантов и дефицита ингибитора протеаз ?-антитрипсина в механизме активации свободнорадикального окисления и протеолиза при хроническом панкреатите // Тер. арх.— 2000.— № 2.— С. 29—31.
 15. Жукова Е. Н. Содержание фибронектина и интерлейкина-8 в крови больных хроническим рецидивирующим панкреатитом — показатель активности мононуклеарных фагоцитов в различные фазы течения заболевания // Актуальные проблемы терапии на рубеже веков: Сб. науч. тр.— Омск, 2001.— Р. 58—59.
 16. Заривчацкий М. Ф., Блинов С. А. Острый панкреатит.— Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА МЗ РФ», 2002.— 103 с.
 17. Зубков О. Б., Кошель Ю. Н., Гречко Б. В. и др. Роль изменения секреции бикарбонатов в развитии кальциноза при хроническом панкреатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 5 (Прил. № 17).— С. 71.
 18. Ивашкин В. Т. Современные проблемы клинической панкреатологии // Вестник РАМН.— 1993.— № 4.— С. 29—34.
 19. Коган Е. А. Морфологические аспекты апоптоза // Мат. симпозиума «Апоптоз и эссенциальные фосфолипиды» в рамках 8-й Рос. Гастроэнтерол. недели.— М., 2002 — С. 8-11.
 20. Кузин М. И., Данилов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит.— М • Медицина, 1985.— 368 с.
 21. Кучерявый Ю. А. Значение цитокиновой сети в развитии типовых патологических процессов и нарушения обмена цитокинов при заболеваниях поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.— 2003.— Т 11 — С. 398-414.
 22. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит // Нов. мед. журн.— 1997.— № 2.— С. 7—
 23. Линецкий Ю. В., Губергриц Н. Б., Губергриц Е. А. и др. Иммунологические механизмы в развитии хронического панкреатита // Сов. мед.— 1991.— № 10.— С. 33—36.
 24. Логинов А. С., Царегородцева Т. М., Зотина М. М. Иммунная система и болезни органов пищеварения.— М.: Медицина, 1986.— 256 с.
 25. Маев И. В., Казюлин А. Н., Дичева Д. Т., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит: Учебное пособие.— М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.— 80 с.
 26. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Дозозависимая терапия полиферментными препаратами ми в энтеросолубильной оболочке при хроническом билиарнозависимом панкреатите // Врач.— 2003.— № 12.— С. 35-38.
 27. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Врачебная газета.— 2003.— № П.— С. 19—21.
 28. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Казюлин А. В., Пирогова А. И. Интерлейкины в патогенезе острого и хронического воспаления поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.— 2003.— Т. 9.— С. 168—183.
 29. Мараховский Ю. Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе. Современная классификация. Успехи в диагностике и лечении // РМЖ.— 1996.— № 3.— С. 156—160.
 30. Маянский Д. Н. Хроническое воспаление.— М.: Медицина, 1991.— 272с.
 31. Мидленко В. И. Клинико-патогенетическое значение иммунологических сдвигов у больных острым панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— Барнаул, 1984.— 20с.
 32. Минько А. Б., Пручанский В. С., Корытова Л. И. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы.— СПб: Гиппократ, 2001.— 134 с.
 33. Митрейкин В. Ф., Калинина И. М., Фабричников С. В., Фабричникова Н. И. Цитокины и их роль в развитии типовых патологических процессов: Пособие для врачей.— СПб, 2000.
 34. Насонов Е. Л. Нарушения иммунитета при аутоиммунных заболеваниях // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 4 (Прил. 7).— С. 43—47.
 35. Нилова Т. В., Кондрашова З. Д., Банифатов П. В. Влияние аprotонина на свертыв-

- вающую активность крови у больных хроническим панкреатитом // Рос. гастроэнтерол. журн.-2001.-№ 2.-С.139.
36. *Лилова Т. В., Кондашова З. Д.* Оксидазная активность церулоплазмينا и состояние гемокоагуляции у больных хроническим панкреатитом // Эксп. клин, гастроэнтерол.— 2003.— № 4.- С.51—53.
 37. *Оноприев В. И., Кокуева О. В., Софита Д. И. и др.* Значение определения показателей перекисного окисления липидов в прогнозировании возникновения рефлюкс-эзофагита при хроническом панкреатите // Рос. гастроэнтерол. журн.— 2001.— № 2.-С. 139.
 38. *Пирогова А. И.* Обмен цитокинов у больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2003.— 25 с.
 39. *Понкина О. Н.* Роль изменений протокового эпителия в морфогенезе хронического калькулезного панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 5.— Прил. № 21. (Мат. IX Рос. гастроэнтерологической недели 20—23 октября 2003 г., Москва).—С. 78.
 40. *Раков А. Д., Захаров А. Н., Жуков С. А., Чугунова Л. Г.* Нарушение инкреторной функции поджелудочной железы при хронических панкреатитах // Хронический панкреатит: Материалы научной конференции,—М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2000.—С.18—19.
 41. *Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю.* Возвращаясь к проблеме хронического панкреатита // Клин, мед.-2001.—№ 10.-С.54-59.
 42. *Скуя Н. А.* Заболевания поджелудочной железы.— М.: Медицина, 1986.— 240 с.
 43. *Тарасенко В. С., Кубышкин И. А., Смолягин А. И. и др.* Характеристики иммунологических нарушений у пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Хирургия.—2001.—№ 4.—С.31—34.
 44. *Тарасов В. А., Куценко С. А.* О феномене «агрессивности» желчи // Сб. материалов научной конференции.—Л.: ВмедА, 1987.—С.23—24.
 45. *Трухан Д. И., Балуда М. В.* Иммуногенетические исследования при хроническом панкреатите // Актуальные вопросы практической медицины. Сборник научных работ, посвященный 70-летию академика РАМН, д.м.н., профессора, ректора МГМСУ Е. И. Соколова. Спасо-Перовский госпиталь мира и милосердия.— М : Грантъ, 1999.— С.92-94.
 46. *Трухан Д. И., Петренко Т. М.* Состояние системы комплемента при хроническом панкреатите // Клинико-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Мат. Третьей Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции / Под ред. проф. В. В. Цуканова — Красноярск, 2003.— С.182-183.
 47. *Фаизова Л. П., Никуличева В. И., Трубицына С. Т. и др.* Цитокиновый профиль больных с различными этиологическими вариантами хронического рецидивирующего панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.—2002.—№ 5 (Прил. 17).—С.77.
 48. *Фаустов Л. А., Коротько Г. Ф., Сычева Н. Д., Попова Е. В.* Сосудистый компонент в патогенезе хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.—2002.—№ 5 (Прил. № 17).—С. 77.
 49. *Хазанов А. И., Васильев А. П., Спесивцева В. Н. и др.* Хронический панкреатит, его течение и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 4.- С.24-30.
 50. *Хендерсон Д. М.* Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ.— М. —СПб.: Бином-Невский Диалект, 1997.—С. 197-224.
 51. *Шалимов А. А., Трубник В. В., Горовиц Дж. и др.* Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения.— Ки?в: Здоров'я, 2000.— 255 с.
 52. *Ширинская Н. В., Жуков Н. А., Долгих Т. И.* Динамика экспрессии цитокинов у больных хроническим панкреатитом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.—2002.—№ 5 (Прил. 17).-С78.
 53. *Эрдыниева Л. С.* Реология крови, микроциркуляция и перекисное окисление липидов при хроническом панкреатите и пути медикаментозной коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук— М., 1985,— 24 с.
 54. *Addadi L., Weiner S.* Interaction between acidic proteins and crystals: stereochemical requirements in biomineralization // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1985.—Vol.82.—P.4110—4114.
 55. *Adler G., Schmid R. M.* Chronic pancreatitis: still puzzling? // Gastroenterology. —1997.— Vol.112.-P.1762-1765.

56. Aggarwal S., Xie M. H., Maruoka M. et al. Acinar cells of the pancreas are a target of interleukin-22 // J. Interferon Cytokine Res.-2001.-Vol. 21 (12).-P.1047—1053.
57. Allan J., White T. T. An alternate mechanism for the formation of protein plugs in chronic calcifying pancreatitis // Digestion.— 1974.— Vol.11.— P.428—431.
58. Ammann R. W., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis; longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients // Gastroenterology.- 1984.-Vol.86.- P.820-828.
59. Antol I., Kavei M., Szabo G. et.al. Immunological investigations in acute and chronic human pancreatitis // Digestion.- 1980.-Vol. 20(2).- P.100—105.
60. Baeza N., Sanchez D., Vialettes B., Figarella C Specific reg II gene overexpression in the non-obese diabetic mouse pancreas during active diabetogenesis // FEBS Lett.— 1997.— Vol.416.— P.364—368.
61. Berberat P. O., Friess H., Buchler M. W. Chronic pancreatitis — new pathophysiological concepts // Swiss. Surg.— 2000.- Vol. 6 (5).- P 227—230.
62. Bernard J. P., Adrich Z., Montalto G. et al. Inhibition of nucleation and crystal growth of calcium carbonate by human lithostathine // Gastroenterology.—1992.—Vol.103.— P.1277—1284.
63. Berney T., Gasche Y., Robert J. et al. Serum profiles of interleukin 6, interleukin 8, and interleukin 10 in patients with severe and mild acute pancreatitis // Pancreas.— 1999.— Vol.18(4).— P.371 —377.
64. Bertrand J. A., Pignol D., Bernard J. P. et al. Crystal structure of human lithostathine, the pancreatic inhibitor of stone formation // EMBO J.- 1996.- Vol.15.- P.2678-2684.
65. Bimmler D., Frick T. W., Scheele G. A. High-level secretion of native rat pancreatic lithostathine in a baculovirus expression system // Pancreas.— 1995.—Vol.11.—P.63—76.
66. Bimmler D., Graf R., Frick T. W. et al. Baculovirus expressed rat lithostathine is a calcium carbonate crystal inhibitor; its N-terminal undcapeptide displays no crystal inhibitor activity // Pancreas.— 1995.-Vol. 11.- P.421.
67. Bimmler D., Graf R., Scheele G. A., Frick T. W. Pancreatic stone protein (lithostathine), a physiologically relevant pancreatic calcium carbonate crystal inhibitor? // J. Biol. Chem.— 1997.-Vol.272.- P.3073-3082.
68. Bockus Gastroenterology.— 5th ed.— Philadelphia etc.: W. B. Saunders Co, 1995.— Vol.4.-P.2815-3001.
69. Bonham M. J., Abu-Zidan F. M., Simovic M. O. et al. Early ascorbic acid depletion is related to the severity of acute pancreatitis // Br. J. Surg.—1999.—Vol.86 (10).—P.1296—1301.
70. Bradley E. L. Acute pancreatitis: principles and practice.— N. Y.: Raven Press 1993.— P.78.
71. Brady M., Christmas S., Sutton R. et al. Cytokines and acute pancreatitis // Ballieres. Best. Pract. Clin. Gastroenterol.— 1999.—Vol.13.- P.265-289.
72. Braganza J. M. Evolution of pancreatitis,— In: Braganza J. M., ed. The pathogenesis of pancreatitis.— Manchester: Manchester University Press, 1991.— P.19—33.
73. Bratia M., Brady M., Schokuhi S. et al. Inflammatory mediators in acute pancreatitis // J. Pathol.— 2000.— Vol.190 (2).- P.117-125.
74. Bratia M., Neoptolemos J. P., Slavin J. Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis // Curr. Opin. Investig. Drugs.— 2001.— Vol. 2 (4).— P. 496—501.
75. Brivet F. G., Emilie D., Galanaud P. Pro- and anti-inflammatory cytokines during acute severe pancreatitis: an early and sustained response, although unpredictable of death. Parisian Study Group on Acute Pancreatitis // Crit. Care Med.- 1999.-Vol. 27 (4).—P. 749—755.
76. Brorson M., Hougaard D. M., Nielsen J. H. et al. Expression of SMAD signal transduction molecules in the pancreas // Histochem. Cell. Biol.— 2001.—Vol. 116 (3).— P. 263—267.
77. Buchardt-Hansen H. J., Engell H. S., Ring-Larsen H. et al. Splanchnic blood flow in patients with abdominal angina before and after arterial reconstruction // J. Surg.— 1977.— Vol. 186 (2).-P. 216-220.
78. Buchler M. W., Malferstheiner P. Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy.— Berlin—Vienna: Blackwell Wissen-Schafts-Verlag, 1999.— 548 p.
79. Cavallini G. Is chronic pancreatitis a primary disease of the pancreatic ducts? A new pathogenetic hypothesis // Ital. J. Gastroenterol.— 1993.— Vol.25.— P.400—407.
80. Cavallini G., Bovo P., Bianchini E. et al. Lithostathine messenger RNA expression in different types of chronic pancreatitis // Mol. Cell. Biochem.— 1998.—Vol.185.— P.147—152.
81. Cavallini G., Frulloni L., Pederzoli P. et al. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy // Scand. J. Gastroenterol.- 1998.—Vol.33.— P.880—889.

82. Chen C. C., Wang S. S., Lu R. H. et al. Serum interleukin 10 and interleukin 11 in patients with acute pancreatitis // Gut.- 1999.-Vol. 45 (6).- P.895-899.
83. Chiari H. bbewr selbstverdauung des menschlichen pancreas // Z. Heilkunde,— 1896.— Bd.17.-S.69-95.
84. Comfort M. IV., Gaubill E. E., Baggenstos A. M. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract // Gastroenterology.— 1946.—Vol.6.— P. 239.
85. Cook J. W., Karakozis S., Kim D. et al. IL-10 attenuates promflammatory cytokine production and improves survival in lethal pancreatitis // Am. Surg.—2001.—Vol. 67 (3).— P.237-241.
86. Coskun T., Bozoklu S., Ozenc A., Ozdemir A. Effect of hydrogen peroxide on permeability of the main pancreatic duct and morphology of the pancreas // Amer. J. Surg.— **1998.**— Vol. 176 (1).— **P.53—58.**
87. Dagorn J. C Lithostathine.— In: Go V. L. W., DiMagno E. P., Gardner J. D., Lebenthal E., Reber H. A., Scheele G. A. eds. The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease.— 2nd ed.— New-York: Raven Press, Ltd, 1993.— P.253-263.
88. De Cam A., Lohse J., Sarles H. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1979.— Vol.87.— P.1176—1182.
89. De Reggi M., Capon C., Gharib B. et al. The glycan moiety of human pancreatic lithostathine. Structure characterization and possible pathophysiological implications // Eur. J. Biochem.— 1995.—Vol.230.- P.503—510.
90. De Reggi M., Gharib B., Patard L., Sloven V. Lithostathine, the presumed pancreatic stone inhibitor, does not interact specifically with calcium carbonate crystals // J. Biol. Chem.— 1998.- Vol.273.- P.4967-4971.
91. Demols A., Le Moine O., Desalle F. et al. CD4(+)T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice // Gastroenterol.—2000.—Vol.118.— P.582—590.
92. Demols A., Deviere J. New frontiers in the pharmacological prevention of post-ERCP pancreatitis: The Cytokines // JOP. J. Pancreas (Online).— 2003.—Vol. 4 (1).— P 49—57.
93. Denham W., Yang J., Fink G. et al. TNF but not IL-1 decreases pancreatic acinar cell survival without affecting exocrine function: a study in the perfused human pancreas // J. Surg. Res.— 1998.—Vol. 74 (1).—P.3-7.
94. Denham W., Norman J. The proteinal role of therapeutic cytokine manipulation in acute pancreatitis // Surg. Clin. North. Am.— 1999.—Vol. 79 (4).— P.767—781.
95. Deviere J., Le Moine O., Van Laethem J. L. et al. IL-10 reduces the incidence of pancreatitis after therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography // Gastroenterol.— 2001.-Vol. 120 (2).-P.498-505.
96. Di Mola F. F., Friess H., Martignoni M. E. et al. Connective tissue growth factor is a regulator for fibrosis in human chronic pancreatitis // Ann. Surg.—1999.—Vol. 230 (1).— P.63-71.
97. Di Sebastiano P., di Mola F. F., Di Febbo F. F. et al. Expression of IL-8 and substance P in human chronic pancreatitis // Gut.— 2000.— Vol. 47 (3).— P.432—428.
98. DiMagno E. P., Go V. L. M., Summerskill W. H. J. Relation as between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // N. Engl. J. Med.— 1973.— Vol. 288.-P.813-815.
99. DiMagno E. P., Malagalada J. R., Go V. L. M. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency // Comparison of two dosage schedules // N. Engl. J. Med.— 1977.— Vol. 296.—**P.1318—1322.**
100. Drickamer K, Taylor M. E. Biology of animal lectins // Annu. Rev. Cell. Biol.— 1993.— Vol.9.— P.237—264.
101. Dugernier T., Laterre P. F., Reynaert M. S. Ascites fluid in severe acute pancreatitis: from pathophysiology to therapy // Acta. Gastroenterol. Belg.—2000.—Vol. 63 (3).—P.264—268.
102. Dunn J. A., Conwell D. L., Zuccaro G. Jr. et al. A randomized, double blind study of IL-10 for the prevention of ERCP-induced pancreatitis // Am. J. Gastroenterol.—2001.— Vol. 96 (7).— P.2098-2102.
103. Dunn J. A., Li C, Ha T., Kao R. L., Browder W. Therapeutic modification of nuclear factor kappa B binding activity and tumor necrosis factor-alpha gene expression **during** acute biliary pancreatitis // Am. Surg.— 1997.—Vol.63.— P. 1036—1043.
104. Dutta S., Hubbard V., Appier M. Critical evaluation of the therapeutic efficacy of a pH sensitive enteric-coated pancreatic enzyme preparation in the treatment of exocrine pancreatic

- insufficiency secondary to cystic fibrosis // *Dig. Dis. Sci.*—1988.—Vol. 33.—P. 1237—1244.
105. *Emmrich J., Seyfarth M., Conradi P. et al.* Secretory immunoglobulin A in pancreatic juice and pancreatic tissue of patients with chronic pancreatitis // *Gut.*— 1998.—Vol. 42 (3).—P.436-441.
 106. *Ewart K. V., Li Z., Yang D. S. C et al.* The ice-binding site of atlantic herring antifreeze protein corresponds to the carbohydrate-binding site of C-type lectins // *Biochemistry.*— 1998.—Vol.37.— P.4080-4085.
 107. *Fedail S. S., Harvey R. F., Salmon P. R. et al.* Trypsin and lactoferrin levels in pure pancreatic juice in patients with pancreatic disease // *Gut.*— 1979— Vol. 20,— P.983—986.
 108. *Figarella C, Vogt E., Hosli P.* Alkaline phosphatase and acid lysosomal hydrolases in pancreatic juice and fibroblast cell cultures of patients with chronic calcifying pancreatitis // *Eur. J. Clin. Invest.*— 1982.- Vol.12.- P.145-149.
 109. *Figarella C, Amouric M., Guy-Crotte O.* Protelolysis of human trypsinogen 1. Pathogenic implication in chronic pancreatitis // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*— 1984.— Vol.118.—P.154—161.
 110. *Figarella C, Miszczuk-Jamska B., Barrett A.* Possible lysosomal activation of pancreatic zymogens. Activation of both human trypsinogens by cathepsin B and spontaneous acid. Activation of human trypsinogen-1 // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.*— 1988.— Vol.369.—P.293—298.
 111. *Fogar P., Pasquali C, Basso D. et al.* Transforming growth factor beta, fibrogenesis and hyperglycemia in patients with chronic pancreatitis // *J. Med.*— 1998.—Vol. 29 (5—6).—P.277-287.
 112. *Frossard J. L.* Trypsin activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from pathophysiology to clinical usefulness // *JOP. J. Pancreas (Online).*- 2001.— Vol. 2 (2).— P. 69—77.
 113. *Fyssas I., Syrigos K. N., Konstandoulakis M. M. et al.* Sex hormone levels in the serum of patients with pancreatic adenocarcinoma // *Horm. Metab. Res.*—1997.—Vol.29 (3).—P.115—118.
 114. *Geider S., Baronnet A., Cerini C et al.* Pancreatic lithostathine as a calcite habit modifier // *J. Biol. Chem.*- 1996.- Vol. 271.- P. 2632-2636.
 115. *Geokas M. C, Rinderknecht H.* Free proteolytic enzymes in pancreatic juice of patients with acute pancreatitis // *Am. J. Dig. Dis.*— 1974.—Vol. 19.— P. 591—598.
 116. *Gerbaud V., Pignol D., Loret E. et al.* Mechanism of calcite crystal growth inhibition by the N-terminal undecapeptide of lithostathine // *J. Biol. Chem.*—2000.—Vol. 275.—P.1057—1064.
 117. *Gharib B., Fox M. F., Bartoli C et al.* Human regeneration protein/lithostathine genes map to chromosome 2p12 // *Ann. Hum. Genet.*— 1993.—Vol. 57.— P.9—16.
 118. *Gloor B., Blinman T. A., Rigberg D. A. et al.* Kupffer cell blockade reduces hepatic and systemic cytokine levels and lung injury in hemorrhagic pancreatitis in rats // *Pancreas.*— 2000.-Vol. 21.-P.414-420.
 119. *Gloor B., Todd K. E., Lane J. S. et al.* Hepatic Kupffer cell blockade reduces mortality of acute hemorrhagic pancreatitis in mice // *J. Gastrointest. Surg.*— 1998,—Vol.2.— P.430—435.
 120. *Gough D. B., Boyle B., Joyce W. P. et al.* Free radical inhibition and serial chemiluminescence in evolving experimental pancreatitis // *Br. J. Surg.*— 1990.—Vol. 77.— P. 1256—1259.
 121. *Graf R., Schiesser M., Scheele G. A. et al.* A family of 16-kDa pancreatic secretory stress proteins form highly organized fibrillar structures upon tryptic activation // *J. Biol. Chem.*—2001.-Vol.276.-P.2128-2138.
 122. *Graves B. J., Crowther R. L., Chandran C et al.* Insight into E-selectin/ligand interaction from the crystal structure and mutagenesis of the lec/EGF domains // *Nature.*— 1994.— Vol.367.- P.532-538.
 123. *Greenbaum L. M., Hirshkowitz A., Stoichet I.* The activation of trypsinogen by cathepsin B // *J. Biol. Chem.*- 1959.-Vol.234.- P.2885-2890.
 124. *Greenbaum L. A., Hirshkowitz A.* Endogenous cathepsin activates trypsinogen in extracts of dog pancreas // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*- 1961.-Vol.107.—P.74—76.
 125. *Gross J., Brauer A. W., Bringhurst R. F. et al.* An unusual bovine pancreatic protein exhibiting pH-dependent globule-fibril transformation and unique amino acid sequence // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1985.-Vol.82.-P. 5627-5631.
 126. *Gross J., Carlson R. I., Brauer A. W. et al.* Isolation, characterization, and distribution of an unusual pancreatic human secretory protein // *J. Clin. Invest.*— 1985.— Vol.76.—P.2115—2126.

127. Gukovsky I., Gukovskaya A. S., Blinman T. A. et al. Early NF-kappaB activation is associated with hormone-induced pancreatitis // *Am. J. Physiol.*— 1998.—Vol.275.— P. 1402—1414.
128. Cuy o., Robtes-Diaz o., Aidrich Z. et al. Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis // *Gastroenterology.*— 1983.— Vol.84.— P.102-107.
129. Hakansson K., Lim N. K., Hoppe H. J., Reid K. B. Crystal structure of the trimeric alpha-helical coiled-coil and the three lectin domains of human lung surfactant protein D // *Structure Fold. Des.*— 1999.—Vol.7.— P.255—264.
130. Halangk W., Lerch M. M., Brandt-Nedele B. et al. Role of cathepsin B in intracellular trypsinogen activation and the onset of acute pancreatitis // *J. Clin. Invest.*— 2000.— Vol.106.—P.773-781.
131. Han B., Logsdon C D. Cholecystokinin induction of mob-1 chemokine expression in pancreatic acinar cells requires NF-kappaB activation // *Am. J. Physiol.*— 1999.—Vol.277.— P.74-82.
132. Harada H., Takeda M., Tanaka J. et al. The fine structure of pancreatic stones as shown by scanning electron microscopy and X-ray probe microanalyser // *Gastroenterol. Jpn.*— 1983.—Vol.18.—P.530-537.
133. Hartwig W., Jimenez R. E., Werner J. et al. Interstitial trypsinogen release and its relevance to the transformation of mild into necrotizing pancreatitis in rats // *Gastroenterol.*— 1999.— Vol.117.— P.717—725.
134. Hayakawa T., Harada H., Noda A., Kondo T. Lactoferrin in pure pancreatic juice in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1983.— Vol.78.— P. 222—244.
135. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T. et al. Secretory component and lactoferrin in pure pancreatic juice in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* —1993.—Vol.38.— P.7—11.
136. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T. et al. Trypsinogen content of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man // *Dig. Dis. Sci.*— 1994.— Vol.39.— P.1345—1350.
137. Hayakawa T., Naruse S., Kitagawa M. et al. Pancreatic stone protein and lactoferrin in human pancreatic juice in chronic pancreatitis // *Pancreas.* —1995.—Vol.10.— P. 137—142.
138. Hekman A. Association of lactoferrin with other proteins, as demonstrated by changes in electrophoretic mobility// *Biochim. Biophys. Acta.*— 1971.—Vol. 251.— P.380—387.
139. Hietaranta A. J., Saluja A. K., Bhagat L. et al. Relationship between NF-kappaB and trypsinogen activation in rat pancreas after supramaximal caerulein stimulation // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2001.—Vol.280.—P.388—395.
140. Hirota M., Nozawa F., Okabe A. et al. Relationship between plasma cytokine concentration and multiple organ failure in patients with acute pancreatitis // *Pancreas.*— 2000.— Vol 21 (2).—P.141-146.
141. Ho/batter B., Saluja A. K., Lerch M. M. et al. Intra-acinar cell activation of trypsinogen during cerulein-induced pancreatitis in rats // *Am. J. Physiol.*— 1998.— Vol.275.— P.352—362.
142. Iba K., Durkin M. E., Johnsen L. et al. Mice with a targeted deletion of the tetranectin gene exhibit a spinal deformity// *Mol. Cell. Biol.*—2001.—Vol.21.— P.7817—7825.
143. Ihse I., Arnesjoe B., Kugelberg C et al. Intestinal activities of trypsin, lipase and phospholipase after a test meal. An evaluation of 474 examination // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1977.—Vol.12.—P.663-668.
144. Iovanna J., Frigerio J. M., Dusetti N. et al. Lithostathine, an inhibitor of CaCO₃ crystal growth in pancreatic juice, induces bacterial aggregation // *Pancreas.*— 1993.— Vol.8.— P.597-601.
145. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1983.— Vol.28.— P.97-102.
146. Jin C, Ni Q., Zhang Q. Apoptosis of pancreatic acinar and expression of TNF- α mRNA, IL-10 mRNA in rats with acute pancreatitis // *Zhonghua Wai. Ke. Za. Zhi.*— 2001.— Vol. 39 (8).— P.626-628.
147. Jin C X., Naruse S., Kitagawa M. et al. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man // *JOP. J. Pancreas. (Online).*— 2002.— Vol. 3 (2).— P. 54—61.
148. Kastrup J. S., Nielsen B. B., Rasmussen H. et al. Structure of the C-type lectin carbohydrate recognition domain of human tetranectin // *Acta. Crystallogr. D. Biol. Crystallogr.*— 1998.—Vol.54.— P.757-766.
149. Katsuzaki T., Tatemichi N., Takeichi C et al. Enzyme immunoassay for specific analysis of pancreatic stone proteins in human pancreatic juice // *J. Clin. Lab. Anal.*— 1992 — Vol.6.— P.375—378.

150. Kaw M., Singh S. Serum lipase, C-reactive protein, and interleukin-6 levels in ERCP-induced pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 2001.— Vol. 54 (4).— P.435—440.
151. Kazbay K., Tarnavsky P. R., Hawes R. H. et al. Increased transforming growth factor beta in pure pancreatic juice in pancreatitis // *Pancreas*,— 2001,—Vol. 22 (2).— P.193—195.
152. Koepell G., Maillet B. Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata // *Pancreas*.— 1991. —Vol.6.— P.266—274.
153. Koike H., Steer M. L., Meldolesi J. Pancreatic effects of ethionine: blockade of exocytosis and appearance of crinophagy and autophagy precede cellular necrosis // *Am. J. Physiol.*— 1982.- Vol.242.- P.297-307.
154. Konishi K., Izumi R., Kato O. et al. Experimental pancreatolithiasis in the dog // *Surgery*.— 1981.—Vol.89.— P.687-691.
155. Kornmann M., Ishiwata T., Arber N. et al. Increased cyclin D1 expression in chronic pancreatitis // *Pancreas*.- 1998.-Vol. 17 (2).- P. 158-162.
156. Lankisch P. C, Creutzfeldt W. Therapy of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency.—In Creutzfeldt W., ed. *Clinics in Gastroenterology*.—Philadelphia: W. B. Saunders, 1984.- P. 985-999.
157. Lankisch P. G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // *Digestion*, -1993.-Vol.54.-P. 148-155.
158. Lankisch P. G. Progression from acute to chronic pancreatitis: a physician's view // *Surg. Clin. North Am.* - 1999.-Vol. 79 (4).- P. 815-827.
159. Larsen S., Pedersen N., Seidelin J., Nielsen H. O. Alcohol modulates circulating levels of interleukin-6 and monocyte chemoattractant protein-1 in chronic pancreatitis // *Gut*— 2003.—Vol.52 (suppl.6).- P.174.
160. Lerch M. M., Saluja A. K., Runzi M. et al. Pancreatic duct obstruction triggers acute necrotizing pancreatitis in opossum // *Gastroenterol.*— 1993.—Vol.104.— P.853—861.
161. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T. et al. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis: findings from a case-control study in Japan // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol.96 (9).— P.2622-2627.
162. Lohse J., Kraemer R. Calcium binding to the «stone protein» isolated from pancreatic stones of patients with chronic calcified pancreatitis // *Hoppe Seylers. Z. Physiol. Chem.*— 1984.- Vol.365.- P.549-554.
163. Luttenberger T., Schmid-Kotsas A., Menke A. et al. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implications in pathogenesis of pancreas fibrosis // *Lab. Invest.*— 2000.—Vol. 80 (1).— P.47—55.
164. Mandi Y., Farkas G., Takacs T. et al. Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6, and sI-CAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*— 2000,—Vol. 28 (1).—P.41—49.
165. Mann K., Siedler F. The amino acid sequence of ovocleidin 17, a major protein of the avian eggshell calcified layer// *Biochem. Mol. Biol. Int.*— 1999.—Vol.47.— P.997—1007.
166. Mariani A., Bernard J. P., Provansal-Cheyron M. et al. Differences of pancreatic stone morphology and content in patients with pancreatic lithiasis // *Dig. Dis. Sci.*— 1991.— Vol.36.— P.1509—1516.
167. Marotta F., Tajiri H., Li Z. L. et al. Pure pancreatic juice from patients with chronic pancreatitis has an impaired antibacterial activity // *Int. J. Pancreatol.*—1997.—Vol.22.— P.215-220.
168. Mayer J., Rau B., Gansauge F. et al. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and pathophysiological implications // *Gut*.— 2000.—Vol. 47 (4).— P.546—552.
169. Menke A., Geerlingl., Giehl K. et al. Transforming growth factor-beta-induced upregulation of transforming growth factor-beta receptor expression in pancreatic regeneration // *Biochim. Biophys. Acta*.- 1999.-Vol. 8 (2).-P. 178-185.
170. Messmann H., Vogt W., Folk W. et al. Interleukins and their antagonists but not TNF and its receptors are released in post-ERP pancreatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1998.—Vol. 10 (7).—P.611—617.
171. Miszczyńska-Janska B., Guy O., Figarella C. Alfa 1-Proteinase inhibitor in pure human pancreatic juice. Characterization of a complex form in patients with chronic calcifying pancreatitis and its significance // *Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.*—1983.—Vol.364.- P.1597-1601.
172. Montalto G., Multigner L., Sarles H., De Caro A. Les inhibiteurs protéiques de cristallisation. Caractérisation et rôle potentiel dans les lithiases calciques // *Néphrologie*.— 1984.— Vol.5.-P.155-157.

173. Moore F. A., Moore E. E. Evolving concept in the pathogenesis of post injury multiple organ failure // Surg. Clin. North. Am.,- 1995.-Vol.75.- P.257-277.
174. Morris-Stiff G. J., Bowrey D. J., Oleesky D. The antioxidant profiles of patients with recurrent acute and chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol.—1999.—Vol. 94 (8).— P.2135—2140.
175. Midler J. M., Rupee R. A., Baeuerle P. A. Study of gene regulation by NF-kappa B and AP-1 in response to reactive oxygen intermediates // Methods.— 1997.— Vol.11.— P.301—312.
176. Multigner L., Figarella C., Sahel J., Sarles H. Lactoferrin and albumin in human pancreatic juice: a valuable test for diagnosis of pancreatic diseases // Dig. Dis. Sci.— 1980.— Vol.25.— P.173—178.
177. Multigner L., De Caro A., Lombardo D., Campese D., Sarles H. Pancreatic stone protein, a phosphoprotein which inhibits calcium carbonate precipitation from human pancreatic juice // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1983.— Vol.110.— P.69—74.
178. Multigner L., Daudon M., Montalto G. et al. Radiolucent pancreatic stones // New Engl. J. Med.— 1986.—Vol.314.— P.248.
179. Multigner L., Sarles H., Lombardo D., DeCaro A. Pancreatic stone protein. I. Implications in stone formation during the course of chronic pancreatitis // Gastroenterol.— 1985.— Vol.89.—P.381.
180. Navarro S., Hidalgo J. M., Bessa X. et al. Intra-abdominal pressure (iap) as an predictive factor of severity in acute pancreatitis // Gut.— 2003.—Vol. 52 (Suppl. VI).— P. 17.
181. Nonaka A., Manabe T., Tamura K. et al. Organ specific ESR features in mouse main organs and ESR application to the model of pancreatic disorders // Nippon. Geka. Gakkai Zasshi.—1990.—Vol.91.—P.169-173.
182. Norman J. G. New approaches to acute pancreatitis: role of inflammatory mediators // Digestion.- 1999.-Vol.60 (1).- P.57-60.
183. Oezcuermmez-Porsch M., Kunz D., Hardt P. D. et al. Diagnostic relevance of interleukin pattern, acute-phase proteins, and procalcitonin in early phase of post-ERCP pancreatitis // Dig. Dis. Sci.- 1998.-Vol. 43 (8).—P.1763—1769.
184. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // Gastroenterol.— 2000 — Vol. 118 (3).—P.573—581.
185. Opie E. L. The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis // Bull. Johns Hopkins hosp.— 1901.-Vol.12.-182 p.
186. Opie E. L. The causes and varieties of chronic interstitial pancreatitis // Am. J. Med. Sci.— 1902.-Vol.123.-P.845.
187. Osman M. O., Kristensen J. U., Jacobsen N. O. et al. A monoclonal anti-interleukin 8 antibody (WS-4) inhibits cytokine response and acute lung injury in experimental severe acute necrotising pancreatitis in rabbits // Gut.— 1998.—Vol. 43 (2).— P. 232—239.
188. Otani T., Chepilko S., Grendell J., Gorelick F. Codistribution of TAP and the granule membrane protein GRAMP-92 in rat caerulein-induced pancreatitis // Am. J. Physiol.— 1998.—Vol.275.— P.999—1009.
189. Pap A., Boros L. Alcohol-induced chronic pancreatitis in rats after temporary occlusion of biliopancreatic ducts with ethibloc // Pancreas.— 1989.— Vol.4.— P.249—255.
190. Patard L., Lallemand J.-Y., Stoven V. An insight into the role of human pancreatic lithostathine // JOP. J Pancreas (Online).- 2003.-Vol. 4 (2).- P.92-103.
191. Patthy L. Homology of human pancreatic stone protein with animal lectins // Biochem. J.- 1988.-Vol. 253.— P.309—311.
192. Petersen T. E. The amino-terminal domain of thrombomodulin and pancreatic stone protein are homologous with lectins // FEBS Lett.— 1988.—Vol.231.— P.51—53.
193. Pezzilli R., Miniero R., Cappelletti O., Barakat B. Serum Interleukin-6 in the prognosis of acute biliary pancreatitis // Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.— 1998.-Vol 30 (3).- P.29.
194. Pfeffer R. B., Stasior O., Hinton J. W. The clinical picture of the sequential development of acute hemorrhagic pancreatitis in the dog // Surg. Forum.— 1957.— Vol.8.— P.248—251.
195. Pfutzer R., Barmada M., Brunskill A. et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as a disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // Gastroenterol.— 2000.— Vol.119.—P.615-623.
196. Pitchumoni C S., Viswanathan K. V., Gee Varghese P. J., Banks P. A. Ultrastructure and elemental composition of human pancreatic calculi // Pancreas.— 1987.— Vol.2.— P.152—158.
197. Pitkaranta P., Kivisaari L., Nordting S. et al. Experimental chronic pancreatitis in the pig // Scand. J. Gastroenterol.- 1989.— Vol.24.- P.987—992.
198. Powell J. J., Fearon K. C., Siriwardena A. K. et al. Evidence against a role for polymor-

- phism's at tumor necrosis factor? IL-1 and IL-1 receptor antagonist gene loci in the regulation of disease severity in acute pancreatitis // *Surgery*,— 2001.— Vol. 129 (5).— P. 633—640.
199. *Regan P. T., Malagelada J. R., DiMagno E. P. et al.* Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency // *Dig. Dis. Sci.*— 1982.—Vol.27.— P.485-490.
 200. *Regoly-Merei J., Kovacs G. C., Orgovan G. et al.* Role of monocyte-lymphocyte system and of endogenous mediators in the severity of acute pancreatitis and in development of its septic complications // *Magy. Seb.*— 2001,— Vol. 54 (5).— P.273—281. *enner I. G., Rinderknecht H., Douglas A. P.* Profiles of pure pancreatic secretions in patients with acute pancreatitis: The possible role of proteolytic enzymes in pathogenesis // *Gastroenterol.*— **1978.**— Vol.75.— P. 1090—1098.
 201. *Roitt I., Brostoff J., Male D.* Ed. Immunology.—5th ed.—London: Mosby International Ltd, 1998.
 202. *Sahel J., Sarles H.* Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // *Dig. Dis. Sci.*— 1979.— Vol.24.— P.897—905.
 203. *Saito I., Hashimoto S., Saluja A. et al.* Intracellular transport of pancreatic zymogens during caerulein supramaximal stimulation // *Am. J. Physiol.*— 1987.—Vol.253.— P.517—526.
 204. *Sakakibara A., Okumura N., Hayakawa T., Kanzaki M.* Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs // *Am. J. Gastroenterol.*— **1982.**— Vol.77.— P.498-503.
 205. *Sakorafas G. H., Tsiotou A. G.* Etiology and pathogenesis of acute pancreatitis: current concepts // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 30 (4).— P.343—356.
 206. *Saluja A., Hashimoto S., Saluja M. et al.* Subcellular redistribution of lysosomal enzymes during caerulein-induced pancreatitis // *Am. J. Physiol.*— 1987.— Vol.253.— P.508—516.
 207. *Saluja A., Saluja M., Villa A. et al.* Pancreatic duct obstruction in rabbits causes digestive zymogen and lysosomal enzyme colocalization // *J. Clin. Invest.*— 1989.— Vol 84 — **P.1260—1266.**
 208. *Saluja A. K., Steer M. L.* Pathophysiology of pancreatitis: role of cytokines and other mediators of inflammation // *Digestion*,— 1999.— Vol.60 (Suppl. 1).— P.1260—1264.
 209. *Sarles H.* Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— **1986.**— Vol.31 (suppl.).— P.91—107.
 210. *Sarles H.* Classification et détermination des pancreatitis // *Gastroent. Clin. Biol.*— 1989 — Vol. 13 (**11**).— **P.857—859.**
 211. *Sarles H., Barnard J. P., Chonson C.* Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis // *Ann. Rev. Med.*— 1989.—Vol.40.— P.453.
 212. *Sarles H., Barnard J. P.* Lithostathine and pancreatic lithogenesis // *Gastroenterol. Int. Ed. Int.*— **1991.**—Vol.4.—**P.130—134.**
 213. *Saurer L., Reber P., Schaffner T. et al.* Differential expression of chemokines in normal pancreas and in chronic pancreatitis // *Gastroenterol.*— 2000 — Vol. 118 (2).—P.356—367.
 214. *Schiesser M., Bimmler D., Frink T. W., Graf R.* Conformational changes of pancreatitis-associated protein (PAP) activated by trypsin lead to insoluble protein aggregates // *Pancreas*,— 2001.— Vol.22.— P.186-192.
 215. *Schlosser W., Gansauge F., Schlosser S. et al.* Low serum levels of CD44, CD44v6, and neopterin indicate immune dysfunction in chronic pancreatitis // *Pancreas*,—2001.— Vol. 23 (4).— P.335-340.
 216. *Schmiegel W., Burchert M., Kalthoff H. et al.* Immunochemical characterization and quantitative distribution of pancreatic stone protein in sera and pancreatic secretions in pancreatic disorders // *Gastroenterol.*— 1990.— Vol.99.— P.1421.
 - 217'. *Schnlmerich J.* Cytokines in inflammatory pancreatic disease // *Gut.*—1997.—Vol. 41 (suppl. 3).— P.75.
 218. *Selzman C H., Shames B. D., Miller S. A. et al.* Therapeutic implications of interleukin-10 in surgical disease // *Shock.*— 1998.—Vol. 10 (5).— P.309-318.
 219. *Shimizu T., Shiratori K., Sawada T. et al.* Recombinant human **IL-1** T decreases severity of acute necrotizing pancreatitis in mice // *Pancreas.*— 2000.— Vol. **21** (2).— **P.134—140.**
 220. *Sholmerich J.* Early parameters of prognosis in acute pancreatitis — can cytokine measurements fulfil their promise? // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*—1998.—Vol. 30 (3).— P.295—296.
 221. *Shutt C, Zastrow R., Eggers G. et al.* Immunstatus bei patient mit chronischer pankreatitis // *Allergie und Immunolog.*— 1980.— Bd 26 (3).— S. 22-42.
 222. *Simovic M. O., Bonham M. J., Abu-Zidan F. M., Windsor J. A.* Anti-inflammatory cytokine

- response and clinical outcome in acute pancreatitis // *Crit. Care Med.*— 1999.— Vol. 27 (12).— P.2662-2665.
223. Slotwinski R., Slodkowski M., Pertkiewicz M. *et al.* Dynamic of IL-6 and IL-8 concentrations in patients after surgery treated with total parenteral nutrition // *Pol. Merkuriusz. Lek.*— 2002.— Vol. 12 (67).— P.45-48.
 224. Sparmann G., Behrend S., Merkord J. *et al.* Cytokine mRNA levels and lymphocyte infiltration in pancreatic tissue during experimental chronic pancreatitis induced by dibutyltin dichloride // *Dig. Dis. Sci.*— 2001.— Vol. 46 (8).— P. 1647-1656.
 225. Steer M. L. Frank Brooks Memorial Lecture: the early intraacinar events which occurs during acute pancreatitis // *Pancreas.*— 1998.— Vol.17.— P.31—37.
 226. Steinberg W., Tenner S. Acute pancreatitis // *N. Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 330,— P.П98—1210.
 227. Stewart T. A. The human reg gene encodes pancreatic stone protein // *Biochem. J.*— 1989.— Vol.260.— P.622—623.
 228. Su S. B., Motoo Y., Xie M. J. *et al.* Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat // *Dig. Dis. Sci.*— 2000.— Vol 45 (1) — P.151-159.
 229. Szuster-Ciesielska A., Daniluk J., Kandefer-Zerszen M. Serum levels of cytokines in alcoholic liver cirrhosis and pancreatitis // *Arch. Immunol. Then Exp.*— 2000,— Vol 48 (4) — P.301-307.
 230. Talamini G., Bassi C., Falconi M. *et al.* Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis// *Pancreas*— 1996.—Vol.12.— P.131 —137.
 231. Tanaka T., Miura Y., Matsugu Y. *et al.* Pancreatic duct obstruction is an aggravating factor in the canine model of chronic alcoholic pancreatitis // *Gastroenterology.*— **1998.**— **Vol.115.**— **P.1248—1253.**
 232. Terazono K., Yamamoto H., Takasawa S. *et al.* A novel gene activated in regenerating islets // *J. Biol. Chem.*—1988.—Vol.263.—P.2111—2114.
 233. Testoni P. A. Aetiologies of recurrent acute pancreatitis: acute or chronic relapsing disease? // *JOP. J. Pancreas (Online).*—2001.—Vol.2 (6).— P.357—367.
 234. Thakker K. D. An overview of health risk and benefits of alcohol consumption // *Alcohol Clin. Experim. Res.*— 1998.—Vol. 22 (3).— P.285-298.
 235. Thiruvengadam R., DiMagno E. P. Inactivation of human lipase by proteases // *Am. J. Physiol.*— 1988.—Vol.255.— P.476-481.
 236. Tytgat G. N. J., Bruno M. J. *Chronic pancreatitis.*— London: Times Mirror Int. Publishers Ltd, 1996.
 237. Van Acker G. J., Saluja A. K., Bhagat L. *et al.* Cathepsin B inhibition prevents trypsinogen activation and reduces pancreatic severity // *Am. J. Physiol.*— 2002.— Vol. 283.— P.794—800.
 238. VanLaethem J. L., Eskinazi R., Louis H. *et al.* Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice // *Gut.*— 1998.— Vol. 43 (3).— P.408—413.
 239. Vaquero E., Gukovsky I., Zaninovic V. *et al.* Localized pancreatic NF-kappaB activation and inflammatory response in taurocholate-induced pancreatitis // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.*—2001.—Vol. 280.—P. 1197-1208.
 240. Watanabe O., Baccino F. M., Steer M. L., Meldolesi J. Supramaximal caerulein stimulation and ultrastructure of rat pancreatic acinar cell: early morphological changes during development of experimental pancreatitis // *Am. J. Physiol.*— 1984.—Vol. 246.— P.457—467.
 241. Watanabe T., Yonekura H., Terazono K. *et al.* Complete nucleotide sequence of human reg gene and its expression in normal and tumoral tissues. The reg protein, pancreatic stone protein, and pancreatic thread protein are one and the same product of the gene // *J. Biol. Chem* 1990.—Vol.265.—P.7432-7439.
 242. Weiss I. M., Kaufmann S., Mann K., Fritz M. Purification and characterization of perlucin and perlustrin, two new proteins from the shell of the mollusc *Haliotis laevis* // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*—2000.—Vol. 267.—P.17—21.
 243. Wereszczynska-Siemiatkowska U., Siemiatkowski A., Mroczko B. *et al.* Serum interleukin 3 (IL-2) and its soluble receptor (SIL-2R) concentrations in patients with severe form of acute pancreatitis // *Gut.*— 2003.—Vol.52 (Suppl. 6).— P.9.
 244. Werner J., Fernandez-del-Castillo C., Rivera J. A. *et al.* On the protective mechanisms of nitric oxide in acute pancreatitis // *Gut.*— 1998,—Vol.43 (3).— P.401—407.
 245. Wewer U. M., Ibaraki K., Schjurring P. *et al.* A potential role for tetranectin in mineralization during osteogenesis // *J. Cell. Biol.*— 1994.—Vol.127.— P.1767-1775.
 246. Whitcomb D. C., Gorry M., Preston R. *et al.* Hereditary pancreatitis is caused by mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.*— 1996.—Vol.14.— **P.141—145.**

- 247. Whitcomb D. C. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis // Gastroenterol — 1999.-Vol.116.- P.770-772.
- 248. Whitcomb D. C Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis // Gut.- 1999.- Vol.45.- P.317-322.
- 249. Witt H., Luck W., Hennies H. et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis // Nat. Genet.— 2000.— Vol.25.-P.213-216.
- 250. Yamadera K., Moriyama T., Makino I. Identification of immunoreactive pancreatic stone protein in pancreatic stone, pancreatic tissue, and pancreatic juice // Pancreas.— 1990.— Vol.5.— P.255-60.
- 251. Zaninovic V., Gukovskaya A. S., Gukovsky I. et al. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.—2000.—Vol.279.—P.666—676.
- 252. Zhu Z. W., Friess H., Wang L. et al. Brain-derived neurotrophic factor in unregulated and associated with pain in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci.—2001.—Vol. 46 (8).— P.1633—1639.

Классификация панкреатита

К настоящему моменту предложено большое количество различных классификаций панкреатита, многие из которых существенно устарели и не используются в настоящее время. Ряд классификаций опираются на морфологическую картину заболевания, другие — на клинические особенности и диагностические аспекты. Ввиду того что большинство этиологических факторов острого и хронического панкреатита совпадают, этиологические классификации будут приведены в самом начале этой главы.

4.1. Основные этиологические классификации

По этиологии все формы ХП делят на первичные и вторичные [1, 3, 7, 14, 21]. К первичному панкреатиту относят формы, когда ПЖ является органом-мишенью, ее поражение первично. Вторичный панкреатит развивается вследствие патологии других органов (чаще органов пищеварения) или служит одним из проявлений заболевания, поражающего ряд органов и систем. Посттравматический панкреатит развивается после открытой или тупой травмы ПЖ; некоторые авторы выделяют его в отдельную форму [7], другие считают посттравматический панкреатит первичным [1].

Действующая западная классификация TIGAR-O, названная так по первым буквам английских названий факторов риска ХП [18], представляет на сегодняшний день широкий перечень возможных причин заболевания и отражает результаты современных генетических исследований природы ХП [20, 24, 25, 32].

Классификация TIGAR-O:

1. Токсико-метаболический ХП:
 - алкоголь; курение;
 - гиперкальциемия; гиперпаратиреозидизм;
 - гиперлипидемия;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - медикаменты; токсины.
2. Идиопатический ХП: ранний идиопатический ХП; поздний идиопатический ХП; тропический ХП:
 - тропический кальцифицирующий ХП,
 - фиброкалькулезный панкреатический диабет;
 - другие.

3. Наследственный ХП:

- аутосомно-доминантный тип: катионический трипсиноген (мутации кодонов 29 и 122);
- аутосомно-рецессивный тип / модификация генов:
 - С FTR-мутации,
 - SPINC 1-мутации,
 - катионический трипсиноген (мутации кодонов 16, 22 и 23),
 - недостаточность α_1 -антитрипсина.

4. Аутоиммунный ХП:

- изолированный аутоиммунный ХП;
- синдром аутоиммунного ХП:
 - синдром Шегрена,
 - первичный билиарный цирроз,
 - воспалительные заболевания кишечника:
 - неспецифический язвенный колит, болезнь Крона

5. Рецидивирующий и тяжелый ОП:

- постнекротический тяжелый ОП;
- рецидивирующий ОП;
- сосудистые заболевания;
- постлучевой ОП.

6. Обструктивный ХП

- *Pancreas divisum*;
- патология сфинктера Одди;
- протоковая обструкция (например, опухолью);
- периапулярные кисты стенки двенадцатиперстной кишки;
- посттравматические рубцовые изменения панкреатического протока.

Не менее актуальна классификация причин, способствующих возникновению и развитию панкреатита, предложенная Т. Н. Лопаткиной [8]; она ранжирована в зависимости от частоты действия этиологического фактора. Так, к частым причинам, вызывающим ХП, в ней относятся:

- алкоголизм,
- холелитиаз,
- идиопатический и тропический панкреатит.

К нередким причинам, способствующим развитию панкреатита, отнесены:

- гиперлипидемия,
- последствия хирургических операций, травмы и ЭРХПГ,
- токсические поражения ПЖ,
- язвенная болезнь,
- гиперпаратиреоз,
- удвоение панкреатического протока.

Редкие причины заболевания представлены: опухолью, муковисцидозом, наследственной предрасположенностью, ишемией ПЖ и васкулитом.

По мнению В. Т. Ивашкина [6], на сегодняшний день следует ограничиться выделением следующих основных форм ХП:

- алкогольная и билиарная, которые в совокупности составляют примерно 70 % от общего числа заболеваний панкреатитом;
- наследственная (семейный панкреатит), занимающая около 10 % в общей структуре;
- идиопатическая форма панкреатита, природа которой остается пока нерасшифрованной. На ее долю в среднем приходится от 10 до 15 %.

Более подробно этиологические факторы панкреатитов с основными патогенетическими механизмами изложены в двух предшествующих главах.

4.2. Острый панкреатит

В связи с тем, что в настоящее время не достигнуто единого понимания природы острого и хронического панкреатита, особенно при рассмотрении их некротических форм, и поскольку панкреонекроз до сих пор принято рассматривать в контексте отдельной формы ОП, мы изложим лишь основные наиболее общепринятые элементы классификации ОП.

Основу современной международной классификации ОП (Атланта, 1992) составляют тяжесть и характер поражения ПЖ, органов забрюшинно-го пространства и брюшной полости, фазовость развития воспалительного и деструктивного процессов, характер абдоминальных осложнений [17].

1. Оценка по степени тяжести.

Выделяют легкую (отечная форма) и тяжелую степени ОП (ассоциируется с полиорганной дисфункцией, местными и системными осложнениями). Оценка тяжести заболевания строится на анализе ряда клинко-лабораторных шкал балльной оценки параметров физиологического состояния больного (Ranson, Glasgow, APACHE II, SOFA и т. д.).

2. Оценка по масштабу и характеру поражения ПЖ (по данным лапароскопии, УЗИ, КТ, тонкоигольной аспирационной биопсии):

- отечная форма (интерстициальный панкреатит)
- стерильный панкреонекроз
- инфицированный панкреонекроз
- панкреатогенный абсцесс
- псевдокиста (инфицированная псевдокиста)

Многообразие клинических форм ОП целесообразно объединить с выделением основных вариантов, предполагающих сходство лечебно-диагностических программ [4]:

1. Острый интерстициальный панкреатит, или отечная форма (легкий приступ по классификации, принятой в Атланте), — abortивное течение ОП, обрывающееся на этапе ферментативного отека ПЖ и окружающей клетчатки. Характеризуется отсутствием осложнений и целостностью структуры органа.

2. Некротический панкреатит (тяжелый приступ по классификации, принятой в Атланте) — более тяжелая форма ОП, сопровождающаяся некротическими изменениями в ПЖ, окружающей клетчатке, других органах и тканях, системными нарушениями и смертельными осложнениями [17]:

- полиорганной недостаточностью: шок, дыхательная недостаточность, почечная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение;
- локальными осложнениями: образование отеков внутри и вне ПЖ, некроз, абсцесс, псевдокисты;
- системными осложнениями: ДВС-синдром, метаболические нарушения (гипокальциемия, гипергликемия и др.).

3. Локальная форма — очаговый панкреонекроз (изолированное поражение правых или левых отделов ПЖ), локальные поражения клеточных пространств (перипанкреонекроз), ограниченный перитонит и др.

4. Распространенные формы

В. С. Савельевым и соавт. на IX Всероссийском съезде хирургов, состоявшегося в 2000 г. в Волгограде, была предложена клинко-морфологиче-

екая классификация ОП с учетом стадийности трансформации зон некротической деструкции и развития осложнений в зависимости от масштаба и характера поражения ПЖ и забрюшинной клетчатки под влиянием факторов экзогенного и эндогенного инфицирования [11]: I. Формы ОП:

1. Отечный (интерстициальный) панкреатит.
 2. Стерильный панкреонекроз:
 - по характеру некротического поражения: жировой, геморрагический, смешанный;
 - по масштабу (распространенности) поражения: мелкоочаговый, крупноочаговый, субтотальный;
 - по локализации: головчатый, хвостовой, с поражением всех отделов ПЖ.
 3. Инфицированный панкреонекроз.
- II. Осложнения ОП:
1. Парапанкреатический инфильтрат.
 2. Парапанкреатический абсцесс.
 3. Перитонит: ферментативный (абактериальный), бактериальный.
 4. Септическая флегмона забрюшинной клетчатки: парапанкреатической, параколитической, тазовой.
 5. Аррозивное кровотечение.
 6. Механическая желтуха.
 7. Псевдокиста: стерильная, инфицированная.
 8. Внутренние и наружные дигестивные свищи.

4.3. Хронический панкреатит

Попытки классифицировать ХП по морфологическим признакам осуществлялись разными учеными еще в 60—70-е годы прошлого века (Seifert G., 1966; Haferkamp O., 1968; Hubner K., 1978) с выделением двух основных форм ХП: хронического рецидивирующего и хронического склерозирующего, отличающихся, по мнению авторов, друг от друга не только клинически, но и морфологически. Так, хронический рецидивирующий панкреатит связывали, как правило, с поражением желчных путей и двенадцатиперстной кишки, он чаще описывался у женщин и характеризовался чередованием неизменных участков железы с зонами некроза различной давности, фиброзом, воспалительными инфильтратами, регенерацией протоков. Хронический склерозирующий панкреатит чаще встречался у мужчин и редко сочетался с поражением билиарного тракта, он не сопровождался аутолизом железы и характеризовался значительным интерстициальным фиброзом с атрофией паренхимы. Протоки при этом оказывались расширены, с глыбками сгущенного секрета, дающими начало образованию камней, встречались регенераты островков [23].

Наиболее обоснованной и достаточно популярной среди клиницистов была Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при ХП (1983), основанная на градации структурных изменений по степени тяжести на основании данных лучевых методов исследования (ЭРХПГ, КТ, УЗИ) [16, 29] (табл. 4.1).

Кембриджская классификация удобна для клинического применения, но имеет и недостатки: не охватывает ранние стадии ХП, для которых не характерны видимые невооруженным глазом структурные изменения ПЖ; данные лучевых методов могут не давать информацию о необратимости

Таблица 4.1

Кембриджская классификация структурных изменений в поджелудочной железе при хроническом панкреатите

Изменения	ЭРХПГ	КТ или УЗИ
Нормальная ПЖ	Главный панкреатический проток и боковые ветви протока не изменены	Нормальные размеры, четкие контуры ПЖ ГПП = 2 мм Паренхима ПЖ гомогенна
Сомнительные изменения	ГПП не изменен, менее 3 измененных боковых ветвей	Один из следующих признаков: ГПП = 2–4 мм Размеры ПЖ в пределах 1–2 норм Неоднородная паренхима ПЖ
Мягкие изменения	ГПП не изменен, более 3 измененных боковых ветвей	Два или более признаков: ГПП = 2–4 мм Незначительное увеличение размеров ПЖ Неоднородность паренхимы Нечеткость контуров ПЖ
Умеренные изменения	Изменения ГПП и боковых ветвей протока	Маленькие кисты (менее 10 мм) Неравномерный ГПП Острые фокальные некрозы Повышение эхогенности стенки протока Неровность контуров ПЖ
Значительные изменения	Некоторые из указанных выше + один или более из следующих признаков: Кисты более 10 мм в диаметре Внутрипротоковые дефекты наполнения Камни / панкреатическая кальцификация Обструкция или стриктуры ГПП Выраженная дилатация и неравномерность ГПП Инвазия в соседние органы	

структурных изменений ПЖ, что является главным отличием ОП от ХП. Кроме того, классификация лишь частично отражает клинические характеристики ХП — те симптомы заболевания, которые приводят пациента на прием к врачу [2].

Явным шагом вперед для панкреатологии стала Международная Марсельская классификация (март 1984 г.), основанная на разделении панкреатита на патогенетические формы, каждая из которых имеет своеобразную патоморфологию и особенности клинической картины. Основой для этой классификации явилась Марсельская классификация 1963 г., где впервые была проведена дифференциация панкреатита на острую и хроническую формы. Итак, Марсельская классификация 1963 г. предусматривала выделение следующих вариантов панкреатита [26]:

- Острый панкреатит.
- Острый рецидивирующий панкреатит.
- Хронический рецидивирующий панкреатит.
- Хронический панкреатит.

ОП в соответствии с данной классификацией — термин, обозначающий целый спектр воспалительных изменений ПЖ и тканей вокруг нее — от отека до жирового и геморрагического некроза, причем в подавляющем большинстве случаев при благоприятном течении данные изменения обратимы [26]. При неблагоприятном исходе парапанкреатический выпот и зоны некрозов могут инфицироваться, исчезать спонтанно или персистировать, ограниченные салниковой сумкой или формирующимися псевдокистами. Острый рецидивирующий панкреатит трактовался как повторяющийся под влиянием какого-либо причинного фактора два раза или более ОП.

В те годы считалось, что оба варианта ОП чаще заканчиваются благоприятно, т. е. полным восстановлением ПЖ как в морфологическом, так и в функциональном отношении.

Хронический рецидивирующий панкреатит по данной классификации клинически не отличался от острого рецидивирующего, т. е. проявлялся острыми атаками, однако морфологические и функциональные изменения сохранялись и имели тенденцию к прогрессированию во времени (деструкция ацинусов, их воспалительная инфильтрация, набухание и отек стенок сосудов, разрастание соединительной ткани). Принципиальными отличиями собственно ХП от описанных выше форм ОП являлись атрофия ацинусов и островков Лангерганса, выраженное разрастание соединительной ткани, что в клиническом плане сопровождается уменьшением выраженности атак ХП на фоне прогрессирования эндо- и экзокринной недостаточности ПЖ [26].

Быстрое развитие диагностических методов исследования ПЖ в последующие годы сделали очевидными недостатки Марсельской классификации 1963 г., что и послужило причиной появления в свет Международной Марсельской классификации панкреатитов (1984) [30]:

1. Острый панкреатит:

- острые атаки абдоминальной боли;
- повышение активности панкреатических ферментов в крови и/или моче.

2. Хронический панкреатит:

- рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль, иногда безболевое течение;
- признаки нарушения функции ПЖ (стеаторея и/или сахарный диабет).

3. Хронический обструктивный панкреатит.

Кроме основных форм панкреатита — острой и хронической, был введен термин «обструктивный ХП», развивающийся проксимальнее обструкции ГПП. Действительно, если некроз захватывает часть ГПП, то в дальнейшем может развиваться стеноз ГПП с развитием хронического обструктивного панкреатита, характеризующегося специфическими морфологическими особенностями — диффузной атрофией ацинарной паренхимы и плотным фиброзом ПЖ [30].

В новой классификации указывалось, что выраженность структурных и функциональных изменений ПЖ при обструктивном ХП может уменьшаться после устранения обструкции. Термин «рецидивирующий» в новом варианте классификации был опущен, поскольку клинически невозможно было различить обострение ХП и ОП, морфологическая диагностика этих форм была чрезвычайно сложна, а в большинстве случаев невозможна [2], в том числе и потому, что нехирургические методы получения биопсии ПЖ были проблематичными [15, 31].

Марсельско-Римская классификация заболеваний ПЖ 1988 г. систематизировала клинические, морфологические и этиологические характеристики а также варианты течения острого и хронического панкреатита [5, 19, 27].

Согласно Марсельско-Римской классификации были выделены ОП и 3 морфологические формы ХП.

Хронический кальцифицирующий панкреатит встречается наиболее часто (50—95 % случаев). К его морфологическим признакам относятся нерегулярный фиброз, неоднородное распределение участков разной степени повреждения внутри долек железы в виде участков разной плотности между соседними дольками. Всегда присутствуют внутрипротоковые белковые преципитаты или пробки и на поздних стадиях кальцифицированные преципитаты (камни); могут наблюдаться атрофия и стеноз протоков. Структурные и функциональные изменения могут прогрессировать даже после устранения этиологического фактора.

Хронический обструктивный панкреатит характеризуется дилатацией протоковой системы проксимально окклюзии протока, вызванной, например, опухолью или рубцом. Морфологические признаки включают атрофию ацинарных клеток и равномерный диффузный фиброз паренхимы ПЖ. Наличие белковых преципитатов и камней не характерно. Структурные и функциональные изменения могут иметь обратимый характер после устранения причинного фактора обструкции.

Хронический воспалительный панкреатит отличается прогрессирующей потерей экзокринной паренхимы вследствие развития плотного фиброза ПЖ на фоне хронического воспалительного процесса. При гистологическом исследовании отмечается инфильтрация мононуклеарами.

Согласно Марсельско-Римской классификации выделяется осложненное течение ХП. К наиболее частым осложнениям ХП относятся ретенционные кисты, псевдокисты, некротические псевдокисты. В тяжелых случаях наблюдается инфицирование кист или псевдокист, приводящее к возникновению абсцессов ПЖ.

Марсельская (1963, 1984) и Марсельско-Римская (1988) классификации рассматриваются теперь как неадекватные и устаревшие в свете современных представлений о патофизиологии болезни, особенно активно изучавшейся в последние 15 лет [32].

На основании различий в морфологии, биохимии, молекулярной биологии и эпидемиологии Н. Sarles, взяв за основу Марсельско-Римскую классификацию, разделил хронический панкреатит на 4 основные группы [28]. Первая и самая большая группа — кальцифицирующий ХП — состоит из подгрупп, дифференцированных по механизму литогенеза: наследственный ХП, ХП на фоне гиперкальциемии, тропический ХП и др. Другие три группы включают обструктивный ХП с однородным распределением повреждений; рецидивирующий ХП с диффузным фиброзом и разрушением экзокринной паренхимы; и хронический фиброзирующий панкреатит с диффузным перилобулярным фиброзом.

Существует мнение, что разделение ХП на отдельные клинко-морфологические формы недостаточно обоснованно, так как при изучении больших фрагментов оперативно удаленной ПЖ в разных ее отделах может быть обнаружена различная морфологическая картина: в одном участке железы преобладают очаги некроза с воспалительной инфильтрацией, тогда как в другом воспалительный процесс уже разрешился и железа представлена разрастаниями фиброзной ткани с расширенными протоками и замурованными островками Лангерганса. По мере прогрессирования

Таблица 4.2

Клинико-морфологическая классификация (Хазанов А. И. и соавт.)

Клинико-морфологические варианты ХП	Критерии разграничения				
	общеклинические	+ амилазный тест	патологические результаты		развитие осложнений
			УЗИ	КТ	
Отечно-интерстициальный (подострый)	Близок по клинической картине к ОП	80—90 %	80 %	85 %	30—40 %
Паренхиматозный (рецидивирующий)	Наиболее часто встречается среди больных терапевтических отделений	65 %	75 %	80 %	Редкое
Фиброзно-склеротический (индуративный)	Нередко выражен болевой синдром	30 %	95 %	97 %	Частое
Кистозный	Определяются мелкие, до 15 мм, псевдокисты. Болевой синдром выражен в период формирования кист	85 %	85 %	85 %	Частое
Гиперпластический (псевдотуморозный)	Выражен болевой синдром, похудание. Редко — малосимптомное течение	65 %	90 %	95 %	до 70 %

заболевания увеличивается выраженность склеротических изменений. Таким образом, авторы рассматривают склероз железы с кальцинозом или без него как финал течения ХП любой этиологии, считая, что правильнее говорить не о морфологических формах ХП, а о фазности его течения [12].

Однако в настоящее время считается, что фазовое течение ХП не исключает наличия морфологических вариантов заболевания. Рядом авторов были предложены более обоснованные клинико-морфологические классификации ХП.

С. Ф. Багненко и соавт. (2000) предложена следующая клинико-морфологическая классификация ХП [1]:

1. Хронический склерозирующий панкреатит:
 - а. Хронический индуративный панкреатит с диффузным склерозом.
 - б. Хронический калькулезный панкреатит с диффузным склерозом.
2. Хронический рецидивирующий панкреатит.
3. Хронический холецистопанкреатит.
 - а. Хронический головчатый холецистопанкреатит.
 - б. Хронический гнойный холангиопанкреатит.
 - в. Псевдотуморозный панкреатит.

С учетом того факта, что принятые в прошлом клинико-морфологические классификации (Марсельская, Марсельско-Римская) не отвечают современным требованиям в свете имеющихся представлений о патофизиологии болезни [32], что, безусловно, затрудняет их применение в клинике, на наш взгляд наиболее удобными в практическом плане являются классификации, объединяющие в себе и этиологические причины заболевания, и его клинико-морфологические особенности. Наиболее приемлемыми классификациями, отвечающими вышеуказанным требованиям, являются классификации, предложенные В. Т. Ивашкиным и соавт. (1990) [5] и Я. С. Циммерманом (1995) [14].

Классификация В. Т. Ивашкина и соавт. (1990)

- I. По морфологическим признакам:
 - Интерстициально-отечный.
 - Паренхиматозный.
 - Фиброзно-склеротический (индуративный).
 - Гиперпластический (псевдотуморозный).
 - Кистозный.
- II. По клиническим проявлениям:
 - Болевой вариант.
 - Гипосекреторный.
 - Астеноневротический (ипохондрический).
 - Латентный.
 - Сочетанный.
- III. По характеру клинического течения:
 - Редко рецидивирующий.
 - Часто рецидивирующий.
 - Персистирующий.
- IV. По этиологии:
 - Билиарнозависимый.
 - Алкогольный.
 - Дисметаболический (сахарный диабет, гиперпаратиреоз, гиперхолестеринемия, гемохроматоз).
 - Инфекционный.
 - Лекарственный.
 - Идиопатический.
- V. Осложнения:
 - Нарушения оттока желчи.
 - Портальная гипертензия (подпеченочная форма).
 - Инфекционные (холангит, абсцессы).
 - Воспалительные изменения (абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный холецистит», эрозивный эзофагит, гастродуоденальные кровотечения, в том числе синдром Меллори—Вейса, а также пневмония, выпотной плеврит, острый респираторный дистресс-синдром, паранефрит, острая почечная недостаточность).
 - Эндокринные нарушения (панкреатогенный сахарный диабет, гипогликемические состояния).

Классификация Я. С. Циммермана (1995)

- I. По этиологии
- 1. Первичный:
 - алкогольный;
 - при квашиоркоре;
 - наследственный («семейный»);
 - лекарственный;
 - ишемический;
 - идиопатический.
- 2. Вторичный:
 - при билиарной патологии (холепанкреатит);
 - при хроническом активном гепатите и циррозе печени;
 - при дуоденальной патологии;
 - при паразитарной инвазии (описторхоз и др.);

- при гиперпаратиреодизме;
- при муковисцидозе;
- при гемохроматозе;
- при эпидемическом паротите;
- при болезни Крона и неспецифическом язвенном колите;
- при аллергических заболеваниях («иммуногенный хронический панкреатит»).

II. По клиническим проявлениям

1. Болевой вариант:

- с рецидивирующей болью;
- с постоянной (монотонной) умеренной болью.

2. Псевдотуморозный:

- с холестаазом;
- с дуоденальной непроходимостью.

3. Латентный (безболевой).

4. Сочетанный.

III. По морфологическим признакам

Кальцифицирующий.

Обструктивный.

Инфильтративно-фиброзный (воспалительный).

Индуративный (фиброзно-склеротический).

IV. По функциональным признакам

1. С нарушением внешней секреции ПЖ:

- гиперсекреторный тип;
- гипосекреторный тип (компенсированный, декомпенсированный);
- обтурационный тип;
- дуктулярный тип.

2. С нарушением инкреторной функции ПЖ

- гиперинсулинизм;
- гипофункция инсулярного аппарата (панкреатический сахарный диабет).

V. По тяжести течения

1. Легкое.

2. Средней тяжести.

3. Тяжелое.

VI. Осложнения

1. Ранние: механическая желтуха, портальная гипертензия (подпеченочная форма), кишечные кровотечения, ретенционные кисты и псевдокисты.

2. Поздние: стеаторея и другие признаки мальдигестии и мальабсорбции; дуоденальный стеноз; энцефалопатия; анемия; локальные инфекции (абсцесс, паранекроз, реактивный плеврит, пневмонит, паранефрит); артериопатии нижних конечностей, остеопороз.

Комментарии к данным классификациям имеются у ряда авторов, которые в итоге можно представить как дополнения приведенных выше классификаций.

Предложены следующие критерии для выделения групп больных ХП по степени тяжести [10, 13]:

Легкое течение заболевания

Редкие (1—2 раза в год) и непродолжительные обострения, быстро купирующийся болевой абдоминальный синдром. Функция ПЖ не нарушена. Вне обострения самочувствие больного удовлетворительное. Снижения массы тела не отмечается. Показатели копрограммы в пределах нормы.

Течение заболевания средней тяжести

Обострения 3—4 раза в год с длительным болевым абдоминальным синдромом, эпизодами панкреатической ферментемии. Нарушение внешнесекреторной и инкреторной функций ПЖ умеренные (изменения характера кала, стеаторея, креаторея, латентный сахарный диабет), при инструментальном обследовании — ультразвуковые и радиоизотопные признаки поражения ПЖ.

Тяжелое течение

Непрерывно-рецидивирующее течение, обострения частые и длительные. Болевой абдоминальный синдром носит упорный характер. Выраженные диспепсические расстройства, панкреатогенная диарея, обусловленная глубокими нарушениями внешнесекреторной функции ПЖ, резкое нарушение общего пищеварения приводят к прогрессирующему похуданию, вплоть до кахексии, полигиповитаминозам. Развивается панкреатогенный сахарный диабет.

Необходимо отметить, что подобное подразделение ХП носит весьма условный характер, поскольку зачастую у постели конкретного больного мы сталкиваемся с признаками, характерными для подгрупп разной степени тяжести. Это отчасти зависит от этиологии ХП, от морфологических изменений органа, возможности развития серьезных осложнений даже у больных с легким течением заболевания. Данное выделение подгрупп больных по степени тяжести имеет особое практическое значение для врачей поликлиник, семейных врачей, осуществляющих динамическое наблюдение за больными ХП.

По мнению О. Н. Минушкина [9], к осложнениям ХП также можно отнести абдоминальный ишемический синдром, септические состояния, реактивный гепатит; кроме того, автор предлагает разделить холестатический синдром на желтушную и безжелтушную формы. Имеется предложение о необходимости выделения редко встречающихся атипичных вариантов клинического течения ХП по типу «химических» артритов, поражающих мелкие суставы кистей, липонекроза подкожной клетчатки и др. [8].

Часто употребляемый термин «реактивный панкреатит» определяет реакцию ПЖ на фоне острой либо обострения хронической патологии органов, функционально и морфологически связанных с pancreas. Реактивный панкреатит заканчивается при ликвидации обострения основного заболевания, в качестве хронической формы течения реактивный панкреатит не существует и в диагноз вынесен быть не может [13].

По мнению Н. Б. Губергриц и Т. Н. Христич, уместно разделить всех панкреатитов на две большие группы [3]:

1. Гиперферментемические панкреатиты характеризуются преобладанием процессов аутолиза, деструкцией ацинарных клеток, отеками, явлениями воспалительной инфильтрации ПЖ. При этом синтезирующиеся ферменты вследствие нарушения целостности клеточных мембран, повышения их проницаемости попадают в кровь, затем в мочу. Естественно, в этом случае в протоки ПЖ и далее в двенадцатиперстную кишку ферментов попадает меньше — они «уклоняются» от выхода в просвет кишки и вместо этого попадают в кровь. К этой группе относятся все варианты ОП, а также атаки (обострения) любого морфологического варианта ХП.

2. Гипоферментные панкреатиты характеризуются фиброзом паренхимы, замещением или атрофией ацинарных клеток. Тогда и в клинике, и в данных биохимических исследований отсутствуют или минимальны изменения, свидетельствующие о воспалении, интоксикации, аутолизе, явно

преобладают симптомы снижения внешне- и внутрисекреторной функции ПЖ. К таким панкреатитам относятся поздние стадии ХП, когда содержание ферментов снижено и в крови, и в двенадцатиперстной кишке.

Данный принцип применим к любой из двух приведенных выше классификаций и хорошо дополняет характеристику больных.

Еще одной классификацией заболевания является Цюрихская классификация [15], разработанная преимущественно для алкогольного ХП. Она не учитывает множества других этиологических факторов развития ХП, однако, по мнению авторов, ее предложивших, может использоваться и для неалкогольного ХП. Эта классификация подчеркивает динамику течения болезни, но широко не принята, поскольку является весьма сложной.

Цюрихская классификация ХП [15]

1. Определенный алкогольный ХП.

В дополнение к общему и алкогольному анамнезу (прием > 80 г/сут чистого этанола), диагностическими являются один или более нижеследующих критериев:

- кальцификация ПЖ;
- умеренные ясно различимые повреждения протоков ПЖ (кембриджские критерии);
- наличие экзокринной недостаточности, определяемое как присутствие стеатореи (> 7 г жира в кале в сут), прекращающейся либо заметно уменьшающейся при приеме полиферментных препаратов;
- типичная гистологическая картина в ПЖ при исследовании после операционного материала.

2. Вероятный алкогольный ХП.

В дополнение к общему и алкогольному анамнезу (прием > 80 г/сут чистого этанола), диагноз ХП вероятен при наличии одного или более диагностических критериев:

- умеренные изменения протоков (Кембриджские критерии);
- рекуррентные или постоянные псевдокисты?;
- патологический секретинотест;
- эндокринная недостаточность.

3. Этиологические факторы:

- Алкогольный ХП.
- Неалкогольный ХП:

- тропический (пищевой) ХП;
- наследственный ХП;
- метаболический (гиперкальциемия, гипертриглицеридемия) ХП;
- идиопатический (ранний и поздний) ХП;
- аутоиммунный ХП;
- ХП из-за разных причин (лучевые, лекарственные поражения);
- ХП, связанный с анатомическими аномалиями ПЖ: периапулярные дуоденальные кисты, pancreas divisum, обструктивный ХП, посттравматически измененные панкреатические протоки).

4. Клинические стадии:

- Ранняя стадия: повторные атаки алкогольного ОП без признаков явных последующих изменений ПЖ.
- Поздняя стадия: любые признаки вероятного или определенного ХП.

В Японии применяется классификация ХП, предложенная в 1997 г. Японским обществом по изучению ПЖ (Japan Pancreas Society) [22]. Она,

на наш взгляд, плохо отражает клинические варианты течения ХП, этиологию заболевания и является сугубо функционально-морфологической. Данная классификация будет подробно приведена нами в следующей главе, посвященной диагностике ХП.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко С. Ф., Курыгин А. А., Рухляда Н. В., Смирнов А. Д. Хронический панкреатит: Руководство для врачей.— СПб.: Питер, 2000.— 416 с.
2. Буюш Э. Р. Современная классификация хронического панкреатита // Клинический спектр гастроэнтерологии, гепатологии.— 2003.— № 3.— С. 8—12.
3. Губергриц Н. Б., Христищ Т. Н. Клиническая панкреатология.— Донецк: ООО «Лебедь», 2000.— 416 с.
4. Заривчацкий М. Ф., Блинов С. А. Острый панкреатит.— Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2002.— 103 с.
5. Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов Г. Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Клинический спектр гастроэнтерологии, гепатологии.— 1990.— № 10.— С. 96—99.
6. Ивашкин В. Т. Современные проблемы панкреатологии // Вестник РАМН.— 1993.— № 4.— С. 29—34.
7. Кузин М. И., Данилов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит.— М.: Медицина, 1985.— 368 с.
8. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит // Нов. мед. журн.— 1997.— № 2.— С. 7—
9. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum.— 2002.— № 1.— С. 23—26.
10. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Гребенева Л. С. Диагностика и дифференцированное этапное лечение больных хроническим панкреатитом: Методические рекомендации.— М., 2002.— 31 с.
11. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З. Деструктивный панкреатит. Стандарты диагностики и лечения // Анн. хир. гепатол.— 2001.— № 2.— С. 115—122.
12. Саркисов Д. С., Саввина Т. В. Патологическая анатомия хронического панкреатита.— В кн. Хронический панкреатит. / Под ред. М. И. Кузина, М. В. Данилова, Д. Ф. Благовидова.— М.: Медицина, 1985.— С. 29—46.
13. Смагин В. Г., Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А. Диагностика и дифференцированное этапное лечение больных хроническим панкреатитом: Методические рекомендации.— М., 1987.— 30 с.
14. Циммерман Я. С. Принципы построения рабочей классификации хронического панкреатита // Клинический спектр гастроэнтерологии, гепатологии.— 1995.— № 1.— С. 61—64.
15. Amman R. W. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis // Pancreas.— 1997.— Vol. 14.— P. 215—221.
16. Axon A. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in chronic pancreatitis: the Cambridge classification // Radiol. Clin. North. Am.— 1989.— Vol. 27.— P. 39—50.
17. Buckler M. W., Malfertheiner P. Acute pancreatitis: Novel concepts in biology and therapy.— Berlin—Vienna: Blackwell Wissen-Schafts-Verlag, 1999.— 548 p.
18. Chan S. 71, Singer M. V. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis: proposal based on current knowledge and its natural history // Scand. J. Gastroenterol.— 1994.— Vol. 29.— P. 949—960.
19. Cotton P. B., Sarner M. International workshop on pancreatitis. In: Gyr K. E., Singer M. V., Sarles H., eds. / Pancreatitis: concepts and classification.— Amsterdam: Elsevier, 1984.— P. 239.
20. Etemad B., Whitcomb D. C Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology.— 2001.— Vol. 120.— P. 682—707.
21. Hess W. Die Erkrankungen der Gallenwege und das Pankreas // Diagnostik, Klinik und chirurgische Therapie.— Stuttgart, 1961.
22. Homma T., Harada H., Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society // Pancreas.— 1997.— Vol. 15.— P. 14—15.
23. Hubner K. Pathologisch-anatomische Übersicht der Pankreaserkrankungen // Therapie-woche.— 1978.— Bd 28.— S. 6878—6890.

24. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.—1994.—Vol.107.—P.1481—1487.
25. Perlow W., Baraona E., Lieber C. S. Symptomatic intestinal disaccharidase deficiency in alcoholics // *Gastroenterology*.— 1977.— Vol.72.— P.680—684.
26. Sarles N. Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseille 1963 // *Bibl. Gastroenterol.*- 1965.- Vol. 7,- P.7-8.
27. Sarles H., Adler G., Demi Я. et al The pancreatitis classification of Marseilles, Rom — 1998 // *Scand. J. Gastroenterol.*- 1989.—Vol. 24.- P. 641-642.
28. Sarles N. Definition and classification of pancreatitis // *Pancreas*.— 1991.— Vol.6.— p. 470-474.
29. Sarner M., Cotton P. B. Classification of pancreatitis // *Gut*.- 1984.—Vol.25.—P.756-759.
30. Singer M. W., Gyr K., Sarles N. Revised classification of pancreatitis: report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28—30, 1984 // *Gastroenterology*.- 1985.- Vol.89.- P. 683—685.
31. Steer M. L., Vaxman I., Freedman S. Chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med*.— 1995.— Vol. 332.-P. 1482-1490.
32. Uomo G. How far are we from the most accurate classification system for chronic pancreatitis? // *JOP. J. Pancreas (Online)*.— 2002.— Vol. 3 (3).- P. 62—65.

Диагностика хронического панкреатита

Изучение заболеваний ПЖ долгие годы оставалось весьма трудной задачей, что было обусловлено топографоанатомическими особенностями данного органа и скрытым характером большинства его заболеваний на начальных стадиях [34]. Однако быстрый прогресс технологий, произошедший за последние 20 лет, революционизировал процесс обследования больных с патологией ПЖ, позволив врачам устанавливать диагноз с точностью, о которой раньше нельзя было и мечтать [28]. Был предложен ряд высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов: определение специфических панкреатических ферментов и цитокинов, генетические исследования, лучевые (УЗИ, КТ, МРТ), эндоскопические (ЭРХПГ, эндо-УЗИ) и другие методы исследования [34]. В целом, процесс развития диагностических технологий в панкреатологии можно разделить на три этапа: до начала 70-х годов, 70—80-е годы и период, начавшийся с 90-х годов XX в.

На первом этапе диагностические возможности врача-панкреатолога были ограничены клиническим обследованием больного, изучением результатов копрофаммы и рентгенологическим исследованием органов брюшной полости. Чувствительность и специфичность, а следовательно, и диагностическая информативность этих методов были низкими. Типичный копрологический синдром недостаточности панкреатического переваривания развивается при утрате 80—90 % функционирующей паренхимы органа [46]. Обзорная рентгенофафия органов брюшной полости позволяет выявить кальцинаты в ПЖ лишь на поздней стадии заболевания у 30 % больных [18], поэтому наиболее курабельные больные, имеющие незначительные нарушения панкреатической функции, практически не попадали в поле зрения клиницистов [34].

Второй этап развития диагностических технологий в панкреатологии был отмечен появлением большого числа высокоинформативных методов визуализации ПЖ и исследованиями панкреатической функции, которые широко используются и по сей день.

Среди методов визуализации «золотым стандартом» в диагностике ХП в целом ряде случаев считается ЭРХПГ [34]. Сведения об успешном применении ЭРХПГ в клинике появились в 1968—1969 гг., в нашей стране данная методика впервые была выполнена в 1971 г. [9]. ЭРХПГ позволяет получить детальное рентгеновское изображение протоковой системы железы с характерными патологическими изменениями. Недостатками метода являются инвазивность и невозможность оценить изменения непосредственно паренхимы железы, сложность проведения динамического мониторинга; риск развития осложнений достигает 10 % [34].

Среди неинвазивных методов инструментальной диагностики большую популярность завоевало УЗИ в связи с общедоступностью, простотой и

рентабельностью, сочетающимися с достаточно высокими чувствительностью и специфичностью [46], возможностью динамического наблюдения за состоянием ПЖ. Перспективным методом в распознавании изменений размеров, конфигурации и плотности ПЖ является КТ. Чувствительность (74—92 %) и специфичность (85—90 %) этого метода в целом несколько превышают аналогичные показатели для УЗИ [32]. Она позволяет выявить очаги некрозов, кальцинаты и кисты, которые не удастся обнаружить при помощи УЗИ. Кроме того, важным преимуществом КТ является меньшая частота неудач, связанных с тучностью больных или наличием газа в толстой кишке. Вместе с тем КТ пока не является общедоступной (по российским меркам) из-за высокой стоимости. МРТ по своей информативности сопоставима с КТ, однако применение МРТ в клинической практике остается ограниченным в связи с недостаточной доступностью и высокой стоимостью [34].

Общим недостатком методов визуализации ПЖ является недостаточная информативность при раннем распознавании ХП, когда морфологические изменения в ПЖ минимальны или еще отсутствуют. В этом случае необходимо исследование панкреатической функции. Тесты, позволяющие определить внешнесекреторную недостаточность ПЖ, можно разделить на 2 группы: прямые методы, требующие дуоденального зондирования, и неинвазивные косвенные тесты.

Прямые методы оценки панкреатической функции заключаются в непосредственном определении показателей панкреатической секреции (ферменты, бикарбонатная щелочность, объем секрета) в дуоденальном содержимом, полученном с помощью двухканального зонда до и после экзогенного (гормонального) или эндогенного (пищевая смесь) стимулирования. Однако эти тесты занимают много времени, являются дорогостоящими, их результаты трудно воспроизводимы. Поэтому использование данных тестов не подходит для практического применения и ограничивается научными центрами [34].

Позже были предложены химические и радионуклидные методы количественной оценки стеато- и креатореи, позволяющие определить панкреатическую недостаточность в более ранней стадии и дифференцировать ее с внепанкреатическими причинами синдрома мальабсорбции. Радионуклидные методы не получили широкого распространения в связи с высокой стоимостью и наличием лучевой нагрузки на организм исследуемого. Кроме того, результаты этих методов зависят от всасывания в тонкой кишке, что не всегда адекватно отражает степень поражения ПЖ. Основным недостатком большинства косвенных функциональных тестов является их низкая чувствительность, особенно в начале заболевания, при легкой внешнесекреторной недостаточности.

Третий этап развития диагностических исследований при болезнях ПЖ ознаменовался разработкой ряда методов, позволяющих с высокой степенью надежности определять развитие ХП уже на ранних стадиях заболевания.

Из методов визуализации большой интерес в последние годы вызывает эндоскопическая ультрасонография. Метод появился еще в 80-е годы, но широкое распространение получил только в конце 90-х годов. С помощью эндоскопической ультрасонографии стало возможным выявлять ранние изменения паренхимы и протоков ПЖ, детализировать выраженные изменения ПЖ, выявляя недиагностированные при УЗИ, КТ и ЭРХПГ патологические образования. Чувствительность данного метода составляет 86 %, специфичность — 98 % [63]. Дальнейшее развитие в 90-е годы получила

КТ. Уже несколько лет существуют программы для построения трехмерных изображений, позволяющие оценить внутреннюю структуру паренхиматозного органа, просвет сосудов, протоков, внутриорганные образования [32].

СРЕДИ МЕТОДОВ исследования функции ПЖ В Последние годы большой интерес вызывают тесты прямой количественной оценки содержания панкреатических ферментов в кале иммуноферментным методом. Они обладают всеми преимуществами косвенных тестов и в значительной мере лишены их недостатков.

Несмотря на столь бурное развитие различных методов диагностики ХП, до настоящего времени остается значительным число диагностических ошибок, достигающих при хронических панкреатитах 10—50 %, причем возможна как гипер-, так и гиподиагностика ХП [104]. О сложности диагностики панкреатитов свидетельствует использование большого количества самых различных тестов — свыше 80 только биохимических методов [17, 96]. Гипердиагностика связана с тем, что врачи нередко ассоциируют с панкреатитом боль в левом подреберье, которая может быть связана не только с патологией ПЖ, но и с заболеваниями желудка, селезенки, левой почки, селезеночного угла поперечной ободочной кишки. Так, частота гипердиагностики ХП достигает 61,9 % на догоспитальном и 45,5 % на раннем госпитальном этапах. Несколько реже имеет место недооценка проявлений панкреатита — в 10—43 % случаев [77]. Причинами частых диагностических ошибок являются особенности анатомического расположения органа, неспецифичность клинических проявлений; ненадежность, сложность, низкие специфичность и чувствительность многих лабораторных тестов, что в конечном счете приводит к назначению неадекватного или несвоевременного лечения.

Таким образом, из-за отсутствия объективных лабораторно-инструментальных критериев определить наличие у пациента обострения ХП зачастую достаточно сложно. Особенно трудна диагностика болевых форм панкреатита и abortивных форм экзокринной недостаточности ПЖ. Часто врачи-интернисты склонны расценивать жалобы пациента как соматоформное болевое расстройство, сопровождающееся типичным диагностическим и лечебным поведением. Особенно это характерно для врачей Западной Европы и США, где в основе диагностики и лечения заложены жесткие стандарты. Этим пациентам, как правило, советуют обратиться к своему психологу, так как объективные лабораторно-инструментальные критерии поражения ПЖ отсутствуют. Такой подход привел к тому, что в странах Западной Европы, обладающих мощнейшей диагностической базой, диагноз хронического панкреатита устанавливается в среднем через 1,5 года после появления первых симптомов заболевания. В то же время существуют данные, что симулировать или агgravировать свое страдание склонны не более 5 % больных, попадающих в соматический стационар. Нельзя отрицать и того факта, что соматические проблемы у пациентов с длительным анамнезом ХП неминуемо приводят к формированию определенных психических нарушений [22].

5.1. Клиническая картина

В этом разделе мы опишем основные клинические синдромы, встречающиеся при хроническом панкреатите, а также данные объективного обследования больных ХП. Кроме того, будут отдельно рассмотрены синдром трофологической (белково-энергетической) недостаточности и основные

подходы к его диагностике, поскольку этот синдром встречается у больных ХП достаточно часто, обуславливая тяжесть общего состояния больного и прогноз заболевания, в то время как в большинстве современных руководств, посвященных заболеваниям ПЖ, данный вопрос не получил должного представления.

5. / 1. Основные клинические синдромы

Наиболее частыми клиническими синдромами у больных ХП являются болевой абдоминальный синдром, синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ, синдром трофологической недостаточности и синдром эндокринных нарушений. К самым частым симптомам следует отнести симптомы желудочной диспепсии (упорная тошнота, снижение и отсутствие аппетита, рвота, не приносящая облегчения, отрыжка), однако они являются малоспецифичными [273], встречаясь при чрезвычайно большом числе заболеваний.

В целом симптоматика ХП весьма вариабельна, она различна в период ремиссии и обострения заболевания, зависит от клинической формы течения, стадии ХП и ряда других факторов. Существует мнение, что клинические проявления ХП малоспецифичны [42, 49, 106], однако мы все же рассмотрим основные клинические синдромы.

5.1.1.1. Болевой абдоминальный синдром

Болевой синдром встречается у большинства больных ХП и является наиболее ярким проявлением заболевания. Однако не следует забывать, что примерно у 15—16 % больных ХП боли отсутствуют [46, 251], что отчасти наблюдается на фоне прогрессирующего снижения экзокринной функции ПЖ [90, 164, 303]. Согласно мнению R. W. Ammann, исчезновение болей происходит при появлении кальцификатов в паренхиме ПЖ, стеатореи и сахарного диабета, т. е. в среднем через 5—18 лет после манифестации клинической картины ХП [89]. Эти данные подтверждаются результатами исследований A. H. Girdwood [191], в которых отмечено, что 31 % пациентов с безболевыми формами ХП имели выраженную внешне-секреторную недостаточность ПЖ. Следует отметить, что число больных ХП с наличием выраженной внешнесекреторной недостаточности и стойкого болевого абдоминального синдрома было достоверно меньше, составляя всего 3 %.

Механизмы возникновения болей. Происхождение боли у больных ХП полностью не понято и, скорее всего, обусловлено многофакторным воздействием [338], включая воспаление [260], ишемию [350], обструкцию протоков ПЖ [174] с развитием панкреатической гипертензии [175, 354] при сохраняющейся секреции панкреатических ферментов. Подтверждают это мнение наблюдения за больными с наружными панкреатическими свищами, у которых введение через свищ в протоки ПЖ жидкости (изотонического раствора хлорида натрия или контрастного вещества) тотчас вызывает типичные боли, исчезающие после эвакуации введенной жидкости из протоков [42]. Наличие подобного механизма возникновения болей объясняет их усиление после приема пищи (см. далее) и других стимуляторов секреции ПЖ, повышающих давление в протоковой системе, частично или полностью блокированной за счет рубцовых и воспалительных стрик-

тур, конкрементов. На признании данного механизма основано применение дренирующих операций при лечении ХП.

По мнению R. W. Ammann, генез болевого абдоминального синдрома при ХП обусловлен двумя механизмами [92]: первый механизм вызван воспалением, при этом болевой синдром может быть интенсивным, напоминая таковой при ОП. сраженный характер, периодически рецидивирует и перемежается безболевыми периодами различной продолжительности. Болевой синдром более интенсивный в течение первых 6 лет от начала заболевания [395], с течением времени боли уменьшаются, через 10 лет менее 50 % пациентов характеризуются наличием данного синдрома [273, 321]. По данным G. Cavallini и соавт., после 15 лет с момента установления диагноза более 25 % больных ХП продолжают страдать от рецидивирующего болевого абдоминального синдрома, однако частота атак панкреатита в среднем, как правило, не превышает 1 эпизода обострения ХП в год [437].

Второй механизм болевого абдоминального синдрома, по R. W. Ammann, обусловлен развитием осложнений, в частности псевдокист, способных при определенном их расположении и размере оказывать компрессию двенадцатиперстной кишки, вирсунгова протока, билиарного тракта и других органов [92].

Предполагается, что прогрессирующий фиброз в зонах прохождения сенсорных нервов приводит к их сдавлению и развитию нейропатии, увеличивая тропность панкреатических сенсорных нервов к воздействию различных экзогенных воздействий (алкоголя, лекарственных средств и прочих факторов) [119, 130]. Кроме того, имеют место и другие факторы — перипанкреатическое воспаление с вовлечением двенадцатиперстной кишки и ретроперитонеального пространства, стеноз дистального отдела холедоха, раздражение листка брюшины, покрывающего переднюю поверхность ПЖ, наличие псевдокист и патология соседних органов [119, 293, 316, 350, 389]. Сопутствующая патология желудка и двенадцатиперстной кишки, составляющая в ассоциации с ХП 40 % случаев и более, также играет существенную роль в структуре и выраженности болевого абдоминального синдрома [396]. Существует мнение, что механическая аллодиния центрального происхождения (восприятие боли при неболевом раздражении) является одним из механизмов формирования болевого абдоминального синдрома у больных ХП [166].

Считается, что при одновременной реализации двух и более механизмов развивается длительно сохраняющийся упорный болевой синдром, выраженный даже после стихания острых явлений обострения ХП.

Локализация болей. Считается, что при ХП боль не имеет четкой локализации, возникая в верхнем или среднем отделе живота слева или посередине, иррадирует в спину, иногда принимая опоясывающий характер. В некоторых случаях боль исходно локализуется в спине [106]. Имеются указания, что такой наиболее часто встречаемый симптом, считающийся, пожалуй, «неотъемлемым» признаком обострения ХП, как опоясывающие боли в верхнем отделе живота, является следствием пареза поперечной ободочной кишки либо самостоятельной патологией толстой кишки [57].

Чаше больных беспокоят боли в эпигастрии и левом подреберье. Иногда больные жалуются на «высокие» боли, интерпретируя их как боль в ребрах, в нижних отделах левой половины грудной клетки. При прогрессировании внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ХП присоединяется вторичный энтерит, обусловленный избыточным

бактериальным ростом в кишечнике, особенно выраженный при алкогольном и билиарном вариантах заболевания [83, 411], который даже выделяют в отдельный энтеропанкреатический синдром [19]. При этом боли в эпигастрии, левом подреберье несколько стихают; начинают доминировать боли схваткообразного характера в околопупочной области. У больных алкогольным панкреатитом чаще наблюдаются боли в правом подреберье из-за сопутствующего холецистита, гепатита, цирроза печени, дуоденита [56].

Наиболее характерна иррадиация болей в левую половину грудной клетки сзади, в левую половину поясницы по типу «левого полупояса» или по типу «полного пояса». Возможна также иррадиация в левую руку, под левую лопатку, за грудину, в прекардиальную область, в левую половину нижней челюсти. При этом больные нередко госпитализируются в кардиологические отделения с подозрением на наличие острого коронарного синдрома.

Интенсивность и характер болей. Более чем у половины больных болевой абдоминальный синдром имеет высокую интенсивность [106], нередко приводя с развитием вторичных психических нарушений. На поздних стадиях ХП интенсивность болей уменьшается, как, впрочем, меняется и их характер. Если на ранних стадиях ХП обострение клинически напоминает ОП с наличием интенсивных ноющих, режущих, «жгучих» болей, то в последующем по мере нарастания экзокринной недостаточности ПЖ чаще отмечаются боли, типичные для энтеропанкреатического синдрома.

Время возникновения болей. Более чем у половины больных болевой абдоминальный синдром сохраняется длительное время. Как правило, боли усиливаются на фоне приема пищи, обычно через 30 мин (особенно при стенозировании панкреатических протоков) [106]. Это связано с тем, что именно в это время начинается эвакуация пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку, и ПЖ испытывает секреторное напряжение.

В целом, боли провоцируются обильной, жирной, жареной, копченой и в меньшей степени острой пищей, алкоголем и газированными напитками, т. е. усиление болей связано с усилением стимулирующих ее влияний. Наиболее часто больные отмечают обострение ХП при совокупном действии вышеуказанных факторов и курении.

У части пациентов появление боли не связано с едой [106]. Боли могут быть приступообразными с длительностью атак от нескольких часов до 2—3 сут, постоянными монотонными или постоянными с приступообразным усилением. При развитии панкреонекроза боли уменьшаются из-за гибели окончаний чувствительных нервов.

Редко больных беспокоят ночные боли, связанные с нарушением секреции бикарбонатов, вызывающих нейтрализацию последствий ночной гиперсекреции соляной кислоты, что часто заставляет врача думать о наличии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки [19].

Варианты болевого абдоминального синдрома. Как следует из вышесказанного, болевой абдоминальный синдром при ХП не имеет четкой специфичности, что, в частности, послужило основанием для выделения нескольких наиболее типичных его вариантов [54]:

- язвенноподобный;
- по типу левосторонней почечной колики;
- синдром правого подреберья (в 30—40 % протекает с холестазом);
- дисмоторный;
- распространенный (без четкой локализации).

5.1.1.2. Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ обусловлен уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы в результате ее атрофии, фиброза, неоплазии, либо нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку в силу блока выводных протоков ПЖ конкрементом, опухолью, густым и вязким секретом. Следовательно, этот синдром встречается как при ХП, так и при раке ПЖ и фатерова сосочка, муковисцидозе и других наследственных заболеваниях и аномалиях развития ПЖ [50].

Клинически синдром проявляется нарушением пищеварения, обусловленным снижением синтеза панкреатических ферментов — мальдигестией. В последние годы более обоснованной стала точка зрения, что различные расстройства процессов переваривания пищи, развивающиеся при данном синдроме, приводят вторично и к нарушению процессов всасывания (мальабсорбции), которые уже и определяют всю клиническую симптоматику синдрома. Так что, в целом, имеет смысл говорить о синдроме мальабсорбции панкреатического происхождения [50].

Кроме того, выделяют так называемую вторичную панкреатическую недостаточность, когда панкреатические ферменты не активируются либо инактивируются в кишечнике (табл. 5.1). Как мы уже отмечали в 3 главе, этот механизм может быть реализован и при ХП.

Первичную панкреатическую недостаточность можно разделить на абсолютную и относительную. Абсолютная внешнесекреторная недостаточность обусловлена истинным снижением синтеза ферментов и бикарбонатов вследствие резекции ПЖ, атрофии ее паренхимы или субтотального замещения паренхимы ПЖ опухолевой тканью. Относительная первичная экзокринная недостаточность ПЖ развивается при обструктивных формах ХП, опухоли фатерова сосочка и раке ПЖ с поражением дистального отдела ГПП, когда на фоне условно сохранной паренхимы имеет место блок поступления панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку.

Развитие стеатореи при ХП чаще обусловлено нарушением панкреатического липолиза в результате снижения синтеза панкреатической липазы.

Таблица 5.1

Причины панкреатической недостаточности

Первичная панкреатическая недостаточность	Вторичная панкреатическая недостаточность
Хронический панкреатит Муковисцидоз Липоматоз ПЖ взрослых (при ожирении) Резекция ПЖ Изолированная недостаточность липазы Синдром Швахмана Синдром Йохансона—Близзарда Агенезия (врожденное отсутствие ПЖ либо ее части) Врожденная гипоплазия ПЖ Рак ПЖ	Заболевания слизистой оболочки тонкой кишки (уменьшение секретиновой и холецистокининовой стимуляции ПЖ) Гастронома (инактивация ферментов ПЖ) Анастомоз по Бильрот II (плохое перемешивание пищевого комка с ферментами ПЖ) Недостаточность энтерокиназы Недостаточность поступления белков с пищей Желчнокаменная болезнь, постхолецистэктомический синдром, циррозы печени (дефицит желчных кислот, асинхронизм поступления в двенадцатиперстную кишку желчи и панкреатического сока)

Нарушение секреции бикарбонатов, возникающее как в результате частичной обструкции панкреатического протока, так и при гиперацидных состояниях, приводит к «ацидификации» двенадцатиперстной кишки [44, 342]. В кислой среде наряду с инактивацией панкреатической липазы происходит преципитация желчных кислот и нарушается формирование мицелл. Этот процесс усугубляет мальабсорбцию жиров при экзокринной недостаточности ПЖ. Непереваренные жиры гидроксилируются в просвете толстой кишки бактериями, в результате чего стимулируется секреторная активность колоноцитов.

Значение колипазы в мальабсорбции жира у взрослых неизвестно, хотя у детей колипаза, по-видимому, выполняет важные функции, т. к. стеато-рея и колипаза коррелируют лучше, чем липаза и стеаторея [187].

Хотя основное внимания большинства исследователей направлено в сторону изучения мальабсорбции жира у больных с панкреатогенной панкреатической недостаточностью, существуют исследования, демонстрирующие и мальабсорбцию крахмала [245, 302].

Клиническая картина при синдроме внешнесекреторной панкреатической недостаточности характеризуется обычно увеличением объема стула (полифекалия) и частоты стула (диарея); кал имеет кашицеобразную или водянистую консистенцию, часто приобретает неприятный, зловонный запах, характеризуется сероватым оттенком с блестящей поверхностью (жирный, «сальный»), а при наличии выраженной стеатореи кал плохо смывается со стенок унитаза. Нередко больные отмечают остатки переваренной пищи в кале — лиентерею.

Из-за уменьшения степени ферментной обработки нутриентов повышается риск всасывания «недорасщепленных» молекул, что у 30—35 % больных панкреатитами проявляется явлениями пищевой аллергии — крапивницей, экземой и другими аллергическими симптомами [19].

В результате нарушения всасывания в кишечнике при внешнесекреторной недостаточности ПЖ развивается синдром белково-энергетической недостаточности, характеризующийся прогрессирующим похуданием, в тяжелых случаях — дегидратацией, дефицитом прежде всего жирорастворимых витаминов и микроэлементов, анемией и другими нарушениями [50] (см. раздел 5.1.4).

Дополнительными факторами, способствующими снижению массы тела, считаются декомпенсированный сахарный диабет и вторичные расстройства аппетита, в том числе на фоне злоупотребления наркотическими и ненаркотическими анальгетиками, алкоголем. В ряде случаев у больных с выраженной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ похудание отмечается на фоне нормального и даже повышенного аппетита. Большое значение придать нередко имеющей место желудочной дисмоторике, проявляющейся тошнотой, рвотой, ранним насыщением и другими симптомами [342]. Важно отметить, что эти симптомы могут носить как кратковременный характер, эквивалентный периоду атаки панкреатита, так и длительный в результате глубоких расстройств пищеварения и регуляции гастроинтестинальной моторики у больных со стойким дуоденогастральным рефлюксом и выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, а также в редких случаях при развитии блока двенадцатиперстной кишки увеличат тм ГОЛОВНОЙ пж с явлениями высокой частичной кишечной непроходимости.

Данный механизм как непосредственно приводит к дефициту суточного калоража и дисбалансу поступающих нутриентов, так и опосредованно — через вторичные расстройства аппетита.

Отдельный вклад в развитие похудения вносит тщательное соблюдение

больным редуцированной диеты с ограничением наиболее энергоемких продуктов — жиров и углеводов, а также наличие вторичных невротических расстройств — ситофобии. Кроме того, легкоусвояемые углеводы ограничиваются у лиц с развившимся панкреатогенным сахарным диабетом.

5.1.1.3. Синдром эндокринных нарушений

Клинические проявления нарушений внутрисекреторной функции ПЖ принадлежат к числу нередких, но относительно поздних симптомов ХП, которые выявляются в среднем у 25 % больных [42]. Несмотря на то что у большей части пациентов эти симптомы затушевываются другими, более яркими проявлениями панкреатита и могут быть выявлены только при лабораторном исследовании, эндокринные нарушения занимают одну из лидирующих позиций в причинах снижения качества жизни больных ХП [344, 396].

Синдром эндокринных нарушений проявляется в двух вариантах.

1. Гиперинсулинизм возникает чаще на ранних стадиях ХП, когда функциональные возможности ПЖ сохранены, и проявляется приступами гипогликемических состояний. Возникают чувство голода, дрожь во всем теле, холодный пот, слабость, беспокойство, возбуждение, мышечная дрожь и парестезии. Это состояние может длиться от нескольких часов до нескольких суток. Такие приступы появляются нередко утром натощак или на фоне длительного голодания, быстро исчезают после приема пищи, но могут рецидивировать спустя 2—3 ч. Более чем у $\frac{1}{3}$ больных приступ сопровождается судорожными явлениями, характерными для эпилептического припадка, — возможны потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, отмечается послеприступная амнезия. При учащении приступов гипогликемии и хроническом понижении уровня сахара в крови появляются признаки поражения коры головного мозга — ухудшается память, изменяется почерк, развиваются эмоциональная неустойчивость, раздражительность и апатия, легко возникает дезориентация, появляются навязчивые идеи и даже галлюцинации [41]. Появление такой клинической картины требует проведения дифференциального диагноза с инсулиномой.

Отчасти гиперинсулинизм объясняется полинезией (большим количеством островков Лангерганса) или макронезией (островки больше нормального размера) [60], однако на поздних стадиях ХП относительный гиперинсулинизм развивается при истощении продукции контринсулярного гормона глюкагона [19].

К сожалению, частая недостаточная информированием практических врачей о симптоматике гиперинсулинизма может приводить больных ХП к психиатру и невропатологу, которые длительно лечат их без эффекта.

2. Панкреатогенный сахарный диабет развивается вследствие атрофии островковых клеток и замещения их соединительной тканью. Как и внешнесекреторные нарушения, развитие сахарного диабета более характерно для тех форм ХП, которым свойственно развитие наиболее грубых изменений паренхимы ПЖ. Так, по оценке Р. Banks, частота инсулярной недостаточности, включая случаи нарушения толерантности к углеводам, достигает у больных некалькулезным ХП 50 %, в этом числе у 30 % развивается сахарный диабет. При калькулезном ХП эти цифры достигают 90 и 61 % соответственно [105].

В период обострения ХП или атаки ОП также нередко повышается уро-

вень глюкозы крови. В этом случае гипергликемия связана с отеком ПЖ и подавлением трипсином продукции инсулина. При этом по мере разрешения клинической картины обострения ХП уровень глюкозы крови, как правило, нормализуется [19].

Выявление симптомов сахарного диабета может быть затруднительно, что, в частности обусловлено часто встречающейся при панкреатитах низкой потребностью в эндогенном инсулине в связи со снижением общего калоража пищи, нарушением усвоения нутриентов на почве экзокринной панкреатической недостаточности.

Клиническое течение диабета у больных ХП имеет свои особенности. Появление симптомов диабета обычно спустя несколько лет после начала болевых приступов позволяет говорить о вторичном характере поражения инсулярного аппарата. Вторичный диабет при панкреатите, в особенности в начале заболевания, протекает легче «эссенциального». Потребность в инъекциях инсулина обычно сравнительно невысока, относительно редко развиваются диабетическая кома и кетонурия [42].

Зависимости между развитием эндокринной и экзокринной недостаточности не наблюдается [273, 363]. Примерно у 20 % больных ХП с длительностью заболевания более 10 лет сахарный диабет не выявляется. Как мы уже отмечали ранее, наиболее часто сахарный диабет возникает на фоне тропического панкреатита и может быть доминирующим в клинической картине заболевания [359].

В заключение следует отметить, что сахарный диабет у больных ХП отличается от других форм инсулиновой недостаточности, в частности склонностью к гипогликемическим состояниям, поэтому они нуждаются в частом контроле уровня глюкозы крови. К ранним клиническим признакам сахарного диабета относятся частые инфекции и кожные заболевания [273].

5.1.1.4. Клинические синдромы, обусловленные ферментемией

Интоксикационный синдром проявляется общей слабостью, гипотонией, отсутствием аппетита, лихорадкой, тахикардией, лейкоцитозом и повышением СОЭ. В ряде случаев на фоне выраженной гиперферментемии развивается интоксикационный психоз, обусловленный генерализованным поражением сосудов головного мозга с расстройствами мозгового кровообращения, гипоксией и отеком. Наиболее уязвима исходно небезупречная центральная нервная система — психоз чаще (в 80 % случаев) наблюдается у больных, злоупотребляющих алкоголем и имеющих токсические поражения печени. Кроме того, возникновению психоза может способствовать выраженный склероз сосудов головного мозга, протекающий с признаками церебрально-сосудистой недостаточности [41].

Клиническая картина интоксикационного психоза характеризуется продромальными явлениями — эйфорией, суетливостью, тремором верхних конечностей. Дальнейшее прогрессирование энцефалопатии характеризуется тремором последовательно развивающимися симптомами [41]:

- резко выраженным психомоторным возбуждением на фоне затемнения сознания с нередкими зрительными и (реже) вербальными галлюцинациями, несколько реже наблюдаются тонические судороги;
- высокой гипертермией постоянного типа на фоне продолжающейся избыточной и патологической психической активности;

— угнетением психической и двигательной активности с переходом в ступор.

Тромбогеморрагический синдром развивается при выраженном «уклонении» ферментов в кровь и считается одним из основных клинико-лабораторных проявлений панкреатической агрессии при ОП. Стадия гиперкоагуляции может реализоваться в тромбозы ряда сосудистых регионов — в портальной системе, в системе легочных, мезентериальных, коронарных и церебральных сосудов. При фульминантном течении панкреатита с высокой трипсинемией развивается коагулопатия потребления (форма тромбогеморрагического синдрома), которая клинически проявляется кровоизлияниями в местах подкожных инъекций и кровотечениями из мест пункций и катетеризации [41].

5.1.1.5. Синдромы сдавления соседних органов

Синдромы сдавления соседних органов наиболее характерны для осложненных форм ХП с формированием псевдокист, псевдотуморозных панкреатитов, аномалий развития ПЖ (кольцевидная ПЖ и др.) и рака ПЖ, что требует наиболее тщательного обследования и дифференциального диагноза.

Синдром сдавления двенадцатиперстной кишки (синдром дуоденальной кишечной непроходимости) проявляется клинической картиной высокой тонкокишечной непроходимости. Клиническим проявлением служит частая, истощающая рвота, приводящая к обезвоживанию, водно-электролитным расстройствам и трофологической недостаточности.

Синдром билиарной гипертензии проявляется механической желтухой и холангитом и не является редким. До 30 % больных в стадии обострения ХП имеют преходящую или стойкую гипербилирубинемия [42]. Наличие стеноза внутриванкреатической части общего желчного протока отмечается в пределах от 10 [345] до 46 % [436] случаев. Причинами синдрома являются увеличение головки ПЖ со сдавлением ею терминального отдела холедоха, патология БДС (конкременты, стеноз), *Pancreas divisum* [298, 400].

В первом случае желтуха чаще развивается медленно, исподволь. В начале видимая желтуха может отсутствовать, а билиарная гипертензия может проявляться лишь тупыми болями в правом подреберье, умеренным повышением билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, некоторой дилатацией желчных протоков и снижением сократительной функции желчного пузыря. Следует отметить, что при панкреатитах, не сопровождающихся холелитиазом, латентная билиарная гипертензия, включая рентгенологические признаки сужения интрапанкреатической части холедоха и проксимальной желчной гипертензии, встречается намного чаще, чем выраженная желтуха. Лишь продолжающееся сдавление холедоха постепенно приводит в тотальную или субтотальную блокаду протока, а клинически — к яркой желтухе с ахалией, кожным зудом, гипербилирубинемией и другими типичными признаками.

При ХП с преимущественным поражением головки ПЖ появление желтухи обычно свидетельствует об обострении заболевания либо о возникновении осложнений (псевдокист), значительно реже появление желтухи обусловлено, наоборот, стиханием воспалительного процесса и развитием массивных рубцовых изменений в зоне внутриванкреатического отдела холедоха.

При постепенном нарастании тубулярного стеноза дистального отдела общего желчного протока на фоне сдавления его уплотненной головкой ПЖ при отсутствии сопутствующего холелитиаза и наличии нарастающей интенсивной желтухи может пальпироваться эластичный, безболезненный желчный пузырь — симптом Курвуазье [42]. В то же время существуют указания, что симптом Курвуазье не встречается при ХП, являясь патогномичным признаком рака ПЖ [60].

Синдромы сдавления селезеночной и портальной вены встречаются при псевдотуморозных панкреатитах, возможно сдавление вен кистами. Синдром клинически протекает аналогично тромбозу селезеночной и портальной вен. Наиболее типичным симптомом является спленомегалия. Синдром сдавления портальной вены характеризуется развитием подпеченочной портальной гипертензии с панкреатическим асцитом и варикозным расширением вен пищевода.

5.1.2. Данные объективного обследования

Результаты объективного обследования в последние годы часто недооцениваются врачами, зачастую внимание сосредоточивается на данных лабораторных и инструментальных методов исследования, тогда как время, потраченное на выполнение последних, может стать фатальным для больного панкреатитом. Диагноз панкреатита чрезвычайно сложен в постановке на основании проводимого физикального обследования, поэтому мы рекомендуем тщательно собирать анамнез заболевания, проводить общий осмотр больного и пальпацию живота.

Анамнез. Важнейшее значение во всей диагностике ХП придается анамнестическим данным. При выяснении анамнеза следует обратить внимание на следующие критерии, которые могут иметь диагностическую ценность:

- отягощенный наследственный анамнез (заболевания ПЖ у кровных родственников, особенно наличие тяжелых форм панкреатитов с вторичным сахарным диабетом);
- злоупотребление алкоголем, употребление суррогатов алкоголя, курение;
- документированный перенесенный ранее ОП;
- доказанная органическая патология желчевыводящих путей.

Как мы отмечали в главе 3, к настоящему моменту не достигнуто единого мнения по поводу вида и количества потребляемых алкогольных напитков, а также времени развития ХП у лиц, регулярно злоупотребляющих алкоголем. Возможно, это связано с наличием индивидуальной чувствительности ПЖ к воздействию этанола и продуктов его метаболизма, индивидуального уровня антиоксидантной защиты, наследственной предрасположенности, сопутствующих заболеваний двенадцатиперстной кишки и билиарного тракта, рядом других причин. Мы склонны считать, что ежедневное употребление более 100 г чистого этанола в течение нескольких лет закономерно приводит к развитию ХП даже без ярких эпизодов ОП за этот период.

Что касается наличия ОП в анамнезе, следует помнить, что алкоголики зачастую при появлении болевого абдоминального синдрома увеличивают дозы алкоголя, пытаясь заглушить боль, и, соответственно, вряд ли могут отчетливо описать в последующем эти эпизоды. Кроме того, в таких случаях даже при госпитализации в стационар многие больные выписываются

недостаточно обследованными, сразу после купирования или стихания болевого абдоминального синдрома.

Больные ОП и ХП неоднократно госпитализируются в инфекционные больницы с диагнозом пищевой токсикоинфекции, дизентерии, что обусловлено частым развитием диареи по типу «панкреатической холеры», когда стул принимает кровянистый оттенок в связи с сопутствующим геморроем, проктосигмоидитом [60].

Длительный болевой абдоминальный синдром, его интенсивность и безуспешность медикаментозного лечения в ряде случаев приводят к изменению психики, употреблению психотропных и наркотических средств. Эти больные годами наблюдаются у психиатра, что создает дополнительные трудности в адекватном сборе анамнестических данных, анализе предъявляемых больными жалоб и особенностей клинической картины.

Осмотр. Общее состояние больного может быть различным — от удовлетворительного до крайне тяжелого, что зависит от выраженности болевого синдрома, симптомов интоксикации, степени белково-энергетической недостаточности, нарушений центральной и периферической гемодинамики. Степень нарушения состояния питания весьма вариабельна. Язык обложен, иногда суховат.

При осмотре следует обращать внимание в первую очередь на следующие симптомы:

I. Симптомы, связанные с «уклонением» ферментов в кровь [19]:

- общий цианоз;
- симптом Холстеда — участки цианоза на передней брюшной стенке;
- симптом Грея—Тернера — цианоз боковых поверхностей живота;
- симптом Куллена — цианоз вокруг пупка;
- симптом Грюнвальда — экхимозы вокруг пупка, на ягодицах;
- симптом Дэвиса — сочетание цианоза кожи передней брюшной стенки и петехий на ягодицах;
- симптом Турнера — цианоз в углу между XII ребром и позвоночником слева;
- симптом Мондора — фиолетовые пятна на лице и туловище;
- симптом Лагерлефа — цианоз лица;
- симптом Гюльзова — покраснение лица с цианотическим оттенком;
- синдром Бальзера — жировые некрозы подкожной клетчатки, напоминающие узловатую эритему (вследствие «уклонения» в кровь липазы). Обычно наблюдается при жировом некрозе ПЖ;
- симптом Тужилина (симптом «красных капелек») — типичен для хронического рецидивирующего панкреатита, в отличие от вышеперечисленных симптомов, характерных больше для ОП. Симптом заключается в появлении ярко-красных пятнышек на коже груди, спины, живота. Эти пятнышки представляют собой сосудистые аневризмы и не исчезают при надавливании.

II. Симптомы, связанные со значительным отеком ПЖ:

- субиктеричность или иктеричность слизистых оболочек («ранняя» желтуха) и кожи уменьшаются и исчезают по мере уменьшения болевого синдрома, в отличие от желтухи при раке ПЖ. Иктеричность может быть также признаком токсического (реактивного) поражения печени;
- вынужденное колено-локтевое положение (уменьшение давления на солнечное сплетение);
- симптом Фитца — «выбухание» эпигастрия вследствие дуоденостеноза;
- икота (раздражение диафрагмального нерва).

III. Симптомы раздражения брюшины (Щеткина—Блюмберга и др.) на блюдается у $\frac{1}{3}$ больных ОП, чаще при геморрагическом панкреонекрозе и скоплении экссудата в сальниковой сумке или в свободной брюшной полости.

IV. Симптомы белково-энергетической недостаточности (см раздел 5.1.4):

- синдром Эдельмана — кахексия, фолликулярный гиперкератоз, истончение кожи, ее диффузная сероватая пигментация, паралич глазных мышц, вестибулярные расстройства, полиневриты, изменения психики;
- симптом Грота — атрофия подкожной клетчатки в проекции ПЖ;
- синдром Бартельхеймера — пигментация кожи над областью ПЖ.

Перкуссия и аускультация органов грудной клетки. Со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне интоксикации могут определяться явления миокардиодистрофии: расширение границ относительной тупости сердца, приглушенность тонов, тахикардия, систолический шум на верхушке, экстрасистолия. Параллельно тяжести ОП снижается артериальное давление. В ряде случаев выявляются признаки реактивного экссудативно-го плеврита слева, реже с обеих сторон.

Пальпация живота. При поверхностной пальпации может определяться болезненность в эпигастрии, левом подреберье. При глубокой пальпации выявляется болезненность в проекции ПЖ. Проекция ПЖ на переднюю брюшную стенку определяется следующим образом: срединную линию от мечевидного отростка до пупка делят на трети. Между верхней и средней третями проводят горизонтальную линию — влево до левой реберной дуги, вправо — вдвое меньше, чем влево, т. е., $\frac{2}{3}$ горизонтальной линии находятся слева, а $\frac{1}{3}$ — справа. Резистентности в проекции ПЖ обычно нет, так как она расположена забрюшинно. Лишь при неблагоприятном течении ОП (панкреонекроз), когда появляется раздражение брюшины, можно определить симптом Керте — поперечный пояс резистентности, соответствующий проекции ПЖ, а затем и разлитую резистентность [19].

Сама ПЖ в норме пальпируется редко, при ее увеличении иногда удается прощупать плотный болезненный тяж.

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

Дополнительное значение придают следующим симптомам [19]:

- боль при надавливании в левом реберно-позвоночном углу (точка Мейо—Робсона) свидетельствует о патологии хвоста ПЖ;
- гиперестезия в зонах Захарьина—Геда на уровне VIII—IX грудных позвонков сзади;
- симптом Кача — кожная гиперестезия в зоне иннервации VIII грудного сегмента слева;
- симптом Мюсси слева — боль при надавливании между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы у прикрепления к медиальному краю ключицы;

- симптом Ниднера — при пальпации всей ладонью хорошо определяется пульсация аорты в левом подреберье из-за давления на нее ПЖ;
- симптом Воскресенского — отсутствие пульсации брюшной аорты. Этот симптом прогностически неблагоприятен, так как свидетельствует о значительном увеличении ПЖ, которая «прикрывает» аорту;
- симптом Чухриенко — боль при толчкообразных движениях снизу вверх кистью, поставленной поперек живота ниже пупка;
- симптом Малле—Ги — болезненность слева ниже реберной дуги вдоль наружного края прямой мышцы живота.

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

5.1.3. Периоды клинического течения хронического панкреатита

В настоящее время в клинической картине ХП выделяют 3 периода [57]:

1. Начальный период (чаще — до 10 лет), характеризующийся чередованием периодов обострения и ремиссии. Основным проявлением обострения служат боли разной интенсивности и локализации: в правой верхней половине живота — при поражении головки ПЖ; в эпигастральной области — при преимущественном поражении тела ПЖ, в левом подреберье — при поражении хвоста ПЖ. Опоясывающий характер болей связан с парезом поперечной ободочной кишки и не является частым. Диспепсический симптомокомплекс бывает не всегда, носит явно сопутствующий характер и купируется при проведении лечения в первую очередь.

2. Второй период — стадия внешнесекреторной недостаточности ПЖ (чаще — после 10-летнего периода от начала заболевания). Боли уступают свое место диспепсическому симптомокомплексу (желудочному и кишечному). Симптомы желудочной диспепсии связаны с частыми явлениями дуоденостаза, дуоденогастрального и гастроэзофагеального рефлюкса; симптомокомплекс кишечной диспепсии возникает на фоне синдрома мальдигестии, появляются моторные нарушения кишечника в связи с недостаточностью выработки мотилина и изменением чувствительности рецепторного аппарата кишки к естественным стимулам. Болевой абдоминальный синдром становится менее выраженным, или его может не быть. Вследствие развившегося синдрома мальабсорбции прогрессируют похудание и другие проявления дефицита макро- и микронутриентов.

3. Осложненный вариант течения ХП (возможно развитие в любом периоде). Происходит изменение «привычного» варианта клинической картины: меняется интенсивность болей, она может стать постоянной, иррадиировать, быть динамичной под влиянием лечения. Более «упорно» представлен диспепсический симптомокомплекс. Так, при раздражении островкового аппарата ПЖ с высоким выбросом инсулина развивается гипогликемия, которая долгое время может доминировать в клинической картине. При формировании кист и инфекционных осложнениях изменяется обычная динамика ферментных тестов, гиперамилаземия может держаться неопределенно долго.

Периоды течения ХП, предложенные Р. G. Lankisch, J. Moessner и соавт. [276] с выделением еще одной стадии — преклинической, представляются нам более адаптированными к клинической работе, что позволяет рекомендовать их к практическому использованию.

I стадия. Преклиническая стадия, характеризующаяся отсутствием кли-

нических признаков заболевания и случайным выявлением характерных для ХП изменений при обследовании с помощью методик лучевой диагностики (КТ и УЗИ брюшной полости).

II стадия. Стадия начальных проявлений. Характеризуется частыми эпизодами обострения ХП, которые могут быть ошибочно расценены как ОП. Рецидивы заболевания могут быть легкими или тяжелыми, возникает угроза для жизни больного. Уже на данной стадии может наблюдаться осложненное течение ХП. Заболевание протекает с тенденцией к прогрессированию от повторных болевых эпизодов до постоянных умеренных болей, сопровождающихся вторичными расстройствами аппетита, невротическими расстройствами, и, как следствие — похуданием. Качество жизни на этой стадии может не изменяться, но чаще бывает сниженным. Стадия продолжается несколько лет. С течением времени эпизоды становятся менее тяжелыми, однако в периоды между обострениями заболевания, клинические симптомы сохраняются. Иногда заболевание очень быстро прогрессирует, развивается атрофия ПЖ и нарушается функция органа. Возможен вариант, когда заболевание манифестируется экзокринной и эндокринной недостаточностью.

III стадия. Эта стадия характеризуется развитием постоянной клинической симптоматики с преобладанием болевого абдоминального синдрома. Больные на этой стадии могут стать зависимыми от наркотиков, очень мало едят. Появляются признаки экзокринной и эндокринной недостаточности.

IV стадия. Конечная стадия заболевания, характеризующаяся атрофией ПЖ, экзокринной и эндокринной недостаточностью и клинически проявляющаяся стеатореей, выраженной потерей массы тела и сахарным диабетом. Боль становится менее выраженной, острых эпизодов боли не отмечается. На этой стадии чаще отмечаются осложнения ХП, в частности рак ПЖ.

5.1.4. Белково-энергетическая недостаточность

Белково-энергетическая недостаточность (трофологическая недостаточность) характеризуется дисбалансом между потребностями организма и поступлением питательных веществ, что наблюдается при недостаточном потреблении их с пищей или при нарушении утилизации в организме [1Д].

Интегральным показателем достаточности количества потребляемой и усвоенной пищи является масса тела. Принцип баланса энергии проявляется в сохранении или изменении массы тела взрослого человека. Поддержание постоянной массы тела взрослого здорового человека при сохранении его физической и социальной активности говорит о равенстве потребляемой и расходуемой энергии пищевых веществ (пищи). Для больного человека имеет значение не только количество потребляемой пищи (и содержащейся в ней энергии), но и усвояемость нутриентов.

Снижение массы тела наблюдается у многих пациентов с хроническим ХП, у ряда больных масса тела имеет постоянную тенденцию к снижению, являясь ярким симптомом заболевания и одним из важнейших маркеров его прогрессирования. Таким образом, контроль массы тела взрослого человека является обязательным компонентом физикального обследования пациента.

Синдром белково-энергетической недостаточности клинически прояв-

ляется в виде трех синдромов: квашиоркора, маразма и смешанной формы маразм-квашиоркор [4, 52, 414].

Квашиоркор — это преимущественно белковая недостаточность, которая развивается при дефиците висцерального пула белков (белков крови и внутренних органов).

Маразм — белково-энергетическая недостаточность, характеризующаяся истощением соматического пула белков (белков скелетных мышц) и запасов жира в организме.

Наиболее часто в клинической практике встречается промежуточное состояние — маразм-квашиоркор.

Маразм развивается при длительном голодании на фоне внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Эта форма белково-энергетической недостаточности чаще встречается при болевых формах ХП, когда прием пищи потенцирует усиление болевого абдоминального синдрома, и у больных формируется боязнь приема пищи, возникают вторичные расстройства аппетита. В ряде случаев возникновение белково-энергетической недостаточности по типу маразма возникает на фоне неправильного ведения пациента с ХП в амбулаторных условиях либо вообще отсутствия какого-либо врачебного контроля за этими больными, а также у лиц с низким комплаенсом. Так, в ряде случаев больные произвольно ограничивают в своем рационе энергоемкие продукты и белки, а порой это выполняют по рекомендации врача, однако отсутствие динамического мониторинга за больными ХП может привести к развитию запущенных форм трофологической недостаточности.

Квашиоркор чаще наблюдается у больных алкогольным ХП, которые восполняют запасы энергии алкогольными калориями и пренебрегают элементарными диетическими рекомендациями в силу социальной деградации. Промежуточная форма — маразм-квашиоркор — может наблюдаться у больных ХП после оперативного лечения (резекция ПЖ) и на терминальных стадиях ХП с выраженной экзокринной недостаточностью при отсутствии адекватной заместительной терапии [118, 120].

Для установления диагноза и определения степени тяжести трофологической недостаточности рекомендуется проводить оценку нутритивного статуса.

Трофологический (нутритивный) статус отражает количество и качество массы и структуры тела, а также состояние метаболических процессов в организме [7].

Этапы диагностики белково-энергетической недостаточности

I этап — изучение жалоб и анамнеза пациента. Как правило, больные сообщают о снижении массы тела, когда похудание происходит за достаточно короткое время, и сопровождается другими расстройствами, например болевым синдромом, недомоганием и нарушением дефекации.

При диагностике заболеваний, при которых отмечается снижение (редукция) массы тела, всегда необходимо установить [48]:

- 1) период времени, в течение которого произошло похудание;
- 2) произошло снижение массы тела внезапно или незаметно для больного;
- 3) необходимо оценить степень ее выраженности.

Для объективной оценки изменения массы тела необходимо выразить ее в абсолютных величинах (в килограммах) и в процентах от исходной массы тела пациента

Существенная потеря массы тела по сравнению с состоянием до возникновения синдрома мальабсорбции (более 10—20 %) за период до 6 мес создает для больного опасность развития функциональных изменений множества органов и систем, и, следовательно, увеличивается риск неблагоприятного клинического исхода.

Анамнез питания пациента должен включать сбор следующих сведений:

- 1) характер и особенности питания пациента до начала похудения;
- 2) диетические привычки;
- 3) состояние аппетита до снижения массы тела и в процессе ее редукции;
- 4) анамнез вредных привычек: потребление алкоголя, активное и пассивное курение, употребление лекарств и наркотиков;
- 5) предшествующие эпизоды снижения массы тела или невозможности набрать вес на фоне лечения (преимущественно на фоне приема полиферментных препаратов).

В клинической диетологии существует общее правило, согласно которому необходимо объективно и как можно полнее вникнуть в социальную и семейную обстановку, окружающую больного.

Необходимо оценить физическую активность пациента на момент обследования и ее изменение с момента снижения массы тела пациента. Если пациент находится в подавленном состоянии, у него высока вероятность понижения аппетита, энергичности (подвижности), силы и интереса к двигательной активности.

Факторы, необходимые для оценки жалоб и анамнеза пациента [47, 48]:

1. Изменение размера одежды (изменение размера ремня, обуви).
2. Характер снижения массы тела:
 - изменение возникло внезапно или незаметно;
 - изменение возникло при использовании специальных диет;
 - изменение прогрессирует или остается стабильным;
 - реакция на стресс;
 - за какой период произошло изменение (за год, 6 мес и более, за месяц или недели).
3. Диспепсические расстройства функции желудочно-кишечного тракта (рвота, понос).
4. Непереносимость отдельных продуктов (молоко и др.).
5. Изменение аппетита при похудании (анорексия, голод, повышенное потребление пищи).
6. Возможности больного разжевывать, проглатывать и употреблять нормальную или жидкую пищу:
 - затруднение пережевывания и глотания пищи, одинофагия (например, в результате стоматита на фоне гиповитаминоза, отсутствие зубов, зубные протезы и т. д.);
 - дисфагия.
7. Состояние аппетита и насыщение во время приема пищи:
 - длительное снижение аппетита, вплоть до анорексии;
 - активный отказ от еды, извращенный, избирательный аппетит;
 - избирательная анорексия.
8. Состояние пациента после потребления пищи:
 - желание продолжить прием пищи, т. е. состояние голода;
 - наступление насыщения в процессе приема пищи;
 - нарушения в приеме пищи из-за более или диспепсических расстройств.
9. Рвота:

- объем рвотных масс, кратность рвоты;
- характер рвотных масс;
- уменьшается, купируется или не изменяется болевой абдоминальный синдром после рвоты;
- время возникновения рвоты.

10. Дискомфорт во время приема пищи: наличие изжоги и отрыжки в сочетании с другими нарушениями процессов пищеварения в различных отделах желудочно-кишечного тракта.

11. Нарушение стула и акта дефекации (понос, характер каловых масс, стеаторея, метеоризм).

Сбор пищевого анамнеза должен быть обязательным и включать в себя следующие моменты:

- 1) каким образом изменился рацион питания до начала похудения и в настоящее время;
- 2) индивидуальное состояние баланса (пищевая ценность рациона);
- 3) энергетическая обеспеченность рациона пациента;
- 4) расхождение между фактическим питанием и идеальной формулой;
- 5) поступление пищевых веществ определяется ограничениями в приеме пищи, связанными с частичной механической или динамической не проходимостью желудочно-кишечного тракта и/или нарушениями пищеварения и всасывания в различных отделах желудочно-кишечного тракта;
- 6) наличие факторов недостаточного поступления витаминов с пищей:
 - низкое содержание витаминов в рационе;
 - потеря и разрушение витаминов в процессе технологической переработки продуктов питания, их хранения и нерациональной кулинарной обработки;
 - отклонение от сбалансированной формулы питания вследствие редуцированной диеты, национальных особенностей, религиозных запретов, извращения аппетита и экзотических привычек.
- 7) употребление витаминных препаратов или биологически активных добавок к пище;
- 8) изменение приема пищевых веществ и возникновение непереносимости определенных видов продуктов питания:
 - пристрастие к определенным продуктам;
 - непереносимость молока и других молочных продуктов;
 - изменение вкуса, объема, числа приемов пищи во время настоящего заболевания.

II этап — физикальное обследование. Некоторое число больных предъявляют жалобы на похудание на ранних стадиях его появления при ХП. Несмотря на это у многих больных редукция массы тела выявляется только при физикальном обследовании больного. Тщательное физикальное обследование позволяет выявить сам факт нарушения питания и его осложнения. Поскольку похудание имеет важное прогностическое значение, во всех случаях, при которых документировано уменьшение массы тела пациента с ХП, показано детальное физикальное обследование.

Антропометрические измерения. Антропометрические методы должны включать: измерение массы тела, роста, толщины кожной складки, окружности конечностей. Поскольку масса тела на фоне лечения измеряется в течение длительного периода времени, степень ее прибавки является маркером эффективности лечения. Масса тела всех стационарных больных, подвергающихся кратковременной нутритивно-волеической терапии, должна измеряться ежедневно. При длительной алиментарной коррекции измерение должно производиться еженедельно. В амбулаторных условиях

измерение производится один раз в месяц (или его частота устанавливается индивидуально врачом).

Степень выраженности потери в весе определяется двумя факторами: скоростью изменения массы тела и ее общим уменьшением. У здоровых взрослых масса тела обычно изменяется меньше чем $\pm 0,1$ кг в день. Потеря в весе больше чем 0,5 кг в день указывает на отрицательный энергетический или водный баланс, а также на их сочетание. Клинически существенной потерей в весе является редукция массы тела более чем на 10 % за 6 мес и быстрее.

Соотношение массы тела и роста является интегральным показателем адекватности пищевого статуса больного. Соотношение массы тела и роста характеризуется индексом массы тела (ИМТ, индекс Кетеле, ФАО/ВОЗ, 1985):

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м)}.$$

При величине ИМТ в диапазоне от 20 до 25 масса тела считается нормальной. О дефиците массы тела свидетельствует величина ИМТ менее 20 для мужчин и менее 19 для женщин.

Исключениями, при которых масса тела не может быть использована как показатель энергетического состояния, являются [48]:

1) отек и асцит, вызывающие относительное увеличение внеклеточной жидкости, могут скрывать потери химических и клеточных компонентов;

2) массивный рост объемного образования или увеличение органа, скрывающие потерю жира или нежировых тканей типа скелетной мускулатуры;

3) нежировые ткани и клеточная атрофия частично маскируются остаточным жиром и соединительной тканью у больных, страдающих ожирением, у которых происходит быстрая редукция массы тела. При такой ситуации больные, имеющие избыточный вес, могут страдать выраженной белково-энергетической недостаточностью и подвергаться повышенному риску неблагоприятного исхода основного заболевания, связанного с недоеданием;

4) резкие изменения в поступлении энергии, обусловленные соответствующими изменениями в объеме гликогена и связанной жидкости в течение короткого периода времени (нескольких дней).

Методы оценки жировой части организма. Содержание жира в организме отражает энергетическую адекватность питания. Нормальным или желательным его содержанием у взрослого человека служит диапазон от 9 до 25 % (в среднем 17 %). При величине менее 7,5 % развиваются дистрофические изменения внутренних органов, а при содержании жира на уровне 3 % наступают необратимые изменения в организме [7].

Методы оценки содержания жира в организме:

1. Определение толщины кожной складки.

2. Определение жира конечностей и общего жира организма (или жировой ткани).

Измерением толщины кожных складок определяется скорость изменений в общем объеме жира в организме. Преимуществами этого метода являются легкость и быстрота измерений, особенно у больных, прикованных к постели.

Измерение толщины кожной складки проводится при помощи кронциркуля (калипера) в характерных участках. В каждом из характерных мест измерения захватывают двумя пальцами, большим и указательным, складку кожи и подкожно-жировой клетчатки, оттягивая ее примерно на 1 см.

Затем накладывают калипер дистальнее большого и указательного пальцев, посередине между верхушкой и основанием складки. Отпускают рычажок калипера и продолжают поддерживать складку во время измерения, спустя 2 с считывают показания шкалы. Измерения проводятся троекратно, результаты не должны различаться более чем на 1 мм.

Участки измерения толщины кожной складки

1. *Толщина складки в области двуглавой мышцы.* Измерение проводится на передней поверхности верхней конечности, непосредственно выше центра локтевой ямки, гребень складки должен располагаться параллельно продольной оси конечности.
2. *Толщина складки в области трехглавой мышцы* (кожно-жировая складка над трицепсом — КЖСТ). Измерение проводится на 1 см выше середины расстояния между кончиком акромиального отростка лопатки и локтевого отростка локтевой кости параллельно продольной оси конечности, конечность должна находиться в расслабленном состоянии и в вертикальном положении.
3. *Толщина складки в подлопаточной области.* Измерение проводится на расстоянии 1 см под нижним углом лопатки с расслабленными плечом и предплечьем. Складка должна располагаться параллельно естественным складкам кожи: обычно это линия, располагающаяся под углом 45° к горизонтали.
4. *Толщина складки над гребнем подвздошной кости* определяется на 2 см выше гребня подвздошной кости по среднеаксиллярной линии. Гребень складки должен располагаться горизонтально.
5. *Толщина складки в области бедра* измеряется сзади на том же самом уровне, на котором определяется окружность бедра. Гребень складки должен располагаться параллельно оси нижней конечности.
6. *Толщина складки в области икроножной мышцы* измеряется на том же самом уровне, на котором определяется окружность икры. Гребень складки должен располагаться параллельно оси нижней конечности.
7. *Толщина складки в области живота* определяется под мечевидным отростком грудины и на 5 см влево от стеральной линии. Кожа и подкожная клетчатка захватываются пальцами в горизонтальном положении и собираются в складку без усилия.

Основные правила измерения окружности

1. Измерения проводятся в горизонтальном положении обследуемого, без сдавления подлежащих тканей.
2. Измерения должны проводиться троекратно, аналогично измерению толщины складки.
3. Для измерений руки наиболее важным является проведение повторных измерений на одной и той же руке. Некоторые авторы рекомендуют оценивать недоминантную руку.

Участки измерения окружности

1. *Середина верхней конечности.* Окружность плеча определяется посередине между акромиальным и локтевым отростками лопатки и локтевой кости соответственно. Рука должна свободно висеть вдоль тела.
2. *Середина бедра.* Обследуемый находится в положении стоя, со слегка расставленными ногами и равномерно опираясь на обе ноги. Измерительная лента располагается вокруг бедра горизонтально на середине расстояния между нижней частью ягодичной складки и складки, располагающейся непосредственно сзади от надколенника.
3. *Середина голени.* Исходное положение — см. п. 2. Измерение проводится на уровне максимальной окружности голени.

Физикальная оценка соматического пула белка в организме. Белковый статус оценивается по состоянию соматического и висцерального пулов белка. Оценка соматического пула может производиться путем определения значения окружности мышц плеча (ОМП). Висцеральный пул белка характеризуют данные лабораторных исследований (см. раздел 5.3.5.).

Нежировая масса тела и мышечные части конечностей являются главными антропометрическими показателями, используемыми для количественной оценки скорости изменения белковой части как целого организма, так и отдельно скелетной мускулатуры. Главная цель измерений мускулатуры конечностей — установить скорость изменений количества белка в скелетной мускулатуре.

Расчет количества мышечной ткани конечностей по антропометрическим данным требует только двух измерений: окружности конечности и толщины соответствующей кожной складки. Обычно изучается средняя часть верхней конечности — ОМП, поскольку мышцы верхних конечностей имеют тенденцию к более быстрой атрофии во время периодов недоедания, чем мышцы бедра или голени. Измерения нежировой массы тела проводятся аналогично тому, как это описано выше.

Общая оценка состояния мускулатуры производится по следующим признакам:

- 1) впалые щеки;
- 2) нечеткость контуров мышц верхних конечностей и вен;
- 3) истощение мышц ягодиц и перианальной области;
- 4) уменьшение в объеме височной, дельтовидной и четырехглавой мышц;
- 5) слабость мышц при ходьбе или вставании из положения сидя или положения на корточках, а также на основании затруднений при подъеме по лестнице.

Окружность мышц плеча рассчитывают по формуле:

$$\text{ОМП (см)} = \text{окружность плеча (см)} - 0,314 \times \text{КЖСТ (мм)}.$$

ОМП менее 23 см у мужчин и менее 21 см у женщин свидетельствует о недостаточности соматического пула белка в организме.

Основные симптомы белково-энергетической недостаточности. Обязательным симптомом белково-энергетической недостаточности является снижение массы тела больного за весь период развития патологического процесса. Следует подчеркнуть, что белково-энергетическая недостаточность часто сопровождается не только развитием недостаточности основных пищевых веществ, дающих энергию, но и дефицитом микронутриентов — витаминов и минеральных веществ. Поэтому в оценке клинической значимости степени белково-энергетической недостаточности большое значение имеет общий осмотр пациента с целью выявления как дефицита массы тела, так и симптомов глубокого дефицита микронутриентов (табл. 5.2) [50].

Присутствие мягкого отека на нижних конечностях и на крестце может указывать на гипопроотеинемия (гипоальбуминемия) или задержку натрия в тканях. Нарушения со стороны костной системы у больных с дефицитом витамина D проявляются остеомалацией, кифозом и утолщением в реберно-хрящевых соединениях.

Мозаичное истончение кожи отмечается при недостаточности белка в рационе. Сухость кожи (гиперкератоз) наблюдается при дефиците витамина А. Вследствие снижения функции потовых желез кожа становится сухой и тонкой, покрывается мелкими чешуйками. В более выраженных случаях

Таблица 5.2

Клинические проявления синдрома мальабсорбции

Дефицит макро- нутриентов	Дефицит микронутриентов	Сочетанный дефицит макро- и микронутриен- тов
Мышечная атрофия Кахексия, квашиоркор	Расстройства сумеречного зрения, фолликулярный гиперкератоз (витамин А) Ангулярный стоматит, глоссит (витамины В ₂ , В ₁₂ , железо) Энтеропатический акродерматит (цинк) Койлонихии (железо) Парестезии, тетания (кальций, магний) Остеомаляция, оссалгии (кальций, витамин D) Проксимальная миопатия (витамин D) Периферическая нейропатия (витамины В ₂ , В ₁₂) Геморрагический синдром (витамины К и С) Плохое заживление ран (витамин С, цинк)	Сонливость, депрессия, нарушения психики Общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности Анемия Полигландулярная недостаточность, нарушение половой функции, гипотония Иммунодефицит

на местах повышенного трения кожа утолщается, покрывается сетью неглубоких трещин, придающих ей мозаичный вид, возникает грубая шероховатость.

Фолликулярный гиперкератоз I типа наблюдается при дефиците витамина А. Вокруг шейки волосного фолликула образуются бляшки шипообразной формы. При поглаживании кожных покровов чувствуется сухость и обезжиренность, грубая шероховатость («жабья кожа»), локализуемая на ягодицах, бедрах, разгибательных поверхностях рук и ног, в области коленей и локтей.

Фолликулярный гиперкератоз II типа наблюдается при дефиците витамина С. В отверстиях волосных фолликулов обнаруживаются кровь или пигмент, локализующиеся обычно в области живота и разгибательных поверхностей бедер. Петехиальные и подкожные кровоизлияния наблюдаются при дефиците витаминов С и К.

Жирная себорея наблюдается при недостаточности витаминов В₂ и В₆. Представляет собой участки кожи, покрытые чешуйками, локализующиеся за ушными раковинами, на щеках; при соскабливании их остается желтоватое пятнышко, слегка покрытое жидкостью.

Чешуйчатое высыпание встречается и при дефиците никотиновой кислоты и триптофана.

Хейлоз наблюдается при дефиците витаминов группы В и цинка, проявляется красными чешуйчатыми высыпаниями вокруг рта, носогубных складок и по контурам суставов в сочетании с выпадением волос.

При недостаточности витамина А показателен осмотр глазных яблок, при котором можно выявить складчатость и сухость конъюнктивы, ксероз конъюнктивы и ксероз роговицы (пятна или белые бляшки Бито), сопровождающиеся фотофобией и ощущением «песка в глазах». Типичными для дефицита витамина А являются ксерофтальмия и гемералопия, клинически выражающиеся в сухости эпителия и более глубоких слоев конъюнктивы и роговицы глаза. Конъюнктива открытой части глазного яблока теряет блеск и прозрачность, не смачивается слезой. Роговица выглядит помутневшей или непрозрачной, часто имеет молочный цвет. При глубоком дефиците витамина А наблюдается кератомалация, характеризующаяся размягчением толщи всей роговицы или части ее, что ведет к

перфорации и выпадению радужной оболочки при присоединении инфекции.

Бледность конъюнктивы наблюдается при дефиците железа, в сочетании с бледностью слизистых оболочек, полости рта служит клиническим симптомом тяжелой анемии.

Перикорнеальная инъекция выявляется при недостаточности витамина В₂, проявляется на месте перехода склеры в роговицу венчиком из расширенных вокруг лимба кровеносных сосудов.

Офтальмоплегия наблюдается при недостаточности витамина В₁₂.

Ангулярный стоматит отмечается при дефиците витаминов В₂ и В₆. В углах рта образуются мелкие папулы, которые быстро изъязвляются, покрываются геморрагическим экссудатом и корочками. В углах рта часто возникают поверхностные или глубокие трещины.

Хейлоз наблюдается при дефиците витаминов В₂, В₆ и РР. На слизистой оболочке в месте смыкания губ отмечается слущивание эпителия. В более выраженных случаях хейлоз осложняется поперечными трещинами губ. Дальнейшее развитие хейлоза сопровождается гиперемией губ, отеком и изъязвлением их по всей поверхности.

Гипертрофический глоссит — увеличенный в объеме и отечный язык с отпечатками зубов на боковой поверхности. Наблюдается при дефиците витаминов В₂, В₆ и РР.

Гипертрофия сосочков языка отмечается при общей недостаточности витаминов группы В, в первую очередь В₂ и В₆, а также РР. В результате застоя крови в сосочках они выступают над поверхностью языка в виде булавочных головок. Вначале сосочки увеличиваются на кончике языка, затем на его боковой поверхности. В более выраженных случаях они сливаются, кончик языка становится выраженно красным.

«Географический» язык встречается при дефиците витаминов группы В, главным образом В₂ и В₆, а также РР и биотина. На отечном языке появляются поперечные и продольные трещины. Поверхность языка приобретает вид географической карты, с участками атрофии эпителия.

Атрофический глоссит — язык приобретает гладкий, полированный вид («лакированный язык»). Сосочки атрофируются, а их рудименты определяются на слизистой оболочке в виде беловатых пятнышек, не возвышающихся над поверхностью. Такие изменения наблюдаются при дефиците витаминов В₂, В₆, В₁₂, РР, биотина и фолиевой кислоты.

Разрыхленность и кровоточивость десен наблюдается при недостаточности витаминов С и Р.

Состояние нервной системы.

1. Периферическая нейропатия с дрожью, онемением ног и рук, нарушением чувствительности по типу «носков» и «перчаток», мышечной слабостью и офтальмоплегией встречается при дефиците тиамина (как составная часть синдрома Вернике—Корсакова).
2. Миелопатия с атаксией, потеря устойчивости на ногах и ретинопатия со слепотой (гемералопия) вызывается дефицитом витамина Е;
3. Подострая общая дегенерация спинного мозга с нарушениями глубокой чувствительности, атаксией и, в выраженных случаях, спастическим параличом нижних конечностей вызывается дефицитом витамина В₁₂.

Периферические парестезии и судороги пальцев рук и ног сочетаются с низким содержанием в сыворотке крови магния, кальция и калия.

В заключение следует отметить, что у больных ХП наиболее часто отмечается дефицит жирорастворимых витаминов, фолиевой кислоты, витами-

Таблица 5.3

Формулы расчета плотности тела

Возраст, годы	Плотность тела D, г/мл
<i>Мужчины</i>	
17—19	$1,1620 - 0,0630 \times (\log \Sigma)$
20—29	$1,1631 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$
30—39	$1,1422 - 0,0544 \times (\log \Sigma)$
40—49	$1,1620 - 0,0700 \times (\log \Sigma)$
50 и старше	$1,1715 - 0,0779 \times (\log \Sigma)$
<i>Женщины</i>	
17—19	$1,1549 - 0,0678 \times (\log \Sigma)$
20—29	$1,1599 - 0,0717 \times (\log \Sigma)$
30—39	$1,1423 - 0,0632 \times (\log \Sigma)$
40—49	$1,1333 - 0,0612 \times (\log \Sigma)$
50 и старше	$1,1339 - 0,0645 \times (\log \Sigma)$

нов С и В₁₂, а также дефицит цинка, что в большей степени объясняется синдромом мальабсорбции, а не редуцированной диетой. Согласно ряду исследований, у больных, принимающих полиферментные препараты, дефицит микронутриентов встречается значительно реже [192, 408, 409].

III этап — расчетный.

1. **Методика расчета жировой и свободной от жира массы тела** (по методу Durnin—Womersley, 1987) включает следующие этапы:

1. Определяется возраст больного и его масса тела (в килограммах).
2. Измеряется толщина кожных складок в миллиметрах на уровне двух главных, трехглавых мышц, под лопатками и над подвздошными костями.
3. Подсчитывается сумма (2) полученных результатов измерения кожных складок.
4. Вычисляется логарифм от суммы (2).
5. Используется одна из формул для расчета плотности тела (D, г/мл) (табл. 5.3).

6. Жировая масса тела рассчитывается по формуле:

$$\text{Жировая масса} = \text{Масса тела (кг)} \times (4,95/D - 4,5)$$

7. Свободная от жира масса тела рассчитывается по формуле:

$$\text{Свободная от жира масса тела (кг)} = \text{Масса тела (кг)} - \text{Жировая масса (кг)}$$

II. Расчет величины энерготрат пациента

1. Определение величины энерготрат покоя или основного обмена.

Энерготраты покоя (ЭТП) — это минимальный обмен энергии, необходимый для поддержания жизнедеятельности организма в состоянии полного покоя, при исключении всех внутренних и внешних влияний, способных повысить уровень обменных процессов.

Определение величины ЭТП производится расчетным методом, учитывая пол, возраст, рост и массу тела.

а), расчет энерготрат покоя (по формуле Harris—Benedict) в ккал/день:

Мужчины —

$$66,437 + (13,753 \times \text{Масса тела, кг}) + (5,003 \times \text{Рост, см}) - (6,755 \times \text{Возраст, годы})$$

$$\text{Женщины} — 655,096 + (9,563 \times \text{Масса тела, кг}) + (1,850 \times \text{Рост, см}) - (4,676 \times$$

Возраст, годы)

Таблица 5.4

Уравнения для расчета энерготрат покоя

Мужчины, возраст (годы)	Уравнение расчета (ккал/день)	Женщины, возраст (годы)	Уравнение расчета (ккал/день)
0—3	$(60,9 \times \text{Масса тела}) - 54$	0—3	$(61,0 \times \text{Масса тела}) - 51$
3—10	$(22,7 \times \text{Масса тела}) + 495$	3—10	$(22,5 \times \text{Масса тела}) + 499$
10—18	$(17,6 \times \text{Масса тела}) + 656$	10—18	$(13,3 \times \text{Масса тела}) + 690$
18—30	$(15,0 \times \text{Масса тела}) + 690$	18—30	$(14,8 \times \text{Масса тела}) + 485$
30—60	$(11,4 \times \text{Масса тела}) + 870$	30—60	$(8,1 \times \text{Масса тела}) + 842$
>60	$(11,7 \times \text{Масса тела}) + 585$	> 60	$(9,0 \times \text{Масса тела}) + 656$

Таблица 5.5

Коэффициенты для расчета суточных энерготрат пациента

Обозначение	Факторы	Характеристика	Значение
А	Фактор активности	В постели (неактивен)	1,1
		В постели (активен)	1,2
		Мобилен (в палате)	1,3
		Мобилен	1,4
Б	Специфическое динамическое действие пищи	Смешанное питание	1,1
В	Фактор температуры	37,5 °С	1,07
		38 °С	1,1
		39 °С	1,2
		40 °С	1,3
		41 °С	1,4
Г	Фактор риска	Без осложнений	1,0
		Послеоперационный период	1,1
		Переломы	1,2
		Сепсис	1,3
		Перитонит	1,4
		Мульти травма	1,5
		Мульти травма + сепсис	1,6
		Ожоги	1,7—2,0

б), расчет энерготрат покоя, используя массу тела (ФАО/ВОЗ, 1987) (табл. 5.4).

2. Расчет суточных энерготрат пациента.

Суточные энерготраты пациента вычисляются путем умножения энерготрат покоя на коэффициенты фактора активности, температуры, риска и специфического динамического действия пищи (табл. 5.5) по формуле:

Суточные энерготраты пациента

Выраженные нарушения состояния питания у больных ХП подразумевают симптомокомплекс, в который может входить анорексия, одиодисфагия, частичная высокая (дуоденальная) кишечная непроходимость, диарея, метеоризм и другие симптомы, сопровождающиеся прогрессированием ряда функциональных нарушений, которые предшествуют любым изменениям в составе тела. Однако обосновывать определение недостаточности питания в целом, и при ХП в частности, на любом одном из этих изменений клинически нецелесообразно. Только выявляя различные аспек-

Таблица 5.6

Объективная оценка степени белково-энергетической недостаточности по антропометрическим параметрам

Показатели степени недостаточности питания	Колебания нормальных показателей	Умеренно выраженные	Выраженные	Резко выраженные
Редукция массы тела, в %, по A.S. Detsky	0—5,0	5,0—0,0	10,0—20,0	20,0—30,0
ИМТ (кг/м ²)	Муж. 24 Жен. 22 20—25	20,0—18,5 19,0—17,5	18,4—17,1 17,4—16,1	< 17,0 < 16,0
КЖСТ (мм)	Муж.— 11,3 Жен.— 15,0	11,2—10,0 14,9—13,2	9,9—7,5 13,1—9,9	< 7,5 < 9,9
ОМП (см)	Муж.— 23,0 Жен.— 21,0	22,9—20,2 20,9—18,6	20,1—15,2 18,5—13,9	< 15,2 < 13,9

Таблица 5.7

Класс нарушения состояния питания пациента с белково-энергетической недостаточностью

Параметры	Класс нарушения нутритивного статуса		
	А	В	С
	Умеренно выраженные	Выраженные	Резко выраженные
Процент редукции массы тела	0—10	10—20	20—30
Изменение массы тела за последний месяц	Нет динамики	Нет динамики или умеренное снижение	Снижение
Изменение массы тела за 6—12 мес.	Нет изменений	Изменения	Изменения
Нарушение аппетита	Изменений нет Снижение	Снижение за последние 6 мес	Снижение или отсутствие в течение полугода и более
Диспепсия	Отсутствует	Отсутствует или проявляется тошнотой	Рвота, тошнота
Понос	До 5 раз в сутки	5—10 раз в сутки	10 раз и более в сутки

ты мальнутриции, врач может определять ее системные проявления соответственно имеющимся клиническим целям.

IV этап — методика клинической оценки состояния питания пациента

Потеря массы тела менее чем на 10 % по сравнению с состоянием до болезни зачастую не сопровождается функциональными расстройствами; потеря в весе от 10 до 20 % связана с функциональными расстройствами у большинства больных; потеря более 20 % массы тела по сравнению с преморбидным фоном связана с белково-энергетической недостаточностью и множественными функциональными расстройствами практически у всех больных.

Помимо определения степени белково-энергетической недостаточности (табл. 5.6) определяют класс нарушения питания (табл. 5.7).

Наиболее объективным следует считать комплексный подход оценки нутритивного статуса, включающий, помимо физикальных данных, лабораторные показатели (см. раздел 5.3.5).

5.2. Инструментальные методы диагностики хронического панкреатита

Методики визуализации ПЖ включают в себя прежде всего УЗ И, КТ, ЭРХПГ, ЭУС, а также более редко применяемые МРТ, ангиографию, сканирование ПЖ. В этом разделе мы не сочли необходимым детально описывать технические особенности проведения большинства исследований, поскольку они приведены в специальных руководствах, доступных практическим врачам. Больше внимания уделено клинической интерпретации результатов различных тестов для их рационального использования при проведении дифференциального диагноза.

5.2.1. Ультразвуковая диагностика хронического панкреатита

5.2.1.1. Классическое (трансабдоминальное) ультразвуковое исследование

Ультразвуковая визуализация ПЖ занимает одно из важнейших мест при УЗИ органов пищеварительной системы. При использовании современного оборудования с датчиком, обеспечивающим широкое поле обзора и высокую разрешающую способность, с компьютерной цифровой обработкой изображения, в большинстве случаев УЗИ оказывается достаточным для качественной визуализации всех отделов ПЖ, ее паренхимы и протоковой системы [30] (табл. 5.8).

Для ХП вне обострения характерно гетерогенное повышение эхогенности ПЖ (рис. 5.1). Область хронического воспалительного процесса, фиброза или кальцинаты в паренхиме представляются в виде отдельных участков повышенной эхогенности (рис. 5.2). В зависимости от размеров пора-

Таблица 5.8

Ультразвуковые признаки ХП

Стадия ХП	Признаки
Ранняя	Гомогенное диффузное повышение эхогенности паренхимы, сохранение рисунка Картина «булыжной мостовой», которую дают эхосигналы средней интенсивности Средний и плотный эхосигналы, неравномерно распределенные на нормальном фоне
Поздняя	Негомогенное распределение эхосигналов с чередованием плотных и кистозных участков Чрезвычайная вариабельность амплитуды и протяженности эхосигналов Изменение размера органа. Иногда лишь частичное увеличение (передне-задние размеры: головка — более 3 см, тело — более 2,5 см, хвост — более 3 см) Кальцификация тканей железы Конкременты в панкреатическом протоке Кисты Расширение панкреатического протока (более 2,5 мм) Деформация органа (изменение внешнего контура) Повышение плотности ткани ПЖ Снижение подвижности ПЖ при движениях диафрагмы Расширение общего желчного протока в сочетании с увеличением головки ПЖ

женных участков наблюдается микро- и макронодулярная сонографическая структура паренхимы, наиболее выраженная в случае кальцифицирующего панкреатита. Некоторые кальцинаты, обычно крупные, дают «акустическую тень» (рис. 5.3).

Часто, при выраженном повышении эхогенности всей паренхимы ПЖ, конкременты выявляются только по наличию «акустических теней». Линейное расположение указывает на их расположение в главном панкреатическом протоке (рис. 5.4). Нередко выявляется значительное расширение протока, дистальнее расположенных в нем конкрементов.



Рис. 5.1. Ультрасонограмма поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Визуализируется значительное повышение эхоплотности поджелудочной железы (из: Панфилов С. А., Панфилова Е. В., 2003 [62]).

Выявление крупных гипоэхогенных участков на фоне повышения эхогенности паренхимы указывает на наличие активного воспалительного процесса — обострения ХП (рис. 5.5, а, б).

Равномерное повышение эхогенности всей ПЖ у лиц старше 50 лет часто трактуется как естественный процесс старения органа, однако при наличии типичной клинической картины ХП необходимо расценивать такую ультразвуковую картину как сонографический признак ХП [41].

Приблизительно в 30 % случаев ХП контур ПЖ представляется размытым, неровным или даже зазубренным, что, вероятно, является артефактом, вызванным гетерогенностью паренхимы и снижением четкости границы между ней и перипанкреатической клетчаткой (рис. 5.6). Таким образом, границу между ПЖ и окружающей тканью при ХП иногда нельзя точно определить отчасти вследствие того, что зазубренный контур может быть не краем собственно железы, а лишь границей наиболее периферических мелких участков фиброза.

В других случаях контуры ПЖ могут быть ровными, без зазубрин, но с крупными гладкими выступами, «горбами», нарушающими в некоторой степени форму железы [3].

При ХП вне обострения размеры железы нормальные или уменьшены, иногда значительно, так что в проекции ПЖ может визуализироваться лишь расширенный с плотными стенками ГПП [177], иногда проток изогнут вследствие фиброза окружающей ткани [352]. Ультразвуковым признаком прогрессирующего фиброза и уменьшения размеров ПЖ является увеличение расстояния между ПЖ и аортой более 20 мм [201].



Рис. 5.2. Ультрасонограмма поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Визуализируется диффузно-неоднородная эхоструктура поджелудочной железы с чередованием зон средней и повышенной эхоплотности, не имеющих четкого отграничения друг от друга (из: Панфилов С. А., Панфилова Е. В., 2003 [62]).

Увеличение размера ПЖ однозначно свидетельствует об обострении ХП либо об объемном образовании ПЖ [177]. Увеличение чаще бывает локальным, связанным с сегментарным отеком. Визуализация в пределах локального отека расширенного главного панкреатического протока подтверждает наличие активного воспалительного процесса [228]. Увеличение размеров ПЖ может сопровождаться сдавлением верхней брыжеечной, реже — нижней полой вены; нередко отмечаются ультразвуковые признаки тромбоза селезеночной вены. При отеке в области головки ПЖ возможно сдавление общего

желчного протока, приводящее к расширению последнего выше области обструкции на большом протяжении [3].

Визуализация главного панкреатического протока возможна практически у всех пациентов, однако незначительное расширение или расширение на ограниченном участке в области головки ПЖ может быть не замечено. Трудности могут возникать и при значительно расширенном панкреатическом протоке, имитирующем картину псевдокисты.

Вследствие особенностей двухмерной эхографии существует возможность того, что при обострении ХП на существующую неравномерную гиперэхогенную структуру накладываются области пониженной эхогенности, иногда полностью или частично маскирующие признаки ХП.

Считается, что диагностика «классического» ХП очень надежна при УЗИ и применение КТ или ЭРХПГ только усложняет обследование и несет риск для больного, не давая дополнительной информации. Необходимость в применении последних двух методов возникает в случае невозможности визуализации каких-либо отделов ПЖ при УЗИ, при наличии объемных процессов в ПЖ [3], а также при так называемом панкреатите минимальных изменений (minimal change pancreatitis) [290]. Совпадение гистологической картины при ХП (калькулезный, кистозный, индуративный, фиброзный и др.) по результатам аутопсии с прижизненными данными УЗИ составляет 83,3 % случаев [61]. Кроме того, УЗИ позволяет одновременно осмотреть печень, желчный пузырь, выявить явления гастро- и дуоденостаза, информация о которых может дополнить представление об

этиологии, внепанкреатических осложнениях ХП, дает возможность установить выпот в брюшной полости [71].

Как мы сообщали ранее, общепринятой классификацией ХП в настоящее время в большинстве лечебно-профилактических учреждений России является классификация, предложенная В. Т. Ивашкиным и соавт. [27], позволяющая выделить характерные, наиболее часто встречающиеся морфологические формы заболевания. Ниже мы приведем основные ультразвуковые признаки выделенных в классификации клинико-морфологических форм панкреатитов, поскольку именно в таком виде большинство специалистов ультразвуковой диагностики дают свои заключения клиницистам.



Рис. 5.3. Ультрасонограмма. Кальцифицирующий панкреатит. Визуализируются очаги обызвествления паренхимы поджелудочной железы (из: Панфилов С. А., Панфилова Е. В., 2003 [62]).

Интерстициально-отечная форма ХП рассматривается как вариант ХП в стадии обострения. По данным УЗИ на высоте обострения заболевания наблюдается диффузное или локальное увеличение размеров ПЖ. Характерны отчетливая визуализация всех отделов ПЖ и четкие ее контуры. Структура паренхимы железы чаще определяется как гипэхогенная и неоднородная (рис. 5.7, а,б).

Более чем у половины больных ХП выявляется небольшое количество жидкости в сумке малого сальника, которое определяется в виде гипэхогенного жидкостного образования толщиной до 2 мм между задней стенкой желудка и передней поверхностью ПЖ. У некоторых пациентов наблюдается нарушение оттока желчи, о чем свидетельствует увеличение объема желчного пузыря, содержащего густую желчь, и расширение просвета общего желчного протока более 6 мм. В ряде случаев при динамическом обследовании визуализируются сформировавшиеся мелкие (до 10 мм в диаметре) псевдокисты. Патологические изменения протоковой системы ПЖ по данным УЗИ являются не характерными [27, 58].

Паренхиматозная форма ХП. При УЗИ у пациентов данной группы размеры ПЖ не изменяются. В половине наблюдений контуры определяются как нечеткие. Эхогенность паренхимы ПЖ относительно ткани печени повышенная. Структура паренхимы определяется как неоднородная, «грубозернистая», с чередованием зон (размером 2—4 мм) повышенной и пониженной эхогенности. У относительно небольшой части пациентов наблюдается расширение протока ПЖ в области головки и тела. У некоторых



Рис. 5.4. Ультрасонограмма поджелудочной железы при хроническом калькулезном панкреатите. Визуализируются конкременты протоков (показано тонкими стрелками) и расширенный сегментированный панкреатический проток (показано широкими стрелками) (из: Feldman M. B., Toskes P. P., 1996. [188]).

или локальное уменьшение размеров ПЖ. Размеры тела находятся в пределах 7—11 мм. Паренхима ПЖ имеет диффузно-повышенную эхогенность, контуры железы четкие. У относительно небольшой группы больных определяются неровные, мелкобугристые контуры, структура железы определяется как неоднородная с малым количеством гипозоногенных точечных микрокистозных образований. У некоторых пациентов отмечается расширение протока ПЖ. В этих случаях, как правило, при УЗИ визуализируются гиперэхогенные мелкие очаговые включения, похожие на конкременты, располагающиеся как внутри, так и вне протоковой системы. Трудности УЗ-диагностики возникают у пациентов с повышенным питанием, гиперстенической конституцией. Абсолютные размеры ПЖ у этих пациентов, как правило, остаются нормальными. При этом имеющийся липоматоз паренхимы невозможно отличить от фиброза как следствия склеротического процесса [27, 58].

Гиперпластическая форма ХП (псевдотуморозный панкреатит). Гиперпластическая форма ХП — довольно редкий вариант заболевания. При ультразвуковом исследовании выявляется резко увеличенная ПЖ. Больше чем у половины больных определяется диффузное увеличение ПЖ, у остальных — локальное увеличение головки. При локализации процесса в головке ПЖ говорить о псевдотуморозном ХП можно при увеличении ее размера до 40 мм и более. [3]. Диффузное увеличение ПЖ, как правило, сопровождается образованием бугристого контура. У 1/3 больных, по данным УЗИ, контуры железы по задней поверхности определяются как нечеткие, что в сочетании с наличием спаек в надчревной области и признаков холецистита расценивается как воспалительные изменения в парапан-

больных определяются сдавление и извитой ход селезеночной вены. УЗ-диагностика паренхиматозной формы ХП особенно сложна; точность не превышает 60 %. УЗ-оценка структуры и эхогенности паренхимы при нормальных размерах ПЖ в значительной степени может быть субъективной. Помощь в суждении о наличии ХП оказывают клинические данные, опыт врача и соответствующие изменения желчевыводящих путей, желудка и двенадцатиперстной кишки [27, 58].

Фиброзно-склеротическая форма ХП.

По данным УЗИ, характерно диффузное

креатической клетчатке. У многих пациентов эхогенность паренхимы в целом снижена, и у части из них на этом фоне определяется выраженная неоднородность акустической структуры с чередованием крупных (10—15 мм) участков повышенной и пониженной эхогенности. Расширение протока ПЖ в области головки до 4 мм выявляется меньше чем у половины пациентов. Следует подчеркнуть, что у большинства больных с данной формой ХП возникают трудности при дифференциальной диагностике ограниченных участков воспаления и карциномы ПЖ из-за сходной картины имеющих изменений. Для исключения злокачественного поражения ПЖ этим пациентам под контролем УЗ И производится пункционная биопсия. Гиперпластический вариант ХП также необходимо дифференцировать от острого панкреатита [3, 27, 58].

Кистозная форма ХП. По данным УЗ И, размеры ПЖ умеренно увеличиваются или остаются в пределах нормы. У всех больных определяются множественные кистозные образования с однородной гипэхогенной структурой,

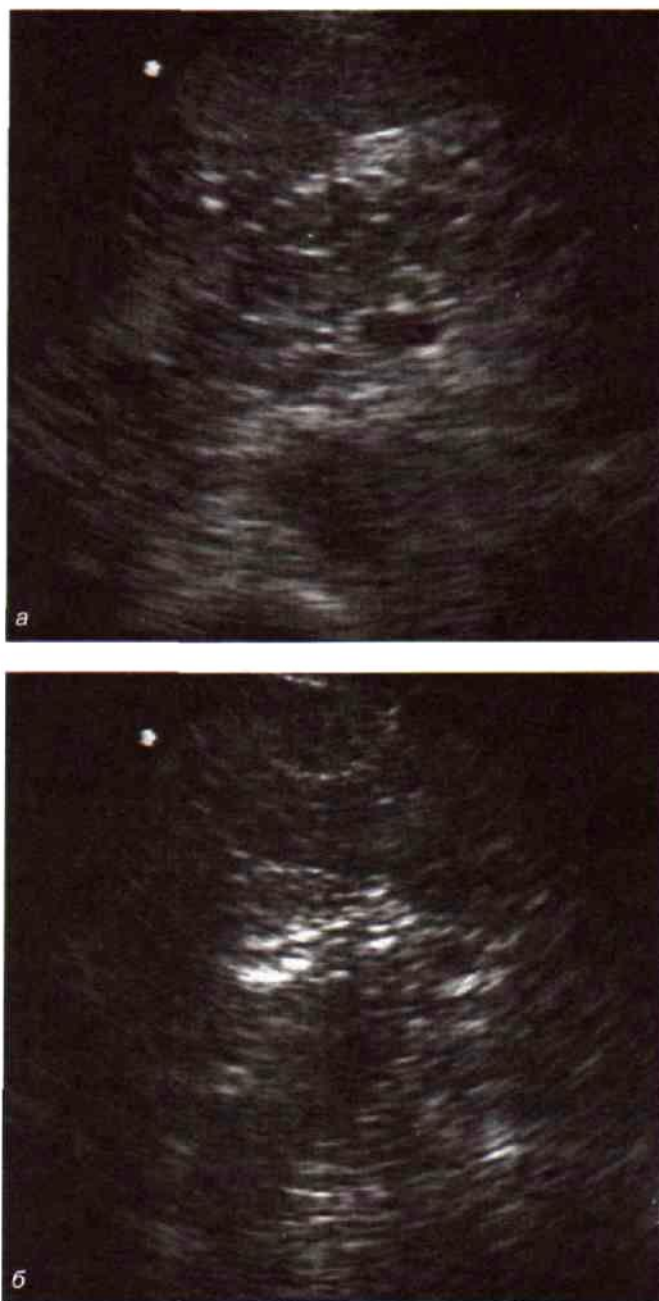


Рис. 5.5. Ультрасонограмма поджелудочной железы у больного рецидивирующим панкреатитом. Визуализируются гиперэхогенные поля на фоне гипэхогенных зон в поджелудочной железе (из: Панфилов С. А., Панфилова Е. В., 2003 [62]).



Рис. 5.6. Ультрасонограмма поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Определяются четкие, зазубренные и мелкобугристые контуры органа. Отмечается чередование зон с усилением контуров (фиброз) и их отсутствием (липоматоз) (из: Панфилов С. А., Панфилова Е. В., 2003 [62]).

небольшого (до 1,5 см) диаметра, равномерно располагающиеся во всех отделах ПЖ, и выраженные склеротические изменения окружающей паренхимы с участками ее обызвествления. Наиболее часто они локализуются в теле и в головке. Контур ПЖ определяется как четкие, мелкобугристые; ГПП извитой. При этом у большинства больных выявляются небольшие по протяженности (0,5—1 см) прерывистые участки расширений (до 0,5 см) протоковой системы с неровными контурами просвета. Следует указать, что при выявлении кист ПЖ возникает необходимость в проведении

дифференцированного диагноза между кистозной формой ХП и дизонтогенными и ретенционными кистами, ложными кистами ПЖ, возникающими в результате острого деструктивного панкреатита, кистами, являющимися результатом травмы живота, а также цистаденокарциномой. При этом нужно учитывать, что дизонтогенные и ретенционные кисты единичные, реже множественные, правильной округлой формы, с тонкой равномерной капсулой, четкими контурами, чаще локализуются в теле, реже — в хвосте ПЖ. Обычно они являются случайными находками. Псевдокисты, напротив, имеют неправильную форму и утолщенную неравномерную капсулу с участками обызвествлений, содержимым кист являются плотные точечные и линейные включения [27, 58].

Улучшение результатов УЗ-диагностики зависит от ряда факторов. К условиям улучшения УЗ-диагностики в первую очередь необходимо отнести применение современного оборудования, в том числе приборов последнего поколения, позволяющих получить более точную информацию в значительно большем объеме, а также изображения лучшего качества, т. е. добиться оптимальной тканевой визуализации. Применение широкополосных датчиков обеспечивает панорамную визуализацию, получение обзорного вида и УЗ-изображения, приближающегося к изображению, получаемому при КТ. Использование тканевых гармоник уменьшает до минимума количество артефактов и значительно повышает четкость визуализации. Применение передовых технологий с когерентным формированием изображения, динамической фокусировкой, автобалансировкой изображения,

режимом кодированного импульса, наличием датчиков с технологией линз и т. д. значительно повышает качество диагностики. Большое значение имеет использование цветного доплеровского картирования и трехмерной реконструкции, а также комбинации методик [27, 45].

Необходимо отметить, что доплеровские методики пока не нашли широкого применения в гастроэнтерологии, в частности в панкреатологии. Однако при различных патологических состояниях органов пищеварения могут наблюдаться значительные нарушения кровоснабжения, и получение достоверных сведений о расположении сосудов в органе и тканях, качественных и количественных особенностях гемодинамики может значительно расширить представления о характере патологического процесса и обеспечить более точный дифференциальный диагноз. Данное направление необходимо развивать, так как это один из способов улучшения диагностики.

Заманчива перспектива получения объемного трехмерного изображения (3D-метод), позволяющая визуализировать внут-

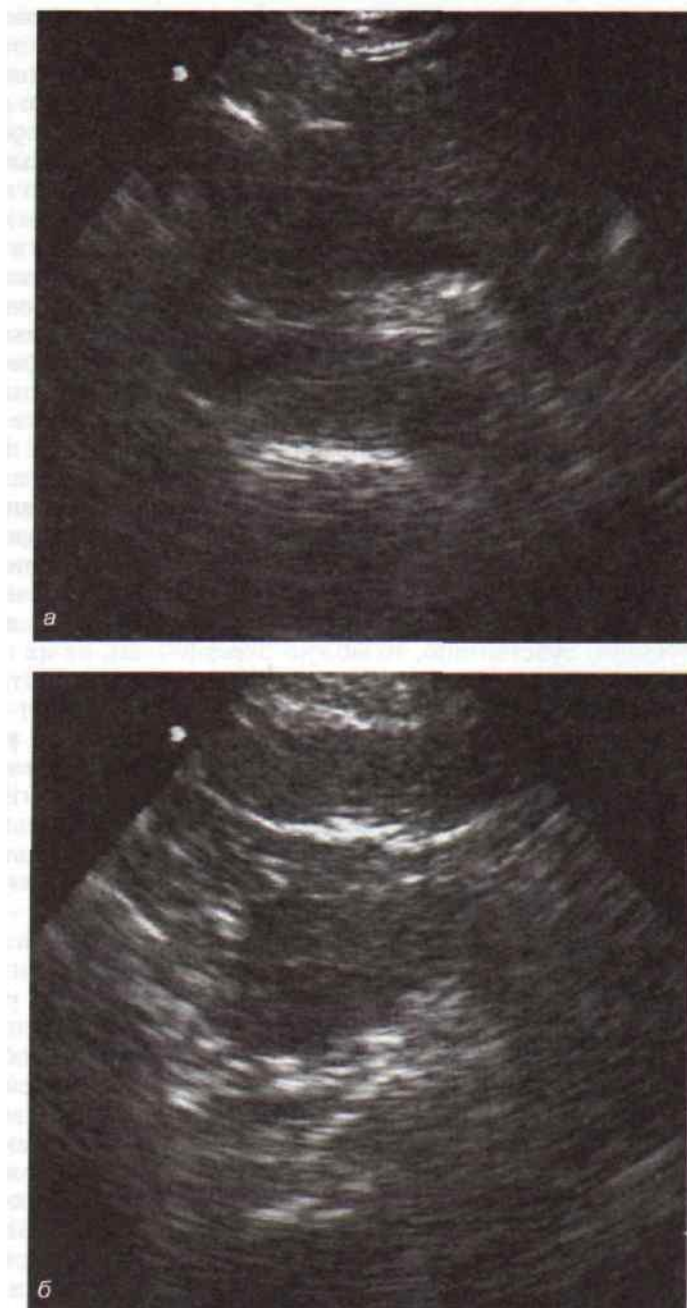


Рис. 5.7. Ультрасонограмма поджелудочной железы при отечном панкреатите (из: Панфилов С. А., Панфилова Е. В., 2003 [62]).

а — визуализируется выраженное снижение эхоплотности органа и четкости его контуров; б — отчетливо визуализируется поджелудочная железа с размытыми контурами.

ренную структуру паренхиматозного органа, просвет сосуда, протока, внутриорганные образования. Данный метод пока также не нашел широкого распространения в панкреатологии, его, как и доплеровские методики, применяют в основном для дифференциального диагноза очаговых поражений. Практически не изучено его значение при выявлении диффузных изменений. Уже в настоящее время с помощью отдельных приборов можно получать трехмерное изображение не только в статическом виде, но и в реальном времени (так называемый 4D-режим), изучать движущиеся структуры, наблюдать за пульсацией сосудов, кровотоком в объемном изображении и т. д. Однако следует отметить, что во многих учреждениях УЗИ выполняют на старом оборудовании, вследствие чего ухудшается качество исследования и ограничивается круг решаемых проблем [27, 45].

К факторам, способствующим повышению эффективности УЗ-диагностики, можно отнести также применение контрастных веществ, которые в панкреатологии используются крайне редко и также преимущественно для дифференциального диагноза объемных процессов. Применение контрастных веществ может способствовать повышению разрешающей способности имеющейся аппаратуры и увеличению чувствительности доплеровских методик. На этапе разработки находятся уникальные вещества, обладающие тропностью к тромбам, исполненные в виде контейнеров. Пристыковавшись к тромбам, данные вещества обеспечат их более четкую визуализацию. Если подобные средства будут иметь еще и активную лизирующую субстанцию, то можно рассчитывать на их не только диагностический, но и лечебный эффект, так как активная часть вещества оседает непосредственно на тромбе. Подобный подход может привести к значительному расширению диагностических возможностей ультразвукового метода и круга решаемых проблем благодаря одномоментному целенаправленному введению лекарственных средств. Применение контрастных веществ сдерживает их стоимость. Однако, с учетом относительно невысокой стоимости самой процедуры УЗИ, в общей сложности ультразвуковое исследование с контрастированием может быть экономически выгоднее, чем другие методы диагностики.

В настоящее время УЗИ дает возможность изучать макроструктуру ПЖ. В ближайшем будущем, возможно, начнут применять датчики с более высокой (до 30—50 МГц) частотой, что может быть расценено как «ультразвуковая биомикроскопия». При этом без выполнения биопсии можно будет получить представление о морфологических особенностях органа.

Для улучшения качества изображения в современных приборах имеется возможность проводить его обработку не только во время исследования, но и после получения изображения на экране. Так называемая постпроцессорная обработка полученной информации может значительно облегчить восприятие и, соответственно, интерпретацию УЗ-изображения. Новые перспективы в повышении объективности УЗИ открывает также использование специальных компьютерных программ, обеспечивающих дальнейшую обработку полученной на экране УЗ-информации. Подобные программы практически не используют в УЗ-диагностике в гастроэнтерологии, и в панкреатологии в частности, хотя уже имеются некоторые разработки [27, 45].

Таким образом, несмотря на большое разнообразие методов диагностики ХП, ультразвуковое исследование завоевало большую популярность среди неинвазивных методов инструментальной диагностики благодаря своей общедоступности, простоте, рентабельности, сочетающимся с достаточно высокой чувствительностью и специфичностью. Использование со-

временного оборудования с датчиком, обеспечивающим широкое поле обзора, с высокой разрешающей способностью, развитие доплеровских методик, применение контрастных веществ, использование 3D- и 4D-режимов, применение «ультразвуковой биомикроскопии», компьютерной цифровой обработки изображения ведет к значительному расширению диагностических возможностей ультразвукового метода и круга решаемых проблем, позволяет не только выявлять «классические» формы ХП, но и дает дополнительное представление об его этиологии, внепанкреатических осложнениях. Развитие ультразвуковых технологий позволит в будущем достаточно точно определять наличие объемных процессов в ПЖ, а также визуализировать так называемый панкреатит минимальных изменений, тем самым приводя к значительному снижению числа диагностических ошибок в медицине неинвазивных технологий [27].

5.2.1.2. Эндоскопическая ультрасонография

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) является высокоинформативным методом ультразвуковой диагностики заболеваний ПЖ, при котором сканирование проводится не через брюшную стенку, а через стенку желудка и двенадцатиперстной кишки [63, 216, 402]. Такое приближение датчика к ПЖ позволяет детально изучить структуру ткани органа, состояние протоковой системы, провести дифференциальную диагностику панкреатита с раком ПЖ [63, 127, 195, 391, 402], оценить размеры парапанкреатических лимфатических узлов и выявить конкременты протоковой системы ПЖ (рис. 5.8).

Большая роль отводится ЭУС при диагностике холедохолитиаза у больных билиарнозависимыми формами панкреатита [139, 390], поскольку ЭУС обладает существенно большей чувствительностью, чем трансабдоминальное УЗ И. Кроме того, ЭУС позволяет с большой точностью выявлять участки панкреонекроза и перипанкреатических жидкостных скоплений, что может играть большое прогностическое значение при тяжелых формах ХП и ОП [216].

Данные литерату-



Рис. 5.8. Эндоскопическая ультрасонограмма поджелудочной железы при хроническом калькулезном панкреатите. Определяется главный панкреатический проток (показано тонкой стрелкой) с кальцинатом в пределах паренхимы поджелудочной железы (широкая стрелка). Круглая целевая структура в центре — инструмент (из: Feldman M. B., Toskes P. P., 1996 [188]).

ры свидетельствуют о большей информативности ЭУС при заболеваниях ПЖ по сравнению с диагностическими возможностями КТ, МРТ и ЭРХПГ [63, 99, 362]. Ряд авторов считают, что ЭУС и ЭРХПГ равноценны в диагностическом отношении, а их результаты тесно коррелируют [333, 360, 373], однако, при всех прочих условиях, ЭУС однозначно менее инвазивна, чем ЭРХПГ, и вряд ли может существенно усугубить клинику панкреатита.

Как известно, особенно трудна диагностика ХП на ранней стадии, когда мы зачастую не находим типичных клинических, ультразвуковых и ЭРХПГ-признаков панкреатита, а различные диагностические тесты, в том числе секретинный, нечувствительны для диагностики ранних стадий ХП. В свете этого весьма обоснованным выглядит мнение ряда специалистов, что на ранних стадиях ХП только ЭУС позволяет достоверно выявлять ранние изменения ПЖ, позволяющие установить диагноз ХП [135, 360, 432].

Традиционно ЭУС панкреатобилиарной зоны выполняется эндоскопом с радиальным направлением ультразвукового сканирования. Эндосонографическое обследование ПЖ проводится из нескольких стандартных положений аппарата в различной последовательности, что зависит от характера заболевания и локализации патологических изменений [63].

Вначале эхоэндоскоп проводится в нижнегоризонтальный отдел двенадцатиперстной кишки, из которого хорошо визуализируются абдоминальный отдел аорты, нижняя полая вена, верхние брыжеечные сосуды и крючковидный отросток ПЖ. Далее аппарат выводится в вертикальный отдел двенадцатиперстной кишки. Из этого положения осматриваются головка ПЖ, ГПП, фатеров сосочек в поперечном сечении, дистальный отдел общего желчного протока, частично правая почка и ее сосудистая ножка, воротная, верхняя брыжеечная и нижняя полая вены. Затем эхоэндоскоп смещается в луковицу двенадцатиперстной кишки, из которой наиболее адекватно визуализируются головка и перешеек ПЖ с панкреатическим протоком, сосуды гепатодуоденальной области, билиарный тракт от фатерова сосочка до бифуркации протоков, желчный пузырь, правый надпочечник и частично правая доля печени.

После этого аппарат извлекается из кишки в среднюю треть тела желудка. Из данного положения сканируется тело ПЖ с протоком, воротнобрыжеечное венозное соединение, селезеночные сосуды. И в заключении из верхней трети тела желудка обследуются хвост ПЖ, частично левая почка и ее сосудистая ножка, ворота селезенки и частично селезенка, левый надпочечник, аорта, чревный ствол и левая доля печени. Помимо этого обязательно тщательно сканируются зоны регионарного лимфооттока — парапанкреатическая клетчатка, гепатодуоденальная связка, области по ходу верхних брыжеечных и селезеночных сосудов, а также зона чревного ствола [63].

В норме ПЖ на эндосонограммах представляет собой однородное образование с четкими ровными контурами, расположенное тотчас за задней стенкой желудка, немного более эхогенное, нежели печень, и имеющее равномерную мелкозернистую структуру. ГПП визуализируется в виде ровной линейной анэхогенной структуры с более эхогенной, чем паренхима, стенкой [63].

К настоящему моменту однозначно не решен вопрос по поводу введения четких диагностических критериев для ЭУС в отношении диагностики раннего ХП или ХП с минимальными клинико-лабораторными признаками заболевания [216]. Основные диагностические признаки ХП по данным

ЭУС наиболее четко сформулированы в известном обзоре Р. Draganov и Ph.P. Toskes [171]:

- 1) изменения в протоках: конкременты, гиперэхогенные стенки протоков, искривленные стенки протоков, стриктуры, дилатация протоков;
- 2) изменения в паренхиме: гиперэхогенные тяжи, фокусы и контуры долек, кальцификаты, кисты.

Еще более информативным является внутрипротоковое УЗИ ПЖ, диагностическое значение которого в отношении панкреатитов и опухолей ПЖ достигает 100 % [184, 185]. Особенно целесообразно проводить внутрипротоковое УЗИ ПЖ для выяснения причины нарушения оттока секрета: при подозрении на аденому или рак фатерова сосочка [238, 394]. Этот метод позволяет также оценить двигательную активность сфинктера Одди и определить тип его дискинезии [19, 289].

Повышает диагностическую ценность ЭУС возможность проведения с большой точностью пункционной аспирационной биопсии ПЖ, особенно во всех случаях подозрения на опухоль ПЖ. По данным мультицентровых исследований М.В. Di Stasi и соавт., при помощи управляемой ультразвуком биопсии были правильно диагностированы все случаи опухолевого поражения ПЖ, чувствительность, специфичность и диагностическая ценность превысили 90 % [165].

Новое направление ЭУС — лапароскопическая эхография ПЖ, которая позволяет уточнить диагноз и повысить информативность самой лапароскопии [136, 152, 307], чувствительность лапароскопического УЗИ в 1,8—2,0 раза выше, чем трансабдоминального УЗИ [388]. Развитием принципа лапароскопической сонографии является интраоперационное УЗИ, которое проводят для решения вопроса об объеме операции [304]. Разработана аппаратура и техника проведения внутрисосудистого УЗИ, при котором эхолокация проводится датчиком, введенным в нижнюю полую или портальную вену [209].

Эндоскопическое, лапароскопическое, внутрисосудистое, внутрипротоковое УЗИ чаще применяют при проведении дифференциального диагноза между ХП и раком ПЖ. Однако эти методы сложны, требуют дорогостоящей аппаратуры и в связи с этим пока мало доступны для практического здравоохранения [19].

В связи с широкими возможностями использования ЭУС в панкреатологии Т. Науакава и соавт. предложили ввести понятия «диагностическая» и «лечебная» ЭУС [216]:

1. Диагностическая ЭУС:

- классическая ЭУС,
- цветная доплер-ЭУС,
- ЭУС с дополнительным контрастированием,
- внутрипротоковая ЭУС,
- управляемая ЭУС аспирационно-пункционная биопсия.

2. Терапевтическая ЭУС:

- дренирование панкреатических псевдокист,
- нейролизис чревного сплетения,
- введение в парапанкреатическую зону лекарственных препаратов, в том числе цитостатиков при лечении рака ПЖ.

Более подробный обзор терапевтических возможностей ЭУС представлен в 6 главе монографии.

5.2.2. Компьютерная томография

КТ дает возможность поставить диагноз, прежде всего на стадии осложнения панкреатита, когда чаще всего обнаруживают кальцификацию, псевдокисты, поражение соседних органов, атрофию паренхимы ПЖ и малигнизацию. Пожалуй, единственно достоверным признаком неосложненного ХП, который позволяет выявить этот метод, является изменение крупных протоков железы (дилатация или стенозирование). Чувствительность и

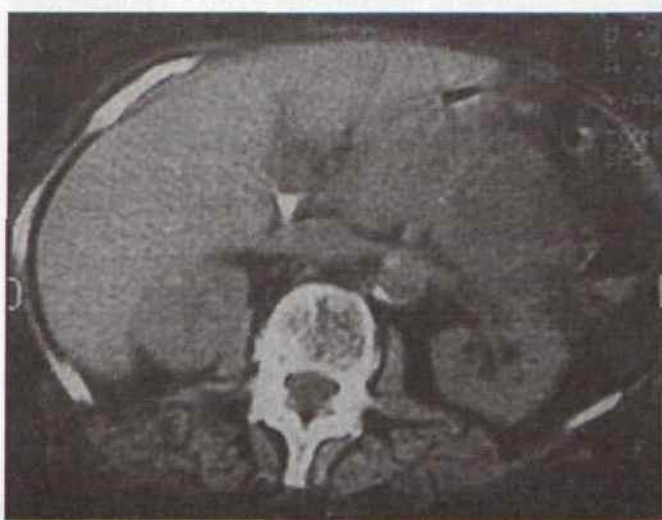


Рис. 5.9. Компьютерная томограмма поджелудочной железы у больного хроническим панкреатитом. Определяется повышение денситометрической плотности поджелудочной железы с одновременной диффузной неоднородностью ее структуры. Отчетливо виден главный панкреатический проток (из: Панфилов С. А., Панфилова Е. В., 2003 [62]).

специфичность КТ в значительной степени колеблются в зависимости от стадии заболевания и составляют 80—90 %. В качестве диагностических критериев ХП по данным КТ можно использовать следующие признаки (табл. 5.9).

При ОП и обострении ХП выявляются увеличение ПЖ, нечеткость контуров, инфильтрация окружающих тканей. Признаком панкреатита может быть неоднородность структуры органа — при ОП за счет очагов панкреонекроза или неравномерного отека, при ХП — за счет участков фиброза (рис. 5.9,

Таблица 5.9

Данные компьютерной томографии при ХП

Показатель	Изменения
Размеры органа	Обычно — увеличение части или всего органа, редко сморщивание ПЖ
Плотность ткани	Негомогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией. Обычно слегка повышенная плотность
Контур	Неровный
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока более 5 мм)
Желчные протоки	Расширены при увеличении головки ПЖ
Двенадцатиперстная кишка	Сдавлена при увеличении головки ПЖ
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, иногда с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ, атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

5.10), кальцификатов и кальцинатов в ткани, в протоках ПЖ (кальцифицирующий панкреатит — рис. 5.11, 5.12). Для поздних стадий ХП также характерно уменьшение размеров ПЖ и расширение вирсунгова протока [19, 20].

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

Фаза экссудации при панкреатите характеризуется экстра-вазацией панкреатического секрета со скоплением жидкости в пространствах брюшной полости. Экссудат обычно локализуется (в порядке убывания частоты) [19]:

- в сальниковой сумке,
- в преджелудочной сумке,
- в левой брыжеечной пазухе,

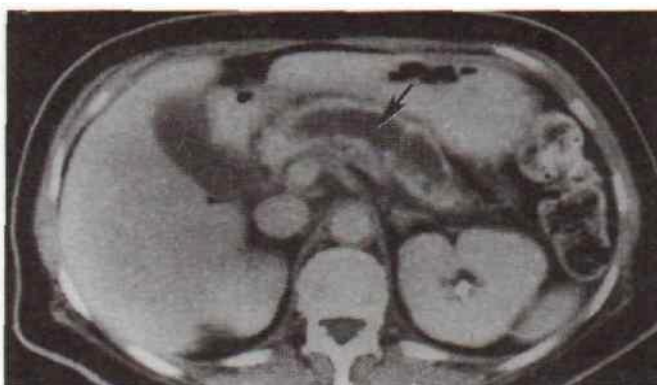


Рис. 5.10. Компьютерная томограмма поджелудочной железы у больного хроническим панкреатитом. Определяется значительно дилатированный главный панкреатический проток (показано стрелкой), вокруг — значительно уменьшенная в размерах атрофированная паренхима поджелудочной железы (из: Feldman M. B., Toskes P. P., 1996 [188]).

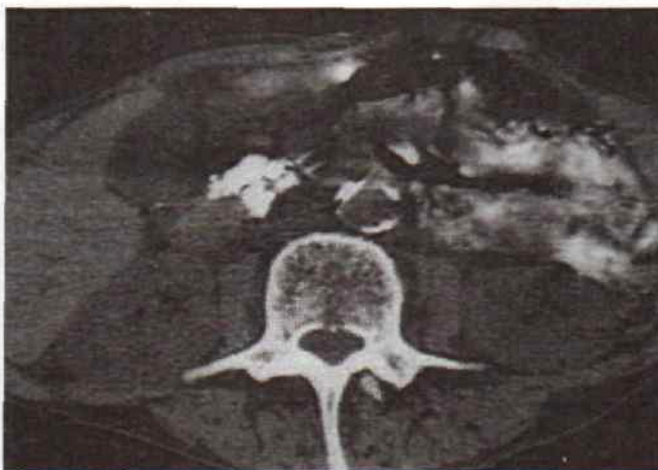


Рис. 5.11. Компьютерная томограмма кальцифицирующего панкреатита. Множественные крупные кальцификаты диффузно распределены по паренхиме поджелудочной железы (из: Feldman M. B., Toskes P. P., 1996 [188]).

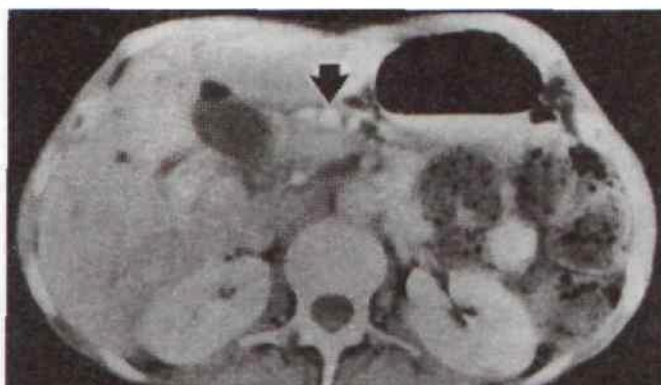


Рис. 5.12. Компьютерная томограмма калькулезного панкреатита. Определяются множественные конкременты в пределах главного панкреатического протока (показано стрелкой) (из: Feldman M. B., Toskes P. P., 1996 [188]).

- в левом боковом канале правой брыжеечной пазухи,
- в правом боковом канале и малом тазу.

В сложных диагностических случаях для уточнения патологии ПЖ используют спиральную КТ с внутривенным болюсным усилением неионным контрастным веществом (ультравист 300, омнипак 300), причем, наиболее информативна методика тройной спирали.

Спиральная КТ позволяет точнее отличить участки деструкции от сохраненной паренхимы, оценить взаимоотношения ПЖ с сосудами, лимфатическими узлами, парапанкреатической клетчаткой, стенками желудка и двенадцатиперстной кишки [32].

Главное преимущество КТ — меньшая частота неудач, затрудняющих обследование (тучность больных, наличие газа в толстой кишке и т. д.), как это наблюдается при УЗИ [435]. W. D. Foley и соавт. [178] отмечают большую точность КТ в сравнении с УЗИ при диагностике ОП и его осложнений. Р. С. Greeny и соавт. [179] при обследовании 300 больных с подозрением на ХП поставили правильный диагноз с помощью КТ в 75 % случаев. Однако и ложноотрицательные результаты отмечаются сравнительно часто; в ряде исследований неизмененные томограммы были получены у больных с позднее доказанным ХП. Большинство авторов считают, что сочетание УЗИ и КТ достаточно эффективно при ХП, но если остаются какие-либо сомнения, следует прибегать к ЭРХПГ ввиду более высокой диагностической информативности последней [5].

В диагностике псевдокист КТ — один из наиболее точных методов, позволяющих выявлять данное образование практически во всех случаях [306, 351]. При псевдокистах на фоне паренхимы органа визуализируются полостные, округлой формы, гомогенные образования с четкими, ровными контурами, плотность которых колеблется от -5 до +15 ед.Н., что соответствует плотности жидкости. Более высокая плотность псевдокист указывает на нагноение или наличие крови в полости. Псевдокисты ПЖ обычно бывают одиночными, реже встречаются две псевдокисты или более. При больших псевдокистах может отмечаться резкая деформация контуров ПЖ. Сложности в выявлении и дифференциальном диагнозе псевдокист могут возникать при небольших кистах диаметром менее 1,5 см. В таких случаях целесообразно использовать методику контрастного усиления изображения — внутривенное введение 40—100 мл верографи-на. При этом псевдокиста ПЖ, в отличие от паренхимы и опухолевых тканей, не контрастируется, поскольку ее плотность остается прежней. Этот прием позволяет четко визуализировать псевдокисты диаметром до 5 мм [74].

5.2.3. ЭРХПГ в диагностике хронического панкреатита

ЭРХПГ в настоящее время играет одну из ведущих ролей в диагностике ОП и ХП [179, 425], в большинстве современных научных публикаций и руководств в качестве «золотого стандарта» диагностики ХП приводится именно данная методика [9, 19, 214]. С. W. Imrie и соавт. [235] указывают, что в Великобритании диагноз ХП лишь в минимальном числе случаев ставится на основании панкреатических лабораторных тестов, тогда как основная верификация диагноза базируется в первую очередь на ЭРХПГ.

ЭРХПГ позволяет выявить стеноз главного панкреатического протока и определить локализацию обструкции, обнаружить структурные изменения мелких протоков, внутрипротоковые кальцинаты и белковые пробки [425], а также патологию общего желчного протока (стриктуры, холедохолитиаз и др.; рис. 5.13, 5.14). ЭРХПГ — один из важнейших методов исследования, позволяющих проводить дифференциальный диагноз с раком ПЖ.

В норме ГПП расположен между Th_{xn} и L, позвонками, проходит вначале под углом в 45° вверх и влево, затем изгибается под углом до 90° и проходит горизонтально в области тела и хвоста. Наблюдаются различные вариации его строения. Описывают 4 основных типа анатомических разновидностей ГПП: восходящий (49,6 %), горизонтальный (35,8 %), сигмовидный (10,3 %) и нисходящий (4,3 %). Дополнительные протоки ПЖ, в частности добавочный (санториниев), присутствуют у 40—80 % людей. Они идут в вертикальном направлении справа и дренируют в основном головку ПЖ. Приблизительно у 25 % пациентов дополнительные протоки открываются в двенадцатиперстную кишку на малом сосочке, расположенном в проксимальных ее отделах. В среднем длина добавочного протока ПЖ составляет 2,5 см при диаметре 1,5—2 мм [19].

Следует отметить, что при анализе панкреатограмм следует обращать внимание на возраст больного. Так, по данным Р. Hastier и соавт., при анализе панкреатограмм больных разных возрастных групп, не имеющих патологии ПЖ, было определено, что диаметр ГПП у больных старше 70 лет был наибольшим в головке ПЖ (5,3 мм против 3,3 у больных моложе 50 лет), несколько меньше в теле (3,7 мм против 2,3), и хвосте (2,6 мм против 1,6) ($p < 0,05$). Диаметр

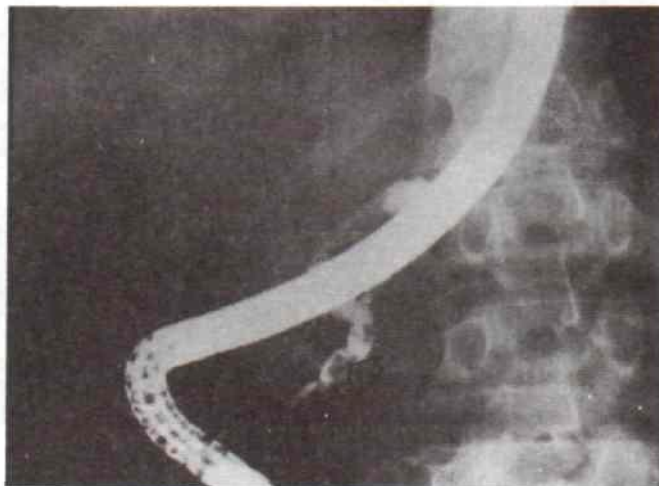


Рис. 5.13. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография у больного обструктивным калькулезным хроническим панкреатитом. Определяется конкремент в главном панкреатическом протоке (показано стрелкой). Терминальный отдел главного панкреатического протока контрастирован до уровня внутрипротокового конкремента (из: Feldman M. B., Toskes P. P., 1996 [188]).

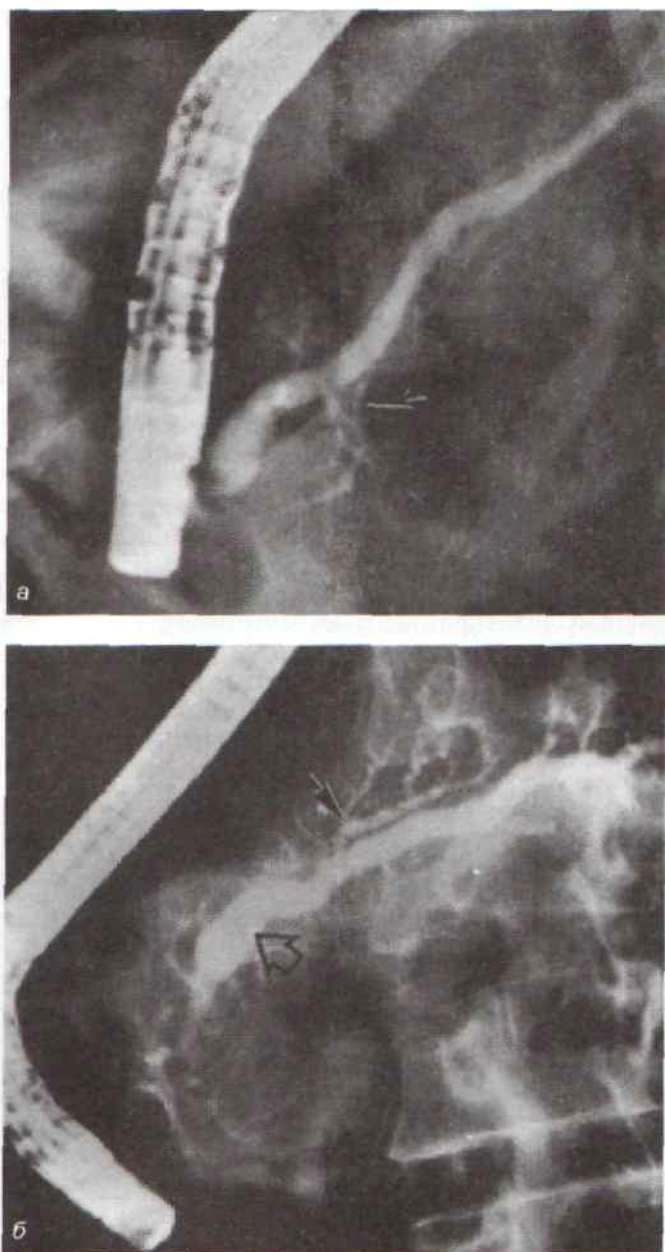


Рис. 5.14. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография при хроническом панкреатите. Демонстрируются протоковые изменения (из: Feldman M. B., Toskes P. P., 1996 [188]).

а — невыраженные изменения с минимальным расширением главного панкреатического протока (показано стрелкой); б — умеренно выраженные изменения протоковой системы поджелудочной железы. Расширение главного панкреатического протока показано большой стрелкой, дилатация мелких протоков — маленькой.

ГПП также заметно увеличился в каждой из возрастных категорий (от 70 до 79, от 80 до 89 и от 90 до 99 лет). Только 31,4 % пожилых пациентов, не имеющих патологии ПЖ, имели «нормальный» диаметр ГПП. В большинстве случаев (63,3 %), расширение было на всем протяжении ГПП, реже дилатация была ограниченной в головке и/или теле [213].

Для ХП характерны неровность контуров протоков, их извилистость, участки стеноза и дилатаций — «четкообразный» проток, кистозные расширения протоков — симптом «цепи озер», ригидность стенок протоков, наличие в них конкрементов, расширение боковых ветвей, их укорочение и обрывы, замедление выхода контраста в двенадцатиперстную кишку. Сходные изменения могут иметь место и со стороны холедоха [9]. Метод также позволяет получить чистый панкреатический сок и проводить эндоскопическую биопсию ПЖ.

На основании результатов ЭРХПГ можно установить стадию ХП:

- вероятный ХП (изменены один-два мелких протока);

- легкий ХП (изменено более трех мелких протоков);
- умеренный ХП (поражение главного протока и ответвлений);
- выраженный ХП (изменение главного протока и ответвлений, внутрипротоковые дефекты или камни, обструкция протока, стриктуры или значительная неравномерность поражения).

А. Ахоп и соавт. [101] подчеркивают необходимость единой международной классификации, позволяющей сравнивать получаемые результаты. Предлагаемая ими классификация изменений при ХП представлена в табл. 5.10; она дает возможность сравнить данные разных центров.

Важно отметить, что степень протоковых нарушений может не коррелировать с выраженностью функциональных изменений ПЖ [46, 122, 124], что делает логичным комбинацию ЭРХПГ с функциональными тестами [5]. Р. Rolny et al. [355] при сравнении диагностической эффективности ЭРХПГ и теста с секретинном и ХК при заболеваниях ПЖ отметили, что при ХП секретинная стимуляция была снижена у 26 из 30 больных, тогда

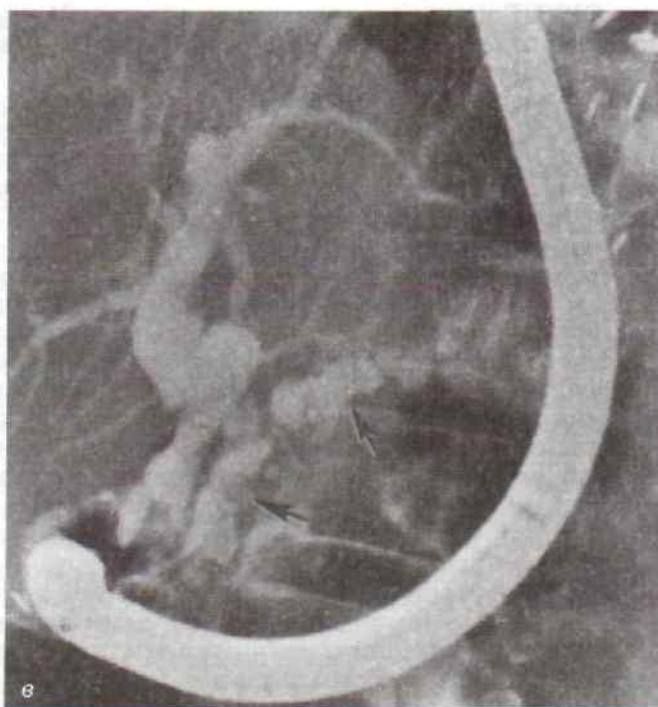


Рис. 5.14. Продолжение.

в — выраженные изменения протоковой системы. Определяется характерный симптом «цепи озер» (показано стрелкой).

Таблица 5.10

Классификация панкреатограмм при хроническом панкреатите [101]

Классификация	ГПП	Аномалии боковых ветвей	Дополнительные признаки
Норма	В норме	Отсутствуют	—
Сомнительные признаки	В норме	Не более 3	—
ХП умеренной тяжести	В норме	3 и более	—
ХП средней тяжести	Аномальный	Более 3	—
Тяжелый ХП	Аномальный	Более 3	Один или более признаков: обструкция, дефекты наполнения, значительная дилатация или иррегулярность

как ЭРХПГ показала изменение протоков у 21 из 30 больных той же группы. При таких исследованиях существуют трудности в определении абсолютных диагностических стандартов для ХП, но в любом случае ЭРХПГ должна рассматриваться скорее как дополнение к функциональному тесту, а не альтернатива. Нужно помнить, что ЭРХПГ является инвазивной процедурой с невысокой диагностической результативностью при остром панкреатите и холангите. По этой причине есть мнение, что следует вначале использовать УЗИ или КТ и прибегать к ЭРХПГ только в случае сомнительного диагноза [420].

Чувствительность и специфичность метода варьирует в пределах 71 — 93 % и 89—100 % соответственно [124]. Эти цифры исключают небольшую частоту технических неполадок, при которых получаются снимки, расшифровка которых невозможна для описания и постановки диагноза. Считается, что оценка чувствительности и специфичности ЭРХПГ в большей степени определяется искусством эндоскописта (оператора) [5]. J. A. Van Dyke и соавт. [420], сравнивая наиболее часто используемые визуальные методы на основании данных нескольких исследований при диагностике заболеваний ПЖ, оценили чувствительность КТ в среднем как 92 %, а специфичность — 90 %; для УЗИ эти показатели составили 78 и 89 %, а для ЭРХПГ — 94 и 97 % соответственно.

ЭРХПГ, обладая высокой диагностической информативностью, чувствительностью и специфичностью [425], не исключает возможности развития серьезных осложнений, связанных с тем, что контраст вводится в панкреатический проток ретроградно и под давлением. К наиболее частым осложнениям относят ОП, холангит, сепсис, аллергические реакции на йодсодержащий контраст, перфорацию двенадцатиперстной кишки и холедоха, кровотечение и др. Частота их колеблется от 0,8 до 36,0 %, летальность составляет 0,15—1,0 % [67, 149, 207, 212, 282]. Необходимо помнить, что в ряде случаев после ЭРХПГ наблюдается повышение лабораторных маркеров холестаза и цитолиза гепатоцитов. Поэтому для достижения хороших результатов чрезвычайно важными являются исключение больных с высоким риском осложнений и соответствующая предоперационная подготовка пациента с участием бригады врачей в составе хирурга, радиолога и эндоскописта.

Наиболее объемные мультицентровые исследования, посвященные анализу осложнений ЭРХПГ, были проведены не так давно S. Loperfido и соавт. в Италии. В 2769 проведенных ЭРХПГ осложнения зарегистрированы в 4,0 % случаев, в том числе ОП — в 1,3 %, холангит — в 0,87 %, кровотечение — в 0,76 %, перфорация двенадцатиперстной кишки — в 0,58 % случаев. Анализ 942 случаев диагностической ЭРХПГ показал наличие 1,38 % осложнений, включая 2 летальных исхода (0,21 %). При проведении ЭРХПГ с лечебной целью (1827 случаев) осложнения отмечены чаще — в 5,4 % случаев, в том числе с летальными исходами 9 случаев (0,49 %), причем отмечена достоверность различий между частотой осложнений при диагностической и лечебной ЭРХПГ ($p < 0,0001$) [294].

Большое значение имеет ЭРХПГ при диагностике аутоиммунного ХП, позволяя у всех больных выявить сегментарные или диффузные иррегулярные сужения ГПП [229], являющиеся типичным признаком этой формы ХП [361, 412, 416].

Кроме того, ЭРХПГ позволяет осуществлять динамический мониторинг за лечением у больных аутоиммунным ХП, поскольку типичные рентгенологические признаки аутоиммунного ХП редуцируются на фоне терапии кортикостероидами, что позволяет клиницисту быть уверенным в адекватности проводимой терапии.

5.2.4. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография

Метод магнитного резонанса, новейший из существующих методов, постоянно совершенствуется. При этом используется анализ распределения протонов в поперечном, круговом и сагиттальном срезах, и хотя при исследовании может применяться пероральное введение растворов железа, метод считается неинвазивным. В настоящее время его применение в значительной мере ограничено ввиду недостаточной доступности и высокой стоимости, что, вероятно, будет преодолено в следующие несколько лет. F. W. Smith и соавт. [378] при обследовании 5 больных ОП и 7 — ХП отметили, что МР-метод лучше ультразвукового и по своей информативности весьма сходен с компьютерной томографией. H. Anacker и соавт. [94] в другой небольшой серии обследований показали преимущество данного метода в выявлении областей геморрагии и некроза, трансформирующегося в псевдокисты. В последние годы стало укрепляться мнение, что в связи с диагностическими возможностями, более высокой чувствительностью и специфичностью, МРТ должна рассматриваться в качестве альтернативной КТ методики [419]. Особенно это актуально, когда речь идет о проведении дифференциального диагноза ХП с раком ПЖ, при диагностике кист и псевдокист, врожденных аномалий развития ПЖ, включая *pancreas divisum* [125, 186, 249, 253, 381, 419]. В то же время существуют указания, что возможности МРТ в настоящее время несколько переоценены и методика не превышает диагностические возможности КТ в дифференциальной диагностике ХП и опухолей ПЖ [58].

По результатам недавно проведенных исследований в Военно-медицинской академии, чувствительность МРТ в диагностике ХП составляет 92,2 %, а специфичность — 97,1 % [33].

В последние годы появились новейшие МРТ-программы, позволяющие получить прямое изображение протоков ПЖ (как при ЭРХПГ) без инвазивного вмешательства и введения контрастных веществ. Процесс освоения этого метода окончательно не завершен и направлен на поиск и разработку оптимальных технических параметров сканирования [403, 426]. Существуют отечественные данные о безопасности МРХПГ вследствие отсутствия необходимости введения контрастных веществ, а также возможности полипроекционного исследования и одновременного сочетания традиционной МРТ для оценки состояния органов гепатопанкреатодуоденальной области с высокой диагностической информативностью [67]. А. Н. Ковалевым и В. А. Ратниковым предложено выполнять МРХПГ по двум последовательным методикам — методике толстого блока и тонких срезов. Первая методика при толщине среза 20—60 мм позволяет на одном изображении, полученном за 4 с, визуализировать долевые протоки печени, общий печеночный и пузырный протоки, а также ГПП и санториниев проток у 85 % обследованных, а желчный пузырь и холедох — у 100%. Выполненная МРХПГ по методике тонких срезов (толщина среза 4 мм, общее количество необходимых срезов колеблется в пределах 30—60) позволяет визуализировать отделы протоковой системы у 97 % пациентов [33].

Проведение исследования способно во многих диагностических ситуациях заменить в качестве первичного метода диагностики прямые методы контрастирования (ЭРХПГ) с их высоким риском осложнений. МРХПГ ввиду своей неинвазивности может быть методом диагностического выбора, особенно при непереносимости пациентами йодсодержащих препаратов и при декомпенсированном состоянии больных. Данные, получаемые

при МРХПГ, существенно превышают информативность других неинвазивных методик, в том числе УЗИ, КТ и стандартной МРТ [33, 67]. Кроме того, при МРХПГ выполняется и стандартная МРТ брюшной полости, при которой можно определить состояние паренхимы ПЖ и соседних органов, что приобретает особое значение при подозрении на трансформацию ХП в рак ПЖ.

В то же время необходимо отметить, что информативность МРХПГ значительно повышается, если ее проводят на фоне стимуляции секретинном [314] либо в сочетании с контрастированием, причем контраст вводится ингаляционным путем [116]. Есть мнение, что МРХПГ с введением контрастного вещества является диагностической методикой первого выбора при патологии ПЖ и билиарного тракта [311].

МРХПГ с введением секретина позволяет оценить не только морфологию ПЖ, но и особенности ее функциональных нарушений. Известно, что панкреатическая секреция у пациентов с нормальной экзокринной функцией быстро увеличивается при введении секретина, достигая приблизительно 5 мл в минуту [354], что позволяет четко контрастировать протоки ПЖ. В пределах 10—15 мин после введения секретина можно измерить изменения диаметра ГПП, сравнив его калибр до и после введения секретолитиков, а также оценивая скорость поступления контраста в двенадцатиперстную кишку [222, 313, 327]. Однако, как мы отмечали ранее, при ЭРХПГ [213], так и при МРХПГ в оценке калибра ГПП имеет большое значение возраст больного, поскольку диаметр ГПП закономерно увеличивается с возрастом даже без патологии ПЖ [310]. Считается, что диаметр ГПП при проведении МРХПГ может считаться нормальным до 3,5 мм в теле железы у пациента старше 60 лет [310, 313].

Использование МРХПГ с введением секретина при билиарнозависимых панкреатитах не совсем оправдано ввиду того, что стимулирующий эффект секретина на секрецию желчи несколько ограничен. Естественно, при подозрении на билиарнозависимый панкреатит цель МРХПГ состоит в исключении или подтверждении холедохолитиаза и/или ампулярного стеноза как наиболее частой причины ОП. По данным ряда исследований, чувствительность и специфичность МРХПГ в диагностике холедохолитиаза и/или ампулярного стеноза очень высоки [121, 158, 292, 326, 387, 423], что, на первый взгляд, оправдывает введение МРХПГ в список первичных исследований диагностического алгоритма при подозрении на билиарный панкреатит. Однако возможность МРХПГ в обнаружении конкрементов размером менее 2 мм или билиарного сладжа является сомнительной [311]. Поэтому в ряде исследований размер камней, обнаруженных в общем желчном протоке при МРХПГ, не указан, что не исключает возможность ложноположительных результатов, обусловленных сложностью дифференцирования микрохоледохолитиаза от пневмобилии [239, 423]. Поэтому при подозрении на микрохоледохолитиаз как причину рецидивирующего билиарнозависимого панкреатита, диагностической методикой первого выбора является УЗИ билиарного тракта, позволяющее с большой точностью диагностировать билиарный сладж [281, 347, 357], особенно состоящий из кальция и билирубина [357], в то время как диагностическая точность МРХПГ выше в дистальной части общего желчного протока [311]. Таким образом, целесообразно при подозрении на билиарнозависимый генез рецидивирующего панкреатита выполнять МРХПГ только после УЗИ.

Следует отметить, что при типичной картине холедохолитиаза как причины тяжелой атаки ХП или ОП, включающей желтуху, холангит, расширение холедоха по данным УЗИ, показаний к МРХПГ практически нет,

поскольку в данном случае целесообразно выполнять ЭРХПГ, обладающей, помимо диагностической ценности, и лечебными возможностями (ЭПСТ, литоэкстракция и т. д.) [173]. С другой стороны, когда диагностические признаки холедохолитиаза сомнительны (диаметр общего желчного протока менее 10 мм, быстрая редукция маркеров холестаза, отсутствие признаков холангита и анамнестических указаний на желчнокаменную болезнь) [312], МРХПГ может быть предложена как процедура выбора для диагностического скрининга. В дальнейшем, при подтверждении холедохолитиаза на МРХПГ, проводится ЭРХПГ с лечебной целью [311].

Диагностические возможности МРХПГ с контрастированием позволяет установить наличие аномального панкреатобилиарного соустья, кисты холедоха, *pancreas divisum* и другие причины, способные вызвать повторные атаки ОП с последующей трансформацией в ХП (подробно механизм описан в главах 2 и 3) [98, 125, 331, 375]. Поскольку диагностические возможности МРХПГ в данном случае сопоставимы с ЭРХПГ, диагностической методикой выбора следует признать МРХПГ ввиду ее меньшей инвазивности [311].

5.2.5. Эзофагогастродуоденоскопия

В последние годы вновь возникает интерес к использованию эндоскопического исследования желудка и двенадцатиперстной кишки как метода диагностики ХП. Эзофагогастродуоденоскопия является необходимой для проведения ЭРХПГ и позволяет [49]:

- осуществлять эндоскопический осмотр панкреатического протока;
- выполнять селективный забор панкреатического сока для ферментного и морфологического исследования;
- диагностировать патологию большого дуоденального сосочка;
- выявить заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, являющиеся возможной причиной развития ХП.

5.2.6. Манометрия сфинктера Одди

Манометрические исследования в ходе ЭРХПГ были впервые описаны W. Rosch и соавт. [358] и впоследствии усовершенствованы рядом авторов [132, 151, 189, 318, 397]. Методика во всех случаях одинакова и заключается, в основном, в эндоскопическом введении манометрического зонда в область фатерова сосочка и в регистрации результатов с помощью подсоединенного датчика. Ниже мы приведем описание метода H. Meshinpour и соавт. [318].

Согласно стандартно выполняемой методике больной с вечера накануне тестирования не принимает пищи, а медикаменты, способные повлиять на давление в фатеровом сосочке, исключаются за 48 ч. Седативное воздействие осуществляется посредством внутривенного введения диазепама или его аналога. Эндоскоп с боковой оптикой (дуоденоскоп) вводится до ампулы стандартным путем. Трехпросветный полиэтиленовый зонд длиной 200 см, с внешним диаметром 1,7 мм и диаметром просвета 0,55 мм проводится через эндоскоп до фатерова сосочка и продвигается вперед в общий желчный проток или в ГПП. Манометрический зонд имеет боковые отверстия диаметром 0,55 мм с интервалом между ними 2 мм. Самое дистальное из них находится в 5 мм от конца катетера. На дистальном конце катетера

имеются 6 черных колец (расстояние между ними 2 мм) для обеспечения эндоскопического наблюдения за сжатием катетера в сфинктере Одди. Направляющий стержень проводится через средний канал зонда, в то время как регистрация осуществляется через дистальное и проксимальное отверстие. Каждый просвет перфузируется водой, не содержащей газов, со скоростью 0,5 мл в минуту с помощью пневмогидравлического капиллярного насоса. Изменения давления регистрируются датчиком, соединенным с шестиканальным динографом [5, 225].

Последующие калибровочные изменения давления проводятся на разных этапах в протоках и сфинктере. Все данные выражаются относительно интрадуоденального давления, принимаемого за «ноль». Дистальное давление определяют посредством вычитания значения дуоденального давления из величины давления, зарегистрированного в каждом отверстии. Давление в сфинктере Одди подсчитывают путем вычитания дуоденального давления из базального давления, определяемого в сфинктере между фазами сокращения [5, 225].

Метод весьма дорог и может быть выполнен только в специализированных медицинских центрах [182]. Недостатком метода также является большое число не стандартизированных технических особенностей, что объясняет достаточно большой диапазон имеющихся в литературе данных об успешном выполнении метода [144, 159, 225, 279, 328]. Кроме того, высокая частота осложнений (преимущественно атака ХП или ОП) сообщенная в ряде исследований в диапазоне 9—33 % [356, 370, 372, 399, 406], также ограничивают широкое применение этого метода [182].

Таким образом, этот метод вряд ли можно считать стандартным гастроэнтерологическим тестом [5, 425], особенно в свете развития новых технологий и появления других методов исследования дисфункции сфинктера Одди, включая ЭУС [134] и МРХПГ [107] с секретинной стимуляцией, а также гепатобилиарную сцинтиграфию. Таким образом, классическая манометрия сфинктера Одди чаще используется в исследовательских целях при изучении патофизиологических механизмов у больных с дисфункциональными нарушениями сфинктера Одди, а также с целью изучения эффективности препаратов для лечения дисфункции сфинктера Одди.

5.2.7. *Другие методы инструментальной диагностики хронического панкреатита*

5.2.7.1. Обзорная рентгенография органов брюшной и грудной полости. Рентгеноконтрастное исследование желудка и двенадцатиперстной кишки

Возможности рентгенологического исследования поджелудочной железы определяются, прежде всего, ее топографоанатомическими отношениями, тесной анатомической и функциональной связью железы с окружающими органами: печенью и желчными путями, желудочно-кишечным трактом, сосудистой системой. Так, в частности, головка и шейка ПЖ расположены в подковообразном изгибе двенадцатиперстной кишки, а тело железы контактирует с желудком и дуоденоюнальным отделом кишечника; нисходящая часть двенадцатиперстной кишки имеет общую фасцию и общее кровоснабжение с головкой ПЖ. В связи с этим любые изменения объема и функциональные нарушения ПЖ влияют на состояние указанных органов,

что подтверждается данными рентгенологического исследования [42].

Специальной подготовки для рентгенологического исследования, проводимого натощак, не требуется. Исследование начинают с обзорной рентгенографии брюшной полости в двух проекциях. Это необходимо для выявления обызвествлений в паренхиме железы или конкрементов в ее протоках, которые закономерно обнаруживаются на рентгенограммах (рис. 5.15).



Рис. 5.15. Обзорная рентгенограмма. Определяются множественные кальцификаты поджелудочной железы (показаны стрелками) (из: Feldman M. B., Toskes P. P., 1996 [188]).

Обнаружение кальцификации поджелудочной железы является наиболее достоверным рентгенологическим симптомом ХП, патогномичным для этого заболевания. Имеются лишь единичные сообщения о наличии кальцификатов в аденокарциноме ПЖ, в стенках озлокачествленной панкреатической кисты. Однако, как известно, рак ПЖ наиболее часто развивается на фоне ХП, поэтому неизвестно, является ли кальцификация паренхимы ПЖ у больных карциномой ПЖ самостоятельным признаком или признаком предшествующего панкреатита.

В зависимости от выраженности кальциноза, расположения конкрементов в протоках или паренхиме железы либо тотального обызвествления железы рентгенологическая картина панкреолитиаза может быть различной. Кальцификаты могут располагаться по ходу всей железы, повторяя ее форму, либо занимать только головку или дистальную часть органа [25, 105]. Камни могут прослеживаться цепочкой только по ходу главного (и добавочного) панкреатического протоков либо создавать очаги, особенно в головке железы. Отдельные кальцификаты могут быть различных размеров — от еле уловимых на рентгенограммах до достигающих в диаметре 1—2 мм и более, а также иметь вид конгломератов, достигающих в размере 8—10 см и состоящих из отдельных обызвествленных очагов.

Недостаточное знание рентгенологической картины калькулеза ПЖ нередко приводит к тому, что врачи при обнаружении характерных изменений на рентгенограмме предполагают холе- и нефролитиаз, обызвествление забрюшинных лимфатических узлов и опухолей и даже следы бариевой взвеси в кишечнике [42].

При диагностике панкреолитиаза необходимо убедиться, что кальцификаты расположены в самой ПЖ, а не в окружающих ее органах и тканях. С этой целью необходимо полипозиционное исследование, в ряде случаев контрастное исследование смежных органов, в частности желудка, что подтверждает забрюшинное расположение кальцификатов.

Для получения рентгенологического изображения ПЖ был предложен

метод томографии ее в условиях двойного газового контрастирования путем наложения ретропневмоперитонеума и раздувания желудка. Предпринимались также попытки получить более отчетливое изображение ПЖ, применяя, помимо газового ее контрастирования, внутривенное или селективное внутриартериальное введение йодсодержащих контрастных препаратов в смеси с секретинном (панкреозиминном). Однако опыт показал, что указанные методы оказались недостаточно информативными и вместе с тем технически сложными и небезопасными для больного, а потому не могут быть рекомендованы для применения в широкой клинической практике.

Вторым этапом рентгенологического исследования является изучение состояния верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При этом пищевод, желудок, двенадцатиперстная кишка и верхние петли тощей кишки исследуют полипозиционно не только в вертикальном, но и в горизонтальном положениях обследуемых лиц. Именно исследование в горизонтальном положении позволяет тщательно осмотреть все отделы желудка, двенадцатиперстной кишки и петли тощей кишки в условиях двойного контрастирования (пневморельеф), а также тугого выполнения контрастным веществом. Двойное контрастирование обеспечивается наличием в желудке некоторого количества газа (воздуха) — так называемого газового пузыря желудка. После приема исследуемым бариевой взвеси в желудке оказываются два контрастных вещества: воздух и бариевая взвесь [42].

У большинства больных ХП отмечаются функциональные двигательные нарушения двенадцатиперстной кишки. Они бывают трех типов. При первом, наиболее частом, типе изменений выявляются атоничная, несколько увеличенная в размерах луковица двенадцатиперстной кишки со стазом в ней контрастного вещества и спазмом бульбодуоденального сфинктера. Второй, более редкий, тип нарушений характеризуется ускоренным прохождением по части двенадцатиперстной кишки бариевой взвеси, а также гипертонусом сфинктерных зон. Третий тип изменений, отмечаемых у небольшой группы исследуемых с ХП, составляют дуоденостазы в зоне нижнего изгиба и нижней горизонтальной части двенадцатиперстной кишки. Функциональные двигательные расстройства двенадцатиперстной кишки при ХП могут быть объяснены как нервно-рефлекторными воздействиями, так и переходом воспаления с ПЖ на ретроперитонеальную часть двенадцатиперстной кишки.

Кроме функциональных нарушений двенадцатиперстной кишки, более чем у половины больных ХП удается выявить изменения рельефа слизистой оболочки в нисходящей части кишки. Они выражаются в утолщении складок (увеличении калибра) с уменьшением их количества, расширении межскладочных промежутков, обилии слизи, т. е. в появлении картины дуоденита. В ряде случаев может наблюдаться даже гранулематозная деформация рельефа слизистой оболочки нисходящей части двенадцатиперстной кишки, когда складки слизистой представляются набухшими и утолщенными с полипообразными выбуханиями на них. Чаще всего эти изменения слизистой оболочки оказываются нестойкими и носят рефлекторный характер. Одновременно может отмечаться также утолщение и извилистость складок слизистой оболочки тела желудка — изменение рельефа. При ХП эти измененные складки слизистой оболочки и стенки желудка сохраняют эластичность; деформация рельефа обычно возникает рефлекторно при обострении панкреатита и исчезает при его стихании.

Все эти функциональные изменения не могут считаться патогномичными для ХП, так как в ряде случаев их можно обнаружить при дуоденитах или даже без каких-либо органических изменений панкреатодуоденальной зоны. В небольшом проценте случаев удается обнаружить также увеличение большого дуоденального сосочка, которое можно рассматривать как один из признаков обострения ХП [42].

При ХП нередко в большей или меньшей степени возникает увеличение объема ПЖ, что приводит к увеличению разворота петли двенадцатиперстной кишки, появлению вдавлений на внутренней стенке нисходящей ее части и на большей кривизне антрального отдела желудка, увеличению позажелудочного пространства, т. е. смещению желудка. Появление этих вдавлений и смещений отражает увеличение в объеме того или иного отдела поджелудочной железы и степень этого увеличения [42].

Диагностическое значение рентгеноконтрастного исследования желудка и двенадцатиперстной кишки повышается, если его выполняют на фоне медикаментозной гипотонии, которая достигается приемом азрона, инъекцией атропина или введением в дуоденальный зонд дикаина. Можно использовать метод Лиотта, когда через дуоденальный зонд в двенадцатиперстную кишку на фоне гипотонии вводят барий. При увеличении головки ПЖ она «приподнимает» антральный отдел желудка с увеличением ретро-гастрального пространства, может создавать вдавление по задней стенке желудка. Характерны «развернутость» петли двенадцатиперстной кишки, симптом «кулис» (двойной внутренний контур двенадцатиперстной кишки из-за оттеснения увеличенной головкой ПЖ бария), симптом Фростберга (появление над и под большим дуоденальным сосочком относительно симметричных вдавлений, создающих на внутренней стенке нисходящей части двенадцатиперстной кишки картину, напоминающую перевернутую на 180° цифру 3). Редко определяются дуоденостеноз, рефлюкс бария в общий желчный или вирсунгов протоки. Следует отметить, что все эти рентгенологические симптомы указывают на увеличение головки ПЖ, не давая возможности точно выяснить его происхождение (отек, киста, опухоль ПЖ, псевдотуморозный панкреатит) [19, 42].

Кроме того, целесообразно провести рентгеноскопию органов грудной клетки, при которой иногда выявляются патогномичные признаки осложнений тяжелой атаки ХП — левосторонний (реже двусторонний) экссудативный плеврит или дисковидный ателектаз нижней доли левого легкого, ограничение подвижности диафрагмы [70].

Следует отметить, что в настоящее время рентгенологический метод уже не является одним из основных методов при исследовании больных ХП. Это связано не только с внедрением в практику УЗИ, КТ и МРТ, но и, в целом, с известным фактом — ПЖ по своей плотности почти не отличается от окружающих ее органов и тканей и поэтому обычно не обнаруживается с помощью обзорной рентгенографии [57]. Чаще всего она позволяет определить только крупные кальцинаты в проекции ПЖ.

5.2.7.2. Внутривенная холангиография

Внутривенная холангиография ввиду низкой диагностической ценности в настоящее время практически не используется [337]. Возможно ее применение только для контрастирования холедоха у больных с билиарным панкреатитом, особенно после холецистэктомии [57].

5.2.7.3. Чрескожная чреспеченочная холангиография

Чрескожная чреспеченочная холангиография ограниченно применяется ввиду высокой степени инвазивности и возможности развития осложнений, кроме того, по диагностической значимости она уступает ЭРХПГ [67].

5.2.7.4. Сцинтиграфия и позитроно-эмиссионная томография

Среди сцинтиграфических методик выделяются [49, 329]:

а) панкреатосцинтиграфия (используется внутривенное введение метионина, меченного ^{75}Se);

б) панкреатоангиосцинтиграфия (используется селективное введение макроагрегата альбумина, меченного ^{131}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ или ^{113}In , в артерии ПЖ).

На практике большей частью используется первый, технически более простой и необременительный для больного метод.

При сцинтиграфии получается изображение распределения радионуклида в ПЖ на данный момент времени после того, как изотоп был введен внутривенно. Характер и качество изображения зависят от скорости перераспределения радиофармпрепарата и от частоты снимаемых сцинтиграмм. Кроме того, можно получить данные количественного распределения радиофармпрепарата.

До настоящего времени не найдено химических веществ, обладающих избирательной способностью накапливаться только в паренхиме ПЖ. Обычно применяемая меченая аминокислота ^{75}Se -метионин накапливается во всех органах, где происходит синтез белка, в том числе в ПЖ, печени, почках, что не позволяет получить изолированного изображения ПЖ, поскольку на качество изображения органа влияет его окружение. Так, при использовании сцинтилляционной камеры в ее поле зрения попадает целый ряд органов, синтезирующих протеин, которые могут помешать получению сцинтиграмм ПЖ. Нормальная ПЖ имеет несколько больший процент синтеза протеинов на грамм ткани, чем соседние органы, однако при заболеваниях ПЖ накопление радионуклида в ней снижается.

В связи с тем что основной помехой для сцинтиграфии ПЖ является сцинтиграфическое изображение массивной печени, после получения первичной сцинтиграммы необходимо вычитание изображения печени.

Наибольшая концентрация ^{75}Se -метионина в ПЖ наблюдается через 30 мин после введения радиофармпрепарата. В этот период удельная активность ^{75}Se -метионина на единицу поверхности ПЖ в 4—8 раз больше по отношению к поверхности печени. Через 20 мин ^{75}Se -метионин, связанный с ферментами ПЖ, начинает поступать в просвет двенадцатиперстной кишки.

^{75}Se является чистым гамма-излучателем, имеет два фотопика. Биологический период полувыведения препарата из организма колеблется от 20 до 67 дней (в среднем равен 47 дням). В норме выведение ^{75}Se -метионина из организма составляет за сутки 15—20 %, а из печени — 25—30 %. ^{75}Se -метионин выводится почками, в течение первых 2—3 ч выделяется 5—10 % от введенной дозы. ПЖ усваивает лишь незначительную часть, примерно 7 % введенной дозы ^{75}Se -метионина. При сцинтиграфии в ПЖ обнаруживают лишь 0,185—3,7 МБк ^{75}Se -метионина, тогда как общая доза препарата, введенного больному, составляет 9,25 МБк препарата [329].

Накопление ⁵¹Be-метионина поджелудочной железой зависит от числа функционирующих паренхиматозных клеток. Дегенеративные изменения их приводят к снижению усвоению меченой аминокислоты.

Неизменная ПЖ на скинтиграмме имеет длину 14—18 см, ширину 3—4 см и доходит до ворот селезенки или даже выходит на 1—2 см за них. Фиброз или липоматоз ПЖ приводит к укорочению изображения органа, который на сканограмме может отстоять от селезенки на 3—5 см. Уменьшение ширины железы до 2 см отмечается при фиброзных изменениях. Изображение органа представляется увеличенным после перенесенного обострения ХП. Расширение изображения ПЖ может касаться всего органа или части его и достигать 6—8 см.

Опухолевидные образования по соседству с ПЖ могут привести к смещению изображения всей ПЖ или ее частей. Сращения после перенесенных операций также могут смешать ПЖ.

Сканографическая картина нормальной ПЖ бывает различной. Выделяют четыре варианта ПЖ: S-образная, крючковидная, подковообразная и вытянутая [13, 329].

Скintiграфически охарактеризовать нормальную ПЖ не всегда легко. Нормальная ПЖ на скинтиграмме изображается однородно, гомогенно, без дефектов накопления изотопа. Край ПЖ ровный и гладкий. Нормальная железа имеет обычные топографические отношения с окружающими тканями, без выраженного ее смещения. Головка накапливает больше активности, чем тело и хвост, на единицу поверхности. Перешеек ПЖ, как правило, тоньше, чем головка и тело, и поэтому на скинтиграмме изображается с меньшим числом импульсов ($\frac{2}{3}$ толщины головки или тела).

Возрастные изменения ПЖ чаще всего возникают из-за артериосклеротических сосудистых процессов в железе, которые приводят к липоматозу. Размеры нормальной ПЖ пожилых людей несколько меньше на скинтиграммах, чем у молодых людей. Она редко представляется совершенно гомогенной и однородной.

Различные хронические заболевания ПЖ отражаются на скинтиграфической картине органа, что обычно позволяет уловить ухудшение течения заболевания. У больных рецидивирующим ХП обострение его может вести к снижению или почти полному прекращению фиксации железой радиометки, хорошая визуализация ПЖ восстанавливается не ранее чем через 3 нед с момента купирования приступа.

Наиболее типичными признаками ХП следует считать усиление скинтиграфического рисунка на ранних стадиях воспаления, его обеднение в поздней, склеротической, стадии и своеобразную картину множественных дефектов накопления радионуклида в пределах контуров ПЖ, получивших название «симптома решета» или «пчелиных сот». На скинтиграмме при ХП поджелудочная железа более тесно прилегает к печени. Контур органа нечеткий, распределение радионуклида в органе неравномерное, отмечается также более раннее поступление радионуклида в кишечник [329].

У больных с ХП в периоде ремиссии на скинтиграмме выявляются очаговые изменения, которые нередко сочетаются с увеличением головки органа, при обострении процесса — признаки ее отека на фоне очаговых изменений фиброзного характера.

При латентном течении ХП, не сопровождающегося рецидивами, возникновением панкреонекроза и грубого фиброза, ПЖ в большинстве случаев сохраняет свою первоначальную форму на скинтиграмме, но становится уже, и, как правило, короче. В конечной стадии ХП, характеризующегося выраженным фиброзом железы, на скинтиграмме могут появляться

как локальные, так и генерализованные его признаки. Фиброзная ткань не накапливает ^{75}Se -метионин, в связи с чем не всегда на скинтиграмме удается получить изображение фиброзно измененной ПЖ, а при ее визуализации ПЖ, как правило, представляется узкой.

Важнейшая задача скинтиграфического исследования — отличить патологически измененную ПЖ от нормальной. Патологические изменения на скинтиграммах выявляются в 90 % случаев ХП; ложноположительные результаты были получены в 14 %. Таким образом, приведенные данные показывают, что скинтиграфия ПЖ является достаточно чувствительным методом установления патологических изменений в ПЖ [329].

Одним из важнейших признаков очаговых поражений поджелудочной железы является появление на скинтиграммах дефекта накопления метионина, меченного ^{75}Se .

Причины возникновения резкого изменения степени накопления радионуклида заключаются либо в нарушении нормального метаболизма в той или иной области ПЖ, например вследствие локального воспалительного процесса, вызванного обструкцией протока, либо оно является результатом дегенеративных изменений при кисте, очаговом фиброзе, а также опухолевого поражения органа.

При кистах ПЖ скинтиграфическими признаками считаются различные по величине и локализации округлой формы дефекты накопления индикатора с неизменными участками железы по периферии, оттеснение этих участков железы кистозными образованиями, резкое снижение накопления индикатора в тканях железы, ускоренное поступление меченого панкреатического секрета в кишечник.

Скинтиграфическая картина панкреатической кисты зависит от ее размера. В связи с тем что внутри кисты не происходит синтеза белка, накопление ^{75}Se -метионина в кистозно перерожденном отделе железы всегда снижено или отсутствует. Небольшие кисты чаще создают небольшие дефекты накопления изотопа, располагающиеся по периферии железы.

При общей оценке метода скинтиграфии ПЖ нельзя не остановиться на лучевой нагрузке при проведении данного исследования. Она сравнительно высока и обусловлена длительностью физического периода полураспада ^{75}Se -метионина, равного 120 дням.

В связи с высокой лучевой нагрузкой обязательным является строгое установление показаний к проведению данного исследования. Больные моложе 35 лет по возможности не должны подвергаться панкреатоскинтиграфии, особенно повторной [329].

Ряд клиницистов [58, 105, 382] довольно сдержанно оценивают значение панкреатоскинтиграфии в диагностике ХП и его осложнений и в дифференциальном диагнозе его с опухолями ПЖ, справедливо отмечая, что накопление ^{75}Se -метионина ПЖ может нарушаться при целом ряде заболеваний, не связанных с поражением этого органа. Все это вместе с высокой лучевой нагрузкой при проведении данного исследования не дает основания причислять панкреатоскинтиграфию к числу ведущих методов исследования морфологического состояния ПЖ. Вместе с тем указывается, однако, на довольно важное значение данного исследования как метода оценки функционального состояния органа. Установлено, что получение нормальной скинтиграммы ПЖ при выполнении исследования с соблюдением всех методических правил и современного диагностического оборудования позволяет с большой долей вероятности исключить заболевание ПЖ. Наконец, панкреатоскинтиграфия может служить ориентировочным способом оценки тяжести поражения ПЖ независимо от его этиологии и,

следовательно, тестом, позволяющим оценить динамику течения ХП, а также эффект хирургического лечения [329].

Позитронно-эмиссионная томография является новейшим методом лучевой диагностики, в сущности только в последнее время нашедшим реальное клиническое применение. При позитронно-эмиссионной томографии используют сложные системы, включающие циклотроны для производства радионуклидов, сканеры, компьютеры и программное оборудование для получения и обработки изображений. Являясь частью радионуклидной диагностики, этот метод обладает уникальными возможностями определения регионарного метаболизма естественных биологически активных веществ. Получение трехмерных изображений позволяет провести оценку биохимических процессов и процессов обмена веществ, как для всего тела, так и для отдельных органов. Использование этого метода для изучения ПЖ еще практически не изучено [58].

Поданным Б. А. Минько и соавт. (2001), при внутривенном введении ¹⁸С-натрия бутирата можно оценить степень и равномерность накопления радиофармпрепарата в ткани ПЖ. При наличии на полученном изображении очагового повышения накопления ¹⁸С-натрия бутирата, в зависимости от степени накопления радиофармпрепарата можно с уверенностью дифференцировать доброкачественные и злокачественные новообразования ПЖ, а при диффузном снижении накопления радиофармпрепарата — диагностировать ХП [58].

5.2.7.5. Ангиография

Ангиография является одним из самых инвазивных методов диагностики ХП, прямых показаний к применению методики у больных ХП нет, и поэтому в настоящее время она проводится редко. Ангиография используется только при проведении дифференциального диагноза с опухолями, подозрении на сосудистый генез ХП, аномалию ПЖ [49]. Как показали J. F. Walter и соавт. [428], ангиография — лучший из доступных методов определения сосудистых осложнений ОП и целесообразна при предоперационном обследовании таких больных. Кроме того, при обследовании больных перед радикальной операцией по поводу рака ПЖ, ангиография способна помочь в точном определении распространения опухоли и диагностике тромбоза мезентериальных сосудов, существенно определяющих послеоперационный прогноз [148, 244, 335].

5.3. Лабораторная диагностика хронического панкреатита

Лабораторные тесты, применяющиеся для диагностики ХП, относят к следующим группам:

1. Исследование содержания (активности) ферментов ПЖ в крови, моче.
2. Зондовые методы изучения экзокринной функции ПЖ:
 - а) прямые;
 - б) непрямые.
3. Беззондовые методы выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ:
 - а) тесты на активность панкреатических ферментов, при которых в моче или выдыхаемом воздухе определяют продукты гидролиза разных субстратов;

б) тесты на недорасщепленные и невсосавшиеся компоненты пищи в кале (копрограмма, содержание жира в кале);

в) оценка содержания панкреатических ферментов (эластазы, липазы, химотрипсина) в кале.

4. Оценка инкреторной функции ПЖ (определение содержания С-пептида в крови, проба Штауба—Трауготта и др.).

5. Оценка трофологической недостаточности.

Кроме того, для лабораторной диагностики ХП используют иммунологические, генетические, цитологические, гистологические исследования, определяют в крови уровни панкреатического полипептида, «онкомаркеры» — СА 19—9, СЕА (карциноэмбриональный антиген) и др.

5.3.1. *Исследование содержания (активности) ферментов поджелудочной железы в крови и моче*

Первая группа диагностических тестов обычно используется для выявления феномена выхода («уклонения») ферментов в кровь, который развивается при деструкции паренхимы органа и при повышении внутрипротокового давления. Ферменты поступают в интерстициальную жидкость, затем в лимфу и кровь, а позже попадают в мочу. Панкреатические ферменты проникают в кровь также из секреторных ходов и протоков ПЖ. Кроме того, происходит всасывание ферментов в проксимальных отделах тонкой кишки. Далее мы кратко представим основные механизмы феномена «уклонения» ферментов в кровь, поскольку панкреатическая ферментемия имеет и определенное физиологическое значение. На наш взгляд, знание механизмов проникновения ферментов ПЖ в кровь является необходимым для адекватной оценки показателей панкреатических ферментов в крови и упорядочения изложения в монографии материала.

В целом, большое количество научных публикаций, посвященных определению амилазы, липазы, трипсина, эластазы и других панкреатических ферментов в плазме крови при панкреатите, не позволяют нам привести результаты большинства из них, поскольку данный анализ выходит за пределы задач этой главы и монографии в целом.

5.3.1.1. Механизмы проникновения панкреатических ферментов в кровь

Основными продуцентами гидролитических ферментов в кровь являются слюнные, желудочные железы, ПЖ, печень и секреторный аппарат тонкой кишки [40].

В течение длительного времени дискуссионным оставался вопрос о происхождении панкреатических гидролаз в крови. Во многих работах утверждалось, что экзосекретированные панкреатические ферменты попадают в кровь из тонкой кишки (т. е. имеют резорбционное происхождение), вопреки каноническому положению, что белки из просвета тонкой кишки не всасываются. Компромисс между сторонниками и противниками «резорбционной» теории был найден после определения того факта, что белки в незначительном количестве все же могут всасываться в тонкой кишке [11, 38]. Однако всасывание белков в тонкой кишке в большей степени касается всасывания белков-нутриентов и вряд ли может быть отнесено к минорным белкам химуса, в числе которых присутствуют и панкреатиче-

ские ферменты [40]. В самом деле, доля панкреатических ферментов в составе химуса незначительна, поскольку панкреатический секрет содержит только 3,5 % белка, а большая часть панкреатических ферментов разрушается в двенадцатиперстной и тощей кишке [248, 271, 277].

Однако использование рядом авторов ферментов, меченных изотопами, показало, что всасывание их составило, по данным разных исследований, 40 % [37J], 60 % [36], 50-70 % [220]. На экспериментальных моделях с отрезками тонкой кишки у крыс *in vitro* был отмечен переход р-амилазы из состава перфузата полости тонкой кишки в изотопический раствор натрия хлорида, в котором инкубировался препарат кишки. Этот транспорт увеличивался при повышении гидростатического давления раствора в полости кишки [68]. Аналогичные результаты позже были получены группой авторов под руководством Г. Ф. Коротько [37], причем было определено, что наибольший транспорт ферментов характерен для дистальной части тонкой кишки, а желчные кислоты существенно повышают всасывание панкреатических ферментов.

Признавая реальность тонкокишечного резорбционного механизма происхождения панкреатических ферментов в крови, нельзя считать его единственным [40]. Один из наиболее важных механизмов панкреатической ферментемии — механизм разрушения ациноцитов (некроз и апоптоз).

Еще одним источником происхождения панкреатических ферментов в крови может являться инкреция ферментов на уровне ПЖ, т. е. ферменты, экзосекреторно покинув клетку-продуцент через ее апикальную мембрану, транспортируются затем из ацинусов и мелких выводных протоков в интерстиций, а оттуда — в кровь и лимфу [40, 53]. Такая гипотеза имеет не только сторонников, но и оппонентов [23, 65], поскольку полости ацинусов и мелких протоков ПЖ герметизированы межклеточными замыкательными пластинами [40].

Группа гистологов [26, 80] на моделях обструктивного ОП пришла к заключению о возможности транспорта ферментов из железы в интерстиций через межклеточные контакты. В первое время после окклюзии протока ферменты транспортируются из протоковой системы через мелкие протоковые клетки; в дальнейшем к этому пути добавляется и транспорт ферментов через ациноциты. При этом авторами уточняется немаловажная деталь: наблюдается базолатеральный экзоцитоз после апикального эндоцитоза, т. е. фермент предварительно не покидает клетку экзосекреторным путем, а в результате блока экзоцитоза выделяется из клетки через ее базолатеральную мембрану.

Еще одним механизмом происхождения ферментов пищеварительных желез в крови является истинная инкреция панкреатических энзимов ациноцитами, т. е. транспорт ферментов из ациноцитов через их базолатеральные мембраны в интерстиций, а оттуда — в лимфу и кровь [40]. В 1961 г. А. М. Уголев [76] высказал экскреторную гипотезу эволюционного происхождения внешней и внутренней секреции. В последующих работах эта гипотеза получила авторское развитие, и в 1978 г. была сформулирована концепция о едином происхождении экзо- и эндосекреции, согласно которой секреция возникла в ходе эволюции из неспецифической экскреции клеток. В числе метаболитов из клеток удаляются не только неспецифические, но и специфические синтезированные в ней вещества — ферменты и гормоны, которые выделяются преимущественно экзо- и эндокринно, что становится доминирующим признаком данной клетки и может быть совмещено с иной специализированной ее функцией. Эта концепция еще на ранних этапах ее развития была поддержана морфологами, отметившими

нестрогую полярность транспорта секреторного продукта из ациноцитов, совмещение в одном ациноците экзо- и эндокринных функций путем выделения в качестве экзосекрета ферментов, а эндосекрета — гормонов. Уже тогда можно было допустить, что практически любой тип клеток может иметь в составе секрета специфические и неспецифические компоненты [40]. Время подтвердило этот принцип [39] и доказало, что многие клетки (лейкоциты, эндотелиоциты, миоциты предсердий и желудочков сердца, адипоциты и др.) синтезируют и выделяют физиологически активные вещества с теле-, пара- и аутогормональными эффектами.

Завершая обзор возможных источников происхождения в крови ферментов ПЖ, следует признать несколько вероятных механизмов, однако качественное соотношение этих путей транспорта может изменяться в зависимости от функционального состояния ПЖ и тонкой кишки, проницаемости их гистогематических барьеров, внутрипротокового давления, уровня кровоснабжения ПЖ и тонкой кишки и, видимо, других причин. Важно еще раз подчеркнуть, что ПЖ не только экзо-, но и эндосекретирует синтезированные ею ферменты, а также то, что эндосекреция их может изменяться, как и экзосекреция, в весьма широких пределах, как в норме, так и, особенно, при патологии, и не только органа продуцента — ПЖ [40].

5.3.1.2. Определение амилазы и ее изоферментов в крови и моче

Как известно, в плазме и сыворотке крови человека содержится а-амилаза двух изоэнзимных типов, продуцируемых соответственно ПЖ и слюнными железами (преимущественно околоушными):

- панкреатическая (р-тип);
- слюнная (s-тип).

Кроме того, амилалитическая активность выявлена во многих тканях — в тонкой кишке, печени, почках, мышцах, легких, маточных трубах и жировой ткани [12, 36, 40]. Это, однако, не означает, что все они синтезируют и транспортируют в кровь значительное количество амилазы. Основными поставщиками амилазы в кровь являются ПЖ и слюнные железы [40]. По данным многих авторов, занимающихся этим вопросом, доля амилалитической активности панкреатической а-амилазы составляет 30—40 % [250], 13—47 % [438], 40—50 % [8, 40]. Каждая из этих амилаз имеет несколько фенотипов [12]. Имеются указания, что р- и s-амилазы различаются рядом физико-химических свойств, имеют разные почечные клиренсы и разные периоды полураспада в организме (s-амилаза — 18 ч, р-амилаза — 124 ч) [40]. В литературе представлено мнение, что существуют генетически обусловленные соотношения р- и s-амилаз в сыворотке крови у человека [283].

Амилаза в крови находится в свободном (растворенном) и связанном с белками плазмы и форменными элементами состоянии. На первых порах полагали, что амилаза связана с альбуминами, затем было сообщено об амилалитической активности гаммаглобулиновой фракции. Предположили, что в составе альбуминовой фракции присутствует панкреатическая, а глобулиновой — печеночная амилаза. Однако эти данные не получили строгого подтверждения [40].

По данным Э. А. Веприцкой, амилалитической активностью обладают альбумины и все фракции глобулинов [10]. По мнению Г. Ф. Коротко

[40], связь амилаз с белками плазмы является одной из форм депонирования фермента, поддерживающего ферментный гомеостаз организма.

Итак, определение уровня амилазы в крови и моче является наиболее распространенным диагностическим тестом и одним из первых биохимических способов диагностики панкреатита. С 1908 г., когда Вольгемут разработал метод определения активности амилазы в биологических жидкостях, было предложено более 200 методических приемов проведения данного анализа.

Например, при методе М. Ceska и соавт. [138] используется устойчивый крахмальный субстрат; этот тест может быть адаптирован для любых жидкостей организма. Изоферменты амилазы также измеряются во многих обычных лабораториях; они могут определяться в сыворотке, моче или других биологических жидкостях при хроматографии, электрофорезе или изoeлектрическом фокусировании.

С целью удовлетворения требований срочной диагностики был усовершенствован простой колориметрический тест, позволяющий произвести быструю оценку мочевой амилазы; этот метод имеет определенные преимущества. По мнению Р. J. Holdsworth и соавт. [226], мочевой тест пригоден для скрининга при клиническом подозрении на ОП, но он не может заменить измерение сывороточной амилазы, являющееся важнейшим методом диагностики этого заболевания. Дальнейшей модификацией амилазного теста является определение клиренсного отношения амилаза — креатинин [287, 325], однако данный тест требует 24-часового сбора мочи. Результат выражается в процентах клиренсного отношения следующим образом:

Клиренсное отношение = $\frac{\text{Мочев. амилаза}}{\text{Сыв. амилаза}} \times \frac{\text{Сыв. креатинин}}{\text{Мочев. креатинин}} \times 100$.

При ОП клиренсное отношение повышено, что объясняется увеличением панкреатического изофермента, имеющего больший клиренс (по сравнению с изоферментом s-типа), и уменьшением канальцевой реабсорбции белков [243]. Ввиду вариабельности почечных изменений при ОП ценность определения отношения клиренсов амилазы и креатинина вызывает серьезные сомнения и широко не используется [5].

Существуют противоречивые сведения о стабильности ос-амилазы: наряду с утверждением о том, что активность фермента стабильна при комнатной температуре в течение недели, имеются данные о снижении этой активности уже через несколько часов [1]. Все это объясняет низкую чувствительность метода. Невысокая чувствительность определения амилазы в крови и моче связана также с кратковременностью гиперاميлаземии и гиперамилазурии при панкреатите. Так, уровень амилазы крови начинает повышаться через 2—12 ч от начала обострения заболевания, достигает максимума через 20—30 ч, нормализуются через 2—4 сут при благоприятном течении заболевания [1, 19, 73, 141]. Содержание амилазы в моче начинает повышаться через 4—6 ч от начала заболевания, а через 8—10 ч уже может нормализоваться [203]. По данным других авторов, активность амилазы в моче, возрастает через 6—10 ч после подъема активности в крови и возвращается к норме через 3 сут после подъема [73]. В. В. Храпач и соавт. [81] считают, что уровень амилазы в моче имеет две волны повышения в течение 3 сут с начала периода обострения. В период обострения ХП активность амилазы в крови и в моче может оставаться в пределах нормальных величин, так как у таких больных подъем активности фермента происходит на фоне исходно низкого уровня, связанного с фиброзом паренхимы

ПЖ. При тяжелом, прогрессирующем течении ОП или обострении ХП активность амилазы может «истощаться» до нормальных и субнормальных величин [19, 64, 407]. В целом до 20 % пациентов с ОП могут иметь нормальные концентрации амилазы сыворотки крови [145]. В исследовании R. Pezzilli и соавт. [346] было определено, что по сывороточным уровням амилазы невозможно определить тяжесть текущего обострения панкреатита и ближайший прогноз.

Чаше в литературе встречается мнение, что определение содержания амилазы в моче более информативно, чем в крови, так как гипермилазурия более стойка, чем гипермилаземия [20, 203], хотя некоторые авторы придерживаются противоположенного мнения. Доступность получения мочи позволяет многократно повторять исследование и поэтому выявлять даже небольшой подъем показателя. Кроме того, вследствие отличий в экскреции амилазы почками доля панкреатической изоамилазы в моче значительно больше, чем в крови [19, 73, 103]. Обострение ХП сопровождается специфическим повреждением проксимальной части канальца нефрона, которое приводит к снижению реабсорбции и увеличению почечного клиренса, т. е. гипермилазурия является результатом и гипермилаземии, и подавления канальцевой реабсорбции. Как мы уже отмечали ранее, на этом основано определение соотношения клиренсов амилазы и креатинина. Более чувствительным, чем амилазурический тест, является вычисление дебитов уроамилазы, когда исследуется моча, собранная за определенные промежутки времени до и после пищевой нагрузки. Чувствительность этих дебитов при ХП составляет 49—73 % [19].

Для повышения чувствительности исследования уровня амилазы в крови и моче А. И. Хазанов советует проводить их изучение в первые сутки пребывания больных ХП в стационаре, затем не менее двух раз после инструментальных исследований, а также в момент усиления болевого абдоминального синдрома. При этом, по его мнению, чувствительность теста повышается с 40 до 75—85 % [77].

Интерпретация результатов исследования общей амилазы крови и мочи затруднена также тем, что фермент содержится в слюнных железах, толстой кишке, скелетных мышцах, почках, легких, яичниках, маточных трубах. Амилолитическая активность определяется в молоке, слюне, слезной жидкости, поте. Амилаза не является строгим панкреатоспецифическим ферментом, вследствие чего возможно повышение ее уровня в биологических жидкостях вследствие внепанкреатических причин (табл. 5.11): при

Таблица 5.11

Причины гипермилаземии (по Д. М. Хендерсону [79])

Связанные с ПЖ	Не связанные с ПЖ	Не связанные с органами брюшной полости
1. Панкреатит, псевдокисты, абсцессы 2. Рак железы 3. Травма 4. ЭРХПГ 5. Обструкция панкреатического протока 6. Избыточная стимуляция секреции	1. Перфорация полых органов 2. Инфаркт брыжейки 3. Непроходимость кишки 4. Холангит, холецистит 5. Аппендицит 6. Эктопическая беременность 7. Опухоли и кисты яичников 8. Почечная недостаточность	1. Патология слюнных желез (травма, опухоли, инфекция) 2. Пневмония 3. Опухоль легкого 4. Диабетический ацидоз 5. Черепно-мозговая травма 6. Ожоги

перфорации язвы, кишечной инвагинации, перитоните, тромбозе брыжечных сосудов, холецистите, холангите, паротите, почечной недостаточности, внематочной беременности, остром аппендиците, раке легких, диабетическом ацидозе, феохромоцитозе, после операций по поводу пороков сердца, после резекции печени, употребления препаратов опиоидов, сульфаниламидов, тиазидных диуретиков, пероральных контрацептивов, причем других признаков панкреатита в этих случаях может не выявляться [19, 35, 73].

Недавно опубликованы результаты ретроспективного исследования, в котором был проанализирован уровень сывороточной амилазы у всех больных, госпитализированных в стационар с диагнозом «острый гастроэнтерит», причем пациенты, имевшие другие возможные причины гиперамилаземии, были исключены из исследования. Так, уровень амилазы крови оказался повышенным у 7,4 % больных острым гастроэнтеритом, превышая в среднем верхнюю границу нормы на 32 %. Авторами было определено, что уровень гиперамилаземии у больных острым гастроэнтеритом никоим образом не влиял на течение гастроэнтерита, тяжесть состояния больных и эффективность проводимой терапии [112]. Таким образом, острый гастроэнтерит может быть ассоциирован с легкой и умеренной гиперамилаземией у части больных и должен быть включен в дифференциальный диагноз гиперамилаземии.

Для повышения специфичности гиперамилаземии предлагают считать диагностически значимым повышение уровня фермента в 3—6 раз относительно нормы [204]. Однако патогномоничного для панкреатита уровня амилазы в крови не существует. Вследствие значительного запаса фермента в ацинарных клетках любое нарушение их целостности или малейшее затруднение оттока секрета ПЖ может привести к значительному выходу амилазы в кровь даже при легком течении панкреатита [64]. М. Jaakkola и соавт. выявили повышение в крови уровня общей и панкреатической амилазы после однократного приема большой дозы алкоголя у субъектов без клинических проявлений панкреатита [242]. Напротив, при тяжелой деструкции паренхимы органа гиперамилаземия может не выявляться [308]. Таким образом, прямой связи между тяжестью панкреатита и амилаземией в ряде случаев не наблюдается [19].

Для повышения специфичности исследования амилазы в крови следует определять не суммарное содержание фермента, а панкреатическую изоамилазу. Как мы отмечали ранее, у здоровых людей р-амилаза составляет до 40 % общей сывороточной амилазы, остальные 60 % представлены слюнной изоамилазой. При ХП это соотношение изменяется: панкреатическая изоамилаза составляет 75—80 % общей амилазы крови. Определение активности панкреатической изоамилазы особенно важно при хроническом панкреатите у больных с нормальным содержанием общей амилазы. Повышение показателя указывает на обострение ХП, а снижение — на экзокринную недостаточность ПЖ при атрофии ацинарной ткани и фиброзе органа у больных, перенесших ряд атак [19]. Так, исследования G. Skude и S. Eriksson [377] показали, что уровень панкреатической изоамилазы в сыворотке крови у больных ХП существенно снижен по сравнению с контролем, хотя содержание общей сывороточной амилазы у таких больных остается в пределах нормы. S. E. Aw и соавт. [100] считают, что изменение именно изоферментов амилазы в моче наиболее целесообразно при диагностике ХП.

В целом специфичность определения панкреатической амилазы при ХП не превышает 88,6 % при чувствительности 40—96,9 % [2, 78, 424].

5.3.1.3. Сывороточный иммунореактивный трипсин

Большое значение в диагностике панкреатитов придают определению активности трипсина в сыворотке крови, который продуцируется только ацинарными клетками ПЖ, т. е. является панкреатоспецифичным [95, 232].

Содержание иммунореактивного трипсина в сыворотке можно достаточно точно измерить, используя набор для радиоиммунного анализа (Behringwerke, Marburg, GFR). Этот метод подробно описан В. Н. Stagg и Т. Р. Wood [383], но его клиническое применение, по-видимому, ограничено, так как накопленный опыт показал, что изменение сывороточного иммунореактивного трипсина недостаточно показательно для успешного использования его в качестве диагностического теста при ХП [5]. Однако существуют данные, что в ряде случаев при ОП и обострении ХП уровень иммунореактивного трипсина в крови может увеличиваться в 20—70 раз [20, 218]. Отчасти низкая достоверность исследований обусловлена связыванием активного трипсина ингибиторами, основными из которых являются а)-антитрипсин и α_2 -макроглобулин. В этом случае антитела, содержащиеся в соответствующих диагностических наборах, плохо «узнают» трипсин в комплексе с ингибиторами [19].

По данным L. Enslev и соавт. [176], при обследовании 80 больных ХП специфичность теста составила более 95 %, а чувствительность — только 40 %. В клинической практике частота ложноотрицательных результатов довольно высока, поэтому данный тест рассматривается как неудовлетворительный [5].

Повышение уровня иммунореактивного трипсина не является строго специфичным для панкреатитов, встречается при хронической почечной недостаточности, гиперкортицизме, раке ПЖ, калькулезном холецистите. Более специфичными являются низкие показатели иммунореактивного трипсина для внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Особенно демонстративной при этом является монотонная кривая динамики иммунореактивного трипсина после пищевой нагрузки в экспериментальных и клинических исследованиях.

Ряд авторов предлагают определять иммунореактивный трипсин в крови в качестве скринингового теста для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ у больных, длительно страдающих ХП с исходом в фиброз органа. Однако снижение показателя может регистрироваться и при раке ПЖ. Для уменьшения частоты псевдоотрицательных результатов исследования иммунореактивного трипсина в крови при ХП предложено определение его в комплексе с ингибиторами после стимуляции церулеином, панкреозимин-ном, пищевой нагрузкой [19].

Определение содержания ингибиторов трипсина в сыворотке крови также используют для диагностики панкреатита, однако их показатели бывают разнонаправлены, не всегда возможна четкая трактовка результатов. Повышение уровня ингибиторов трипсина в крови чаще свидетельствует о мобилизации плазменной ингибиторной системы, что обуславливает псевдонормальные показатели трипсинемии. И напротив, низкое содержание плазменных ингибиторов обычно свидетельствует об их активном потреблении, уменьшение емкости или об истощении защитных механизмов при тяжелой деструкции ПЖ, т. е. является неблагоприятным фактором. Вместе с тем, при любых сывороточных протеазно-ингибиторных соотношениях они, по мнению большинства авторов, не отражают эти соотношения в ткани ПЖ, а следовательно, не могут ориентировать

врача в отношении формы, тяжести, а в ряде случаев и диагноза панкреатита [19].

Трипсиноген, циркулирующий в крови, по полярности делят на катионический и анионический с нормальным соотношением этих форм в сыворотке 2:1. При панкреатите происходит более выраженное повышение в крови анионной формы трипсиногена с нарушением указанного выше нормального соотношения [343]. Таким образом, определение катионического и анионического трипсиногена может использоваться в качестве диагностического теста ХП.

В последние годы появились данные о достаточной информативности определения содержания трипсиногена в моче [102, 196, 258]. Точность определения уровня трипсиногена-2 в моче при дифференциальном диагнозе ОП с острой абдоминальной патологией непанкреатического происхождения оценена в исследованиях J. Hedström и соавт. [219] сообщивших о чувствительности данного метода 91 % и специфичности 95 %.

В дальнейших исследованиях, проведенных этой научной группой [258] у пациентов с острой брюшной болью, отрицательный ответ на трипсиноген-2 в моче исключил ОП с высокой степенью вероятности (чувствительность 95 %, отрицательная прогнозирующая ценность — 99 %).

К сожалению, практические врачи чаще пользуются результатами неспецифического изучения суммарной протеолитической активности сыворотки крови, так как набор для радиоиммунного исследования в крови трипсина, катионной и анионной форм трипсиногена и трипсиногена в моче имеют высокую стоимость, и их использование пока возможно только в научных исследованиях.

5.3.1.4. Сывороточная липаза и фосфолипаза

Противоречивы данные и о диагностической ценности при панкреатите определения активности сывороточной липазы. Так, ряд авторов указывают, что метод определения липазы является недостаточно чувствительным и информативным. По другим сведениям, липаза является высокоинформативным показателем, чувствительность и специфичность которого приближаются к 100 % [169]. Данные о сроках, при которых сохраняется гиперферментемия, также значительно варьируют. Гиперлипаземия не является строго специфичной для ПЖ, так как наблюдается и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта. G. Melzi, M. Ventrucchi и соавт. считают, что повышение активности липазы в крови в два раза специфичнее для ХП, чем гиперамилаземия. Действительно, гиперлипаземия не встречается при аппендиците, внематочной беременности, паротите, раке легкого, но ее регистрируют у 60 % больных с заболеваниями гепатобилиарной системы, при кишечной непроходимости, почечной недостаточности, раке предстательной железы и других непанкреатических заболеваниях. Согласно результатам исследования R. Pezzilli и соавт. [346], по сывороточному уровню липазы невозможно определить тяжесть текущего обострения панкреатита и ближайший прогноз. Более специфичным является снижение уровня липазы в крови в отношении фиброза ПЖ как исхода ХП и муковисцидоза.

Методика определения липазы детально описана в работе J. F. Whitaker [430]. При этом используются колориметрическая техника и небольшие количества сыворотки.

В последние годы определенное значение в диагностике панкреатита, в определении прогноза и вероятности развития его осложнений придают исследованию концентрации в крови и моче фосфолипазы A_2 [14].

Это связано с тем, что фосфолипаза A_2 играет существенную роль в патогенезе ХП благодаря тропности к липидам клеточных мембран, и способности вызывать их повреждение [418]. Кроме того фосфолипаза A_2 , отщепляя жирные кислоты от лецитина, образует лизолецитин, который при попадании в ГПП через несколько минут вызывает отек, а через несколько часов — некроз паренхимы ПЖ [19]. Поэтому, повышение содержания в крови фосфолипазы считают идеальным маркером деструктивных процессов [259]. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о высокой чувствительности (до 100 %) и специфичности (до 90 %) для ХП изучения содержания в крови фосфолипазы A_2 типа I, которая является панкреатоспецифичным ферментом [115, 330]. Доказано, что повышенный уровень фосфолипазы A_2 типа I определяется в крови раньше и удерживается дольше, чем увеличение активности общей амилазы, панкреатической изо-амилазы, имунореактивного трипсина, липазы, причем гиперфосфолипаземия коррелирует с тяжестью обострения ХП [237]. Кроме биохимического, разработаны и более чувствительные иммунофлюорометрический и радио-иммунологический методы изучения активности ферментов. Эти методы позволяют определять не только общую фракцию фосфолипазы A_2 , но и уровни профермента и активного фермента. При обострении ХП соотношение между ними резко изменяется в сторону активной фосфолипазы [14, 19].

Нельзя не отметить результаты исследований М. Kashiwagi и соавт. (1998), в которых у больных ХП при изучении экспрессии генов трех изоформ фосфолипазы A_2 (I, II и IV типы) получено увеличение уровней мРНК фосфолипазы A_2 II и IV типов более чем в 5 раз по сравнению с контролем [255]. Иммуногистохимические исследования показали, что у здоровых людей в ацинарных клетках ПЖ присутствует фосфолипаза A_2 типа I, в то время как тип II встречается только в некоторых ацинусах. При ХП содержание фосфолипазы A_2 типа II в ацинусах значительно увеличивается. Кроме того, этой изоформой были насыщены метапластические потоковые клетки, в которых, кстати, определялся и IV тип фосфолипазы A_2 . Все ткани ПЖ при ХП с повышенной экспрессией мРНК фосфолипазы A_2 II и IV типов имели высокую степень дегенерации, метаплазии протоков и фиброза. Таким образом, можно предположить, что эти изоформы фосфолипазы A_2 могут быть ответственны за морфологические изменения, возникающие при ХП.

Учитывая факт важности фосфолипазы A_2 в патогенезе панкреатита, в настоящее время ведется поиск ее ингибиторов, которые можно было бы применять в лечении этого заболевания. Синтез белков, ингибирующих фосфолипазу A_2 , запускается в очаге воспаления стероидами. Для обозначения этой группы ингибирующих веществ используется термин «липокортины». Их главная роль заключается в регуляции синтеза простагландинов в воспалительных реакциях [14]. Местные анестетики и нейролептические препараты являются ингибиторами фосфолипазы A_2 и оказывают заметное воздействие на ее активность при экспериментальном ОП [221], однако, несмотря на разработку различных агентов, ингибирующих активность фосфолипазы A_2 посредством различных механизмов, ни один из них пока не признан подходящим для широкого клинического применения [140, 263].

Определение содержания фосфолипазы A_2 типа I в крови является чув-

ствительным тестом и в отношении экзокринной недостаточности ПЖ, поскольку степень снижения активности фермента в крови коррелирует с показателями секретин-панкреозиминового теста [19].

5.3.1.5. Сывороточная эластаза 1

Важное значение в аутолизе ткани ПЖ придают эластазе 1, ферменту ПЖ, относящемуся к эндропептидазам. Эластаза 1 при гидролизе белков разрывает внутренние связи между аминокислотами в середине их цепей, продуцируя, таким образом, пептиды. Эластазы занимают особое место среди других протеаз, благодаря тому, что они способны гидролизировать различные белки, в частности эластин. Таким образом, эластаза может иметь патологическую значимость в развитии сосудистых повреждений, наблюдающихся при ОП [190].

Существует 3 вида эластаз: панкреатические эластазы типов 1 и 2 и эластаза нейтрофилов. Хотя эти ферменты обладают сходными химическими свойствами, иммунологически они значительно различаются, что позволяет определять их раздельно. В настоящее время используется иммуноферментный метод исследования человеческой эластазы 1 (ELISA). Таким способом возможно исследование эластазы 1 в любой биологической жидкости, но коммерчески доступные наборы реактивов выпускают для анализа крови (оценка феномена «уклонения» ферментов при остром воспалении ПЖ).

Активность этого фермента в крови, по данным V. Gumaste, повышается при панкреатите раньше, чем уровень других ферментов, и удерживается дольше [203]. Определение активности эластазы 1 считают самым «поздним» чувствительным тестом диагностики обострений ХП, поскольку повышенный уровень эластазы 1 крови сохраняется в течение 8—10 дней после атаки. В этот период активность эластазы 1 в крови повышена у 100 % больных, уровень липазы — у 85 %, иммунореактивного трипсина — у 58 %, панкреатической изоамилазы — у 43 %, общей α -амилазы — у 23 % больных [73]. Разноречивы сведения о специфичности гиперэластаземии, в частности имеется мнение, что она не соответствует степени деструкции ткани ПЖ и не имеет большого диагностического значения при функциональной недостаточности у больных с многолетним ХП.

Согласно мнению ряда авторов, тяжесть ОП или атаки ХП можно оценивать по уровню эластазы нейтрофилов в плазме крови [129, 167, 197, 231, 417], однако данный метод недоступен в большинстве лечебных учреждений.

5.3.1.6. Редко определяемые ферменты поджелудочной железы

Реже используют определение активности в крови других ферментов: карбоксипептидаз А и В, дегидрогеназ, нуклеаз, глутатионтрансферазы, гиалуронатэндогликоаминидазы, глицинамидинотрасферазы, холестеролэстеразы, катепсинов В, D и L и др., однако методы изучения содержания этих ферментов в биологических жидкостях технически сложны, имеют высокую стоимость. Диагностическая информативность этих тестов далеко не всегда оправдывает сложность и стоимость их выполнения [19]. Перспективным, возможно, является изучение содержания в крови и моче пан-

Таблица 5.12

Диагностическое значение определения различных маркеров в диагностике ОП

Маркер	Чувствительность	Специфичность	Автор
Амилаза	85 %	91 %	Kemppainen [258]
Амилаза	81–85 %	87–89 %	Dominguez-Munoz [169]
Липаза	92–95 %	95–97 %	Dominguez-Munoz [169]
Фосфолипаза	34–57 %	75–80 %	Dominguez-Munoz [169]
Панкреатит-ассоциированный белок	45–61 %	70–83 %	Dominguez-Munoz [169]
Трипсиноген	91 %	95 %	Hedström [219]
Трипсиноген	95 %	95 %	Kemppainen [258]

креатит-ассоциированного белка (см. главу 3). В табл. 5.12 представлены сводные данные о чувствительности и специфичности определения ряда панкреатических ферментов по результатам исследований наиболее авторитетных центров и авторов.

5.3.2. Оценка экзокринной функции поджелудочной железы

Тесты, позволяющие оценить экзокринную функцию ПЖ, могут потребоваться для обоснования диагноза ХП. Они почти всегда комбинируются с ультразвуковыми, рентгенологическими и другими исследованиями, но могут применяться в диагностических целях и самостоятельно. Их можно разделить на две группы: тесты, требующие введения кишечного зонда, и неинвазивные беззондовые методы. Последние имеют явные преимущества в отношении удобства и минимального риска для пациента, кроме того, они менее дорогостоящие, чем тесты с использованием зондов. К сожалению, не существует беззондового теста, который успешно применялся бы как стандартный метод, все они имеют недостаточную чувствительность и специфичность. Почти все эти методы основываются на определении сниженной секреции панкреатических ферментов, однако ввиду низкой чувствительности они результативны лишь при очень значительном уменьшении ферментативной секреции.

Проведение зондовых и беззондовых методов оценки экзокринной функции ПЖ не является обязательным для каждого гастроэнтерологического отделения; в каждом конкретном случае должен быть сделан необходимый выбор. В настоящее время, вероятно, вполне разумно стремление к осуществлению целого ряда визуальных методов исследования вместе с тестом Лунда (см. ниже) и одним неинвазивным беззондовым методом. В таких случаях визуальные исследования должны проводиться первыми с последующим выполнением функциональных тестов у больных с подозреваемым, но не подтвержденным, ХП [5].

5.3.2.1. Зондовые методы

1. Прямой зондовый метод — секретин-панкреозиминный (секретин-холецистокининовый) тест.

Секретин, как было показано еще в 1902 г., является активной частью экстрактов дуоденальной слизистой оболочки, которые можно вводить

внутривенно для индукции экзокринной панкреатической секреции [111]. Его использование в качестве клинического теста было предложено М. Chiray и соавт. в 1926 г. [143]; позднее методика тестирования усовершенствовалась. А. А. Harper и Н. S. Raper [210] идентифицировали фермент, вырабатываемый поджелудочной железой, и показали, что его продукция не влияет на объем желудочного сока. А. С. Ivi и E. Oldberg [241] выделили холецистокинин (ХК), гормон, вызывающий сокращение желчного пузыря; в последующем было показано [211], что активность ХК обычно сопровождается панкреатической активностью. Р. R. Dunkan и соавт. [172] разработали ХК-тест, позволяющий оценить функцию желчного пузыря; той же группой авторов [131] описан секретин-панкреозимин-тест, предназначенный для оценки функции ПЖ. При тестировании обычно используются секретин и ХК, хотя нужно помнить, что активность очищенных гормональных препаратов может быть различной, поэтому границы нормы должны устанавливаться каждой лабораторией самостоятельно [5].

Больного обследуют натощак (утром). Сидящему немного наклонившись вперед пациенту через рот вводят двухпросветный рентгеноконтрастный зонд до отметки 60 см. Затем в положении полулежа на правом боку с приподнятыми ногами зонд проводят через привратник до отметки 75 см. Рентгеноскопический контроль позволяет удостовериться, что зонд достиг двенадцатиперстной кишки, а его верхний просвет находится в области желудка. В течение всей процедуры исследуемый лежит на кушетке или в кровати, его голова и плечи приподняты. Осуществляется непрерывная аспирация через зонд при отрицательном давлении 25—40 мм рт. ст. Последовательные образцы дуоденального и желудочного содержимого собирают каждые 10 мин. После внутривенного введения секретина в дозе 4 ед/кг получают два контрольных образца, а затем еще три образца. Примерно через 20 мин после начала инъекций секретина вводят холецистокинин в дозе 1,5 ед/кг и затем собирают 10-минутные образцы в течение 30 мин.

Аспираты анализируют, измеряя скорость секреции, концентрацию бикарбонатов и содержание трипсина. Некоторые авторы определяют также амилазу и липазу, однако существует мнение, что достаточно измерения только одного фермента [5]. Мы полагаем, что возможность комплексной оценки панкреатической секреции (протеолитической, амилолитической, липолитической, определение содержания цинка, лактоферрина и других компонентов панкреатического сока) является одним из преимуществ этого теста, часто используемого в научных исследованиях [49].

Использование гастродуоденального зонда, позволяющего разделять желудочное и дуоденальное содержимое, является необходимым условием выполнения теста ввиду необходимости предотвращения поступления желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку, поскольку, как известно, соляная кислота посредством секретинового механизма является стимулятором гидрокинетической функции ПЖ. С учетом того, что оценка результатов исследования основывается на реакции ПЖ на вводимые экзогенные стимуляторы, а объем собственной соляной кислоты, проникающей в двенадцатиперстную кишку, учесть невозможно, результаты исследования при эндогенной ацидификации двенадцатиперстной кишки искажаются и с трудом поддаются оценке. Кроме того, при низких значениях рН в двенадцатиперстной кишке происходит инактивация большинства панкреатических ферментов [19, 274].

Известны гастродуоденальные зонды Лагерлефа, Огрена—Лагерлефа, Богера, Закржевского, Бартельгеймера, Болдырева, Скуй и др. [6, 19, 24, 70, 82]. Зонды Лагерлефа, Огрена—Лагерлефа и Скуй представляют собой

две завулканизированные между собой резиновые трубки. Это снижает их гибкость, усложняет проведение в двенадцатиперстную кишку и делает обременительным для больных проглатывание таких зондов. Кроме того, зонд Огрена—Лагерлефа имеет проводник (металлический шарик), который не всегда помогает проведению зонда в двенадцатиперстную кишку, но может искажать результаты исследования [24]. Трехканальный зонд Бартельгеймера снабжен баллончиками, раздувание которых позволяет изолировать двенадцатиперстную кишку от желудка и нижележащих отделов тонкой кишки. Однако наличие баллончиков, в частности в зонде Бартельгеймера, не только утолщает зонд и затрудняет его проглатывание больным, но и изменяет секрецию ПЖ за счет перерастяжения привратника и стенок двенадцатиперстной кишки [20], поскольку в результате механического воздействия на привратник повышается тонус блуждающего нерва, который стимулирует G-клетки. В результате увеличивается высвобождение гастрина, который способствует увеличению продукции соляной кислоты и панкреатических ферментов [275]. Существуют указания, что данный эффект может иметь место также при использовании зондов, имеющих неравномерный диаметр в одноканальном и двухканальном участках (зонды Богера, Огрена—Лагерлефа, Закржевского и др.), поскольку отрезок зонда, в котором узкая часть переходит в широкую, обтурируя привратник, может также искажать результаты исследования [19].

Все вышеперечисленные зонды полностью или частично изготовлены из резины. Этот материал является нестойким, повреждается при стерилизации, воздействию пищеварительных секретов, изменяет свои свойства при длительном хранении. Недостатком зонда Богера является узкий просвет каналов (по 2 мм) и отверстие малого диаметра (0,7—0,8 мм) для поступления в зонд желудочного и дуоденального содержимого, которое в процессе зондирования часто обтурируется слизью.

Данных недостатков лишен зонд для изучения внешнесекреторной функции ПЖ, предложенный Н. Б. Губергриц и соавт. [19], изготовленный из медицинского гранулированного пластика, безвредного для организма и устойчивого к стерилизации. Кроме того, этот зонд имеет другие преимущества: больший просвет каналов, чем в зонде Богера, при одинаковом общем диаметре зонда; меньше общий диаметр, чем в зондах Лагерлефа, Огрена—Лагерлефа, Скуй, Бартельгеймера, Закржевского; использование инертного, износоустойчивого и гибкого материала для изготовления всех участков зонда (кроме оливы); равномерность диаметра зонда на протяжении от переходника до оливы и больший диаметр отверстий для поступления в зонд исследуемого материала.

Ввиду существования вариаций активности препаратов секретина и холецистокинина, а также различий во времени тестирования и дозах, quotирование предельных значений нормы не имеет смысла. Последние должны быть установлены каждой лабораторией самостоятельно.

Как правило, при нормальной функции ПЖ прирост объема секрета по отношению к стандартному тесту составляет 100 %, а прирост концентрации бикарбонатов— 15 %. Прирост объема секреции менее 40 % и отсутствие прироста концентрации бикарбонатов свидетельствуют в пользу экзокринной панкреатической недостаточности [59].

Тест с секретинном и холецистокинином успешно применяется при оценке недостаточности экзокринной функции ПЖ более 40 лет. Выполнение теста требует особенной тщательности и точности; данные могут быть искажены в результате неполного сбора образцов или вследствие загрязнения дуоденального аспирата желудочным соком. Тест Лунда нередко

бывает предпочтительнее секретин-панкреозиминового теста благодаря своей простоте при аналогичной информативности [5], однако сопоставимость результатов этих методов возможна только при тяжелых степенях внешнесекреторной недостаточности ПЖ [16, 205]. Ложноположительные результаты могут быть при целиакии, сахарном диабете, циррозе печени и гепатите, билиарных расстройствах, после резекции желудка [415].

В целом, при выполнении всех необходимых технических условий, диагностическая точность метода чрезвычайно высока; тест показывает высокую корреляцию с морфологическим «золотым стандартом» (ЭРХПГ) в диагностике ХП. Чувствительность и специфичность метода составляют более 90 %. Таким образом, большинством исследователей признается роль секретин-панкреозиминового (секретин-холецистокининового) теста в качестве золотого стандарта определения нарушений экзокринной функции ПЖ [5, 49, 200, 269, 326]. Р. G. Lankich и A. Andren-Sandderg считают, что проведение прямого зондового метода является обязательным при диагностике ХП [272]. В то же время существуют мнения, что данный диагностический тест по диагностической значимости при ХП значительно уступает УЗИ, КТ, ЭРХПГ [429]. В большей степени данное мнение обусловлено тем, что с помощью секретин-панкреозиминового теста невозможно проводить дифференциальный диагноз с другими заболеваниями ПЖ [157], поскольку при раке ПЖ, муковисцидозе и другой патологии ПЖ регистрируют адекватные результаты этого теста в 75—90 % случаев [31, 341].

Для интерпретации результатов зондового исследования используют предложенное Н. А. Скуя [70] выделение патологических типов секреции ПЖ.

I. Гипосекреторный — снижение продукции ферментов, бикарбонатов при нормальном объеме секрета. Этот тип характерен для диффузного фиброза ПЖ (поздние стадии ХП), муковисцидоза, реже определяется при раке ПЖ.

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

III. Обтурационный тип делят на 2 подтипа:

— нижний блок — снижение объема секрета при нормальной концентрации бикарбонатов и ферментов, что приводит к снижению их дебита. Характерен для панкреатитов, развившихся вследствие процессов, затрудняющих отток секрета ПЖ (стойкий спазм сфинктера Одди, папиллиты, опухоли фатерова сосочка или головки ПЖ, обтурация ГПП конкрементом);

— верхний блок — снижение объема секрета, повышение концентрации ферментов (но их дебит все же снижен), нормальное содержание бикарбонатов. Такой вариант свидетельствует об отеке ПЖ и характерен для острого панкреатита (ОП, обострение ХП).

IV. Дуктулярный — снижение объема секрета, нормальная продукция ферментов, резкое повышение концентрации бикарбонатов. Возможно, такие изменения связаны с воспалением протоков и нарушением реабсорбции бикарбонатов.

К недостаткам метода можно отнести необходимость дуоденального зондирования, обременительного для пациента, большой объем работы лаборанта, высокую стоимость и малую доступность стимуляторов ПЖ. Так,

стоимость секретин-панкреозиминового теста в США составляет 610 долларов, что сопоставимо по стоимости с КТ и МРТ.

Существует мнение, что при проведении стандартного секретин-панкреозиминового теста вводимые стимуляторы ПЖ (секретин, ХК) могут спровоцировать феномен «уклонения» ферментов, что ограничивает применение теста у больных ОП и обострением ХП [163].

2. Непрямой зондовый метод (тест Лунда).

К непрямым зондовым методам относятся методы, при которых используется эндогенная (непрямая) стимуляция ПЖ.

Тест описан в 1962 г. [300] и назван по имени автора. Тест Лунда основан на сборе тонкокишечного содержимого с помощью интубации после приема стандартной пробной пищи. В последующие годы метод Лунда был несколько модифицирован. В основе приведенной ниже методики лежит оригинальное описание, в которое, однако, внесены некоторые изменения.

Больной обследуется натощак утром. Ему вводят рентгеноконтрастный поливиниловый зонд с внутренним диаметром около 2 мм и с прикрепленным к одному концу стальным шариком или ртутным грузом. Зонд имеет ряд собирающих отверстий, расположенных на его отрезке между 90 и 150 см (расстояние от полости носа). По оригинальной методике интубация проводится за один день до тестирования, но в настоящее время это не считают обязательным. Больному дают перорально 10 мг метоклопрамида или домперидона за 10 мин до интубации, что обычно обеспечивает быстрое прохождение зонда до двенадцатиперстной кишки и, кроме того, уменьшает тошноту. Рентгеноскопический контроль позволяет убедиться, что наконечник зонда находится в двенадцатиперстной кишке. Далее, больному дают стандартную пищевую смесь, состоящую из сухого молока и растительного масла. Добавляется также декстроза, и конечный состав содержит 6 % жира, 5 % белка и 15 % углеводов. Такой состав обеспечивается, например, смесью 18 г растительного масла, 15 г казилана, 40 г глюкозы и 300 мл воды.

G. Lundh предлагал тотальный забор дуоденального сока, но сейчас это не считают необходимым, так как измерение концентрации ферментов более целесообразно, чем определение общей ферментативной продукции за данное время [5]. Не является обязательным и измерение pH дуоденального сока, поскольку было установлено [437], что этот показатель не имеет непосредственного диагностического значения.

После приема смеси дуоденальный аспират собирают (сифонирование или слабый отсос) в течение 2 ч. Образцы (4 последовательные 30-минутные пробы) помещают в контейнеры со льдом. При необходимости образцы могут храниться при -18°C до проведения анализа ферментов.

По мнению G. Lundh, наиболее информативным показателем является концентрация трипсина; полученные им кривые концентрации трипсина, химотрипсина, липазы и амилазы ПЖ параллельны друг другу. Большинство авторов согласны с этим, хотя в некоторых случаях дополнительно измеряются амилаза и бикарбонаты.

Существует два доступных метода измерения трипсина в тонкокишечной жидкости. Лучшим является метод, предложенный G. W. Shwert и Y. Takenaka [369], которые применили N-бензоиларгининэтиловый эфир в качестве субстрата. При другом методе, предложенном позже H. S. Wiggins [433], используется определение величины pH. Наиболее важным аспектом измерения трипсина является то, что универсальных границ нормы не существует и каждая лаборатория должна установить собственные фаницы в соответствии с применяемой методикой [5].

Метод, предложенный G. W. Schwert и Y. Takenaka [369] для измерения тонкокишечного трипсина, был модифицирован G. Lundh [299]; ниже приведена именно эта модификация. Данный вариант требует приготовления бензоиларгинина (БА) и N-бензоиларгининэтилового эфира (БАЭЭ), которые, если необходимо, могут быть синтезированы по методу Schwert и Eisenberg [368]. Используются растворы (0,001 М) БА и БАЭЭ на трис-буфере (рН 8,0) с 0,02 М CaCl_2 . Спектрофотометр настраивается таким образом, что он дает поглощение «ноль» при 2 мл БАЭЭ и 1 мл буфера.

Определение проводится при длине волны 253 нм и ширине щели 1,5 мм с помощью стандартного спектрофотометра и 1 см кварцевых ячеек. Сначала определяется разница в поглощении БА и БАЭЭ (2 мл раствора и 1 мл буфера в каждой кювете), которая должна составлять 0,5 — 0,6 в переходном режиме. Затем заполняются две кюветы: одна — с 2 мл раствора БА и некоторым количеством пробного раствора для проведения анализа, вторая с 2 мл БАЭЭ и таким же количеством пробного раствора. Объем в обеих кюветках доводится буфером до 3 мл. Для кюветы с БАЭЭ в световом луче время увеличения поглощения определяется в пределах от 0,2 до 0,3 (по шкале). Если пробный раствор является светопоглощающим, то при измерении скорости гидролиза делается соответствующее допущение. Например, если разница между кюветой со стандартом БА и кюветой с пробой БА составляет 0,2 в переходном режиме, время, необходимое для увеличения поглощения в кювете с пробой БАЭЭ, определяется в пределах от 0,4 до 0,5 [5]. Температура окружающего воздуха должна быть (насколько это возможно) одинаковой при всех измерениях. Если приготавливается стандартный раствор трипсина, поглощение измеряется при 280 нм и, соответственно, рассчитываются концентрации для построения стандартной кривой. С помощью этой кривой определяется ферментативная активность, выражаемая в мкг/мл.

Альтернативным и широко используемым методом оценки трипсина в тонкокишечной жидкости является метод H. S. Wiggins [433]. Он основывается на определении скорости высвобождения ионов водорода из специфического субстрата БАЭЭ.

БАЭЭ (0,5 г) растворяют в 100 мл 1:10 разведенного 1 % раствора барбитурата натрия. Процедуры проводятся при 25 °С и рН 9 (если необходимо, рН верифицируется непосредственно перед использованием). Тонкокишечную жидкость (1 мл) смешивают с 9 мл 0,05 М ацетатного буфера и нагревают до 25 °С. Разведенную тонкокишечную жидкость (1 мл) затем смешивают с 5 мл раствора БАЭЭ в реактивном сосуде (приблизительно 8 x 2,5 см) и помещают на магнитную мешалку; электроды рН-метра погружают в этот сосуд.

Начальная величина рН, составляющая около 8,5, постепенно снижается. При ее снижении до 8,0 реакция останавливается и добавляется 0,1 мл 0,04 N. NaOH, что вызывает повышение рН до 8,4; это повторяется, когда рН вновь падает до 8. Определяется время, в течение которого высвобождается 4 мЭкв ионов водорода. Для образцов с нормальной трипсиновой активностью оно составляет менее 4 мин. Если оно превышает 10 мин, процедуру повторяют с разведением тонкокишечной жидкости 1:5. Если время вновь превысит 10 мин, результат регистрируется как значение менее 2 мЭкв/мл в минуту.

Результаты подсчитываются следующим образом:

(Добавленный NaOH, мЭкв / время) x Разведение тонкокишечной жидкости = высвобожденный H^+ , мЭкв/мин в 1 мл тонкокишечного содержимого.

Результат выражается в международных единицах.

Квотирование нормальных предельных значений для теста Лунда не имеет смысла ввиду вариаций состава пробных пищевых смесей и используемых методов измерения. Каждой лаборатории необходимо установить собственные границы нормы.

Тот факт, что тест Лунда, разработанный в 1960 г., до настоящего времени применяется в большинстве гастроэнтерологических лабораторий, свидетельствует о его общепризнанности; он существует дольше, чем любой функциональный тест, предназначенный для стандартной оценки функции ПЖ. О. James [246] проанализировал опубликованные данные о чувствительности этого теста: она составила 19 % у 141 больного раком ПЖ и 90 % у 168 больных с ХП. Отдельные ложноположительные результаты могут обнаруживаться у больных с тонкокишечной мальабсорбцией [437]. Однако в зависимости от степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ при ХП чувствительность теста колеблется в пределах 66—94 % [49, 288, 332]. Действительно, большинство авторов сообщают о низкой чувствительности теста Лунда на ранних стадиях внешнесекреторной недостаточности ПЖ [16, 205]. Существуют указания, что тест Лунда обычно менее чувствителен и менее специфичен в сравнении с прямым исследованием панкреатической функции, особенно у пациентов без стеатореи [205]. Ложноположительные результаты выявляются у пациентов с целиакией, гастростомой, сахарным диабетом [415].

Тест Лунда нельзя сравнивать с диагностическими методами визуализации ПЖ ввиду различия получаемой информации, в основном сравнение должно проводиться с секретин-холецистокининовым тестом. Тест Лунда дешевле, проще в выполнении и удобнее для больного. Стимуляция продукции ферментов при тестировании с секретинном и холецистокинином является более надежной, но это преимущество скорее теоретическое, нежели практическое. В общем, тест Лунда успешно используется при оценке экзокринной функции ПЖ при ХП [5].

К недостаткам метода относят необходимость дуоденального зондирования, отсутствие возможности определения объема секрета и концентрации бикарбонатов, влияние на результаты теста интрадуоденальной кислотности и эндогенной секреции гормонов двенадцатиперстной кишки. Основным недостатком является низкая специфичность и низкая воспроизводимость теста, что связано с большим количеством факторов, влияющих на его результат [49].

5.3.2.2. Беззондовые методы диагностики внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Непрямые методы без проведения дуоденального зондирования основаны на пероральном введении специфических субстратов для ферментов ПЖ. После взаимодействия последних с энзимами рапсгеас в моче и/или в слюне определяются продукты расщепления, по количеству которых судят о внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

1. Бентирамидный тест (NBT-РАВА тест).

Этот беззондовый тест, предназначенный для оценки функции ПЖ, был разработан Р. L. Benneville и соавт. в 1972 г. [154]; с тех пор он стал широко использоваться исследователями. Тест основан на том, что N-бензоил- β -тирозил- ρ -аминобензойная кислота (NBT), являющаяся синтетиче-

ским, специфичным для химотрипсина трипептидом, гидролизуется этим ферментом до образования *p*-аминобензойной кислоты (РАВА). Выделенная РАВА всасывается, конъюгируется в печени и экскретируется с мочой, где и определяется. Фактическая оценка РАВА в моче отражает количество экскретируемого ПЖ химотрипсина [206, 223, 410] (рис. 5.16).

Этот простой тест в определенной мере обеспечивает оценку экзокринной функции ПЖ, однако он нередко дает ошибочные результаты, главным образом в связи

с процессом всасывания, а также ввиду вариабельности печеночной конъюгации [5, 415]. С. J. Mitchell и соавт. [319] предложили использовать второй тест, заменив NBT пероральным введением РАВА для коррекции указанных вариаций. Позднее та же группа авторов [320] опубликовала результаты однодневного теста с одновременным введением *per os* NBT и ^{14}C -РАВА. Методика его проведения описана ниже.

У больного натошак получают образцы мочи до начала тестирования, чтобы исключить возможное влияние на результаты богатой ароматическими кислотами пищи или некоторых лекарств (сульфаниламиды, парацетамол или ацетоминофен, фуросемид). При этом стандартную пищевую смесь (используемую при тесте Лунда; см. выше) дают вместе с 2 г NBT и 5 мкКю (185 kBq) *p*-амино- ^{14}C бензойной кислоты. Больного инструктируют о необходимости обильного питья во время проведения теста [410]. Панкреатические ферменты отменяют за 5 дней до исследования [415].

Мочу собирают в течение 6 ч и проводят химическое и радиоизотопное определение РАВА. Химический анализ осуществляется по методу, описанному ниже [379]. Изотопные измерения проводятся с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика.

Количество РАВА, выделенного с мочой за 6 ч, выражается в процентах от введенной дозы. Тест интерпретируется на основании индекса экскреции РАВА [5], который вычисляется следующим образом:

$$\text{Индекс экскреции РАВА} = \frac{\text{кол-во РАВА (из NBT) в моче за 6 ч}}{\text{кол-во } ^{14}\text{C} \text{ (из } ^{14}\text{C}\text{-РАВА) в моче за 6 ч}}$$

Для определения РАВА необходимы следующие реагенты: 1,2 М HCL, 100 мг/100 мл нитрата натрия, 500 мг/100 мл сульфата аммония и 100 мг/100 мл К-(1-нафтил)-этилендиаминдигидрохлорида.

Для анализа достаточно 100 мл мочи, к которой добавляют 2 мл 1,2 М HCL и 1 мл NaNO_2 . Раствор перемешивают и дают отстояться в течение 3—5 мин, после чего добавляют 1 мл сульфата аммония и снова перемешивают. После отстаивания (3—5 мин) добавляют 1 мл 1Н-(1-нафтил)-эти-

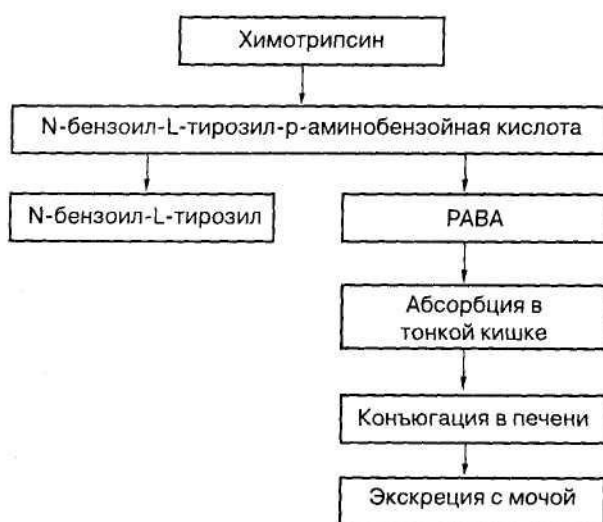


Рис. 5.16. Бентирамидный тест (по М. Ю. Надинской, 1999 [59]).

лендиаминдигидрохлорида и снова перемешивают. Контроль готовят, добавляя те же ингредиенты к 10 мл воды; колориметр устанавливают на 100. Растворы анализируют не менее 10 мин после добавления последнего реагента, используя фильтр 540 нм. Стандартную кривую строят для 10 мл образцов раствора свободной р-аминогиппуровой кислоты при концентрации от 0,02 до 0,25 мг/100 мл. Р-аминогиппуровая кислота хранится в фильтратах плазмы или мочи при -18°C .

Хромогенная способность р-аминогиппуровой кислоты, скорректированной по молекулярной массе, составляет 100 %, поэтому требуется менее 10 мин для развития максимального окрашивания. Эквивалентные показатели для РАВА — 97 % и 20 мин; в обоих случаях окраска достаточно стабильна.

Тест с NBT/РАВА является наиболее признанным среди современных неинвазивных методов исследования при ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ; несколько групп авторов сообщили об его успешном применении в сочетании с методами визуализации. С. J. Mitchell и соавт. [320] обследовали 51 человека, включая 10 здоровых лиц, 9 больных с выраженными отклонениями при тестировании по Лунду и стеатореей, 9 больных с отклонениями по данным Лунд-теста, но без стеатореи, 15 больных с заболеванием толстой кишки, но без признаков заболевания ПЖ и 5 больных с заболеванием печени. Они обнаружили четкие различия между панкреатической стеатореей и нормой и отметили, что чувствительность данного метода эквивалентна чувствительности Лунд-теста при слабо выраженном ХП.

V. A. Tetlow и соавт. [404], используя, кроме того, однодневный тест, получили аналогичные данные. А. R. Tanner и соавт. [398] сообщили о результатах, полученных у 23 здоровых лиц, 12 больных с непанкреатогенной патологией тонкой кишки и 23 больных с заболеванием ПЖ. Они выяснили, что нижняя граница экскреторного индекса РАВА составляет 0,61, и определили, что чувствительность метода равна 83 %, а специфичность — 89 %. Ложноположительные результаты отмечены примерно у четверти больных с заболеваниями тонкой кишки. Данные авторы также обнаружили прямую корреляцию между индексом экскреции РАВА и средней трипсиновой активностью, определенной Лунд-тестом. Аналогичные результаты получены G. H. Kau и соавт. [257].

Принципиальный недостаток теста, как и всех других неинвазивных методов, в ослаблении его чувствительности при умеренно выраженной степени экзокринной панкреатической недостаточности [5, 49]. С. Lang и соавт. [55д] показали, что у больных с почечной недостаточностью происходит снижение мочевой экскреции РАВА, что также может давать ложные результаты. Несмотря на указанные ограничения, тест NBT/РАВА может, вероятно, претендовать на наибольшую значимость и стабильность среди непрямых методов; во всяком случае, по своей клинической продуктивности он не уступает другим тестам [5]. Ложноположительные результаты достаточны часты у больных с резекцией желудка, целиакией, болезнью Крона, нарушениями функции печени, почечной недостаточностью, сахарным диабетом [415].

2. Флюоресцеин-дилауратный тест.

Панкреато-лауриловый (флюоресцеин-дилауратный) тест разработан в 1982 г. [108] и похож по своему принципу на NBT—РАВА тест. Флюоресцеин-дилаурат — специфичный субстрат для панкреатической карбоксилэстеразы. В результате расщепления дилаурата-флюоресцеина освобожденный флюоресцеин абсорбируется в тонкой кишке, конъюгируется в пече-

ни и выделяется с мочой. Экскретируемый почками флюоресцеин можно легко определить с помощью спектрофотометра (рис. 5.17). За 5 дней перед исследованием отменяют панкреатические ферменты (если проводилась полиферментная заместительная терапия). Больному натощак утром дают стандартный завтрак для стимуляции экзокринной секреции ПЖ, а затем (перорально) — диалурат-флюоресцеин в дозе 0,5 ммоль. Мочу собирают 10 ч, в течение которых больной получает обильное питье (воду) для обеспечения адекватного диуреза. На следующий день процедуру выполняют в том же порядке, за исключением того, что вместо диалурат-флюоресцеина дают 0,5 ммоль заменителя. Мочу снова собирают в течение 10 ч.

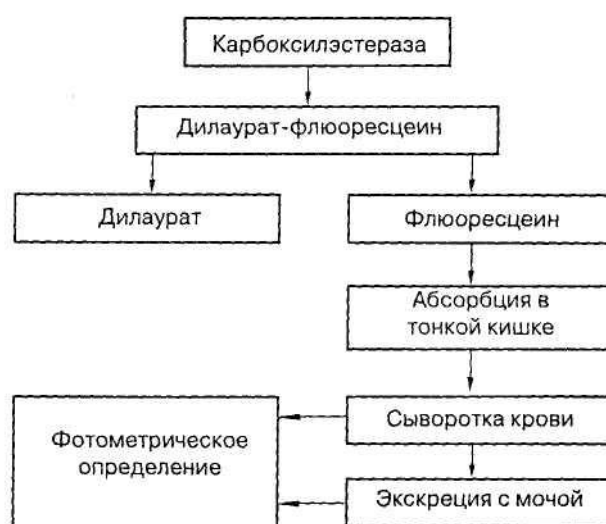


Рис. 5.17. Флюоресцеин-диалуратный тест (по М. Ю. Надинской, 1999, с изм. [59]).

Флюоресцеин в моче определяется спектрофотометрически по его поглощению при 494 нм после гидролиза с 0,1 моль/л NaOH в течение 15 мин при 70 °C. Результат представляют как «панкреатический индекс», который является просто производным от величины экскреции флюоресцеина, после того как количество принятого диалурат-флюоресцеина выражают в процентах экскреции, измеренной после введения такой же дозы заменителя [5].

Согласно данным, приведенным R. E. Barry и соавт. [108], у всех здоровых лиц панкреатический индекс был более 20 %, а у 16 из 19 — он превышал 30 %. У больных с экзокринной недостаточностью, установленной при экскреции жира с калом, а также при ЭРХПГ или биопсии ПЖ, этот показатель был ниже 23 %. Следует отметить, что каждой лаборатории, применяющей данный метод, необходимо установить собственные границы нормы [5].

Тест с диалурат-флюоресцеином относительно дешев и прост в выполнении. Существует доступные готовые наборы — Pancreolauryl Test, которые могут быть без трудностей использованы у амбулаторных больных. Проведение теста требует минимального лабораторного оборудования, имеющегося в большинстве гастроэнтерологических отделений.

Возможность оценки надежности теста, к сожалению, ограничена. По данным R. E. Barry и соавт. [108], его чувствительность составила 95 %, а частота ложноположительных результатов — 11 % при обследовании 70 больных и здоровых добровольцев. E. J. S. Boyd и соавт. [123], обследовав 60 больных, оценили чувствительность в 100 %, а специфичность — в 46 %, используя для сравнения тест с секретинном и холецистокинином. По другим данным, чувствительность теста колеблется в пределах 75—93 % [123, 270]. При сравнении с прямым тестом, чувствительность была не меньше 80 % при тяжелых формах экзокринной недостаточности ПЖ, но снижа-

лась до 40 % при легких формах. Специфичность колебалась в пределах 46-97 % [415].

При интерпретации результатов теста у больных холестатической желтухой необходима определенная осторожность ввиду присутствия билирубина в моче. Сульфасалазин также может влиять на результаты фотометрического измерения. Ложноположительные результаты, как и при NBT-РАВА тесте, наблюдаются при заболеваниях почек, патологии тонкой кишки и после резекции желудка, при болезни Крона [49, 415]. Важна роль теста в исключении панкреатической экзокринной недостаточности как причины стеатореи. Более широкое его применение, вероятно, требует дальнейшей критической оценки [5].

Существует модификация панкреато-лаурилового теста, позволяющая определять флюоресцеин в сыворотке крови [305]. Так как продолжительность циркуляции флюоресцеина в сыворотке крови очень коротка, чувствительность теста при выявлении мягких и умеренно выраженных форм экзокринной недостаточности ПЖ повышается при внутривенном введении метоклопрамида и секретина для стимуляции опорожнения желудка и панкреатической секреции. Модифицированный панкреато-лауриловый тест обладает чувствительностью и специфичностью около 90 % при диагностике ХП на ранних стадиях заболевания. Однако результаты теста должны осторожно интерпретироваться у пациентов с гастроинтестинальными и гепатобилиарными заболеваниями, при которых отмечаются выраженные изменения моторики и всасывательной способности кишечника.

3. Йодолиполовый тест.

Механизм основан на расщеплении панкреатической липазой йодолипола, принятого внутрь, и определения количества йодидов в моче. Оценка информативности теста противоречива, чувствительность составляет 59—83 %, специфичность не превышает 72 %, ложноположительные результаты достигают 92 %, в связи с чем данный тест широко не используется [49].

4. Тест с меченым триолеином и масляной кислотой

Тесты с триолеином и масляной кислотой могут использоваться для дифференциальной диагностики стеатореи, обусловленной нарушениями функции ПЖ и тонкокишечной мальабсорбции у больных с чрезмерно повышенной экскрецией жира с калом. Стандартный тест с меченым ^{14}C триолеином, предложенный A. D. Schwabe и соавт. в 1962 г. [367], был адаптирован проведением второго теста с использованием панкреатина [194]. N. T. Pedersen [339] предложил использовать оценку усвоения одновременно введенных триолеина и масляной кислоты как тест пищеварительной функции ПЖ. Тест еще не получил широкого признания, но, по видимому, имеет обнадеживающие перспективы [5].

Согласно стандартной методике больной находится на диете с фиксированным количеством жиров (насколько это позволяют клинические условия). В частности, N. T. Pedersen [339] рекомендует диету, включающую 98 г жиров. В день проведения теста больной получает утром 42 г жира, а затем 10 мКю (3,7 МБк) глицеро-три-[1- ^{14}C]-олеина (меченного ^{14}C триолеина) и приблизительно 20 мКю (7,4 МБк) [9,10(m)- ^3H]-масляной кислоты на кусочке сахара.

После введения изотопов начинают шестидневный сбор кала; каждую порцию кала собирают отдельно, взвешивают и хранят при температуре —20 °С. Образцы крови берут через 1, 2, 3, 4, 6 и 9 ч после введения изотопов; сыворотка хранится при температуре —20 °С. Количество ^{14}C и ^3H в кале оценивается в аликвотах определенной массы (приблизительно 300

мг), приготовленных как дубликаты каждой порции кала. Аликвоты окисляются воздухом, обогащенным кислородом, при 700 °С. При этом меченный ^{14}C материал окисляется до CO_2 и автоматически поступает в специальную емкость со смесью CO_2 -абсорбирующей сцинтилляционной жидкости (Barbosarb, Packard), в то время как материал, меченный ^3H , окисляется до $^3\text{H}_2\text{O}$ и поступает в H_2O -абсорбирующую сцинтилляционную жидкость в другом сосуде (Monophase-40). Все продукты, кроме CO_2 и H_2O , разрушаются. Активность ^{14}C и ^3H определяется затем в ^{14}C - и ^3H -каналах соответственно с Isocor-300 (Nuslear Chicago) или его эквивалентом. Меченную ^{14}C и ^3H стеариновую кислоту добавляют к «холодным» алиquotам фекалий, которые используются в качестве стандарта. Стандарты каждые 10 образцов окисляются для аппаратного контроля. Содержание ^{14}C и ^3H в кале подсчитываются в процентах от введенной дозы; определяются также отношения $^{14}\text{C}/^3\text{H}$. Сывороточная радиоактивность ^{14}C и ^3H оцениваются с помощью жидкостного сцинтилляционного счетчика липидов, выделенных с изопропанолом и гептаном в дубликатных 5-миллиметровых сывороточных образцах. Для каждого образца подсчет производится с внутренними стандартами (^{14}C) триолеина и (^3H) масляной кислоты и без таких стандартов. Сывороточная радиоактивность ^{14}C и ^3H выражается в процентах введенного количества на 1 л сывотки; определяется сывороточное отношение $^3\text{H}/^{14}\text{C}$.

По данным N. T. Pedersen [339], у лиц с нормальной экскрецией жира количество ^{14}C и ^3H в кале в большинстве случаев составляет менее 10 % от введенной дозы. Больные ХП и стеатореей имели следующие показатели: 11—60 % для ^{14}C и 10—47 % для ^3H . У больных с тонкокишечной мальабсорбцией в кале определялось 6—94 % ^{14}C и 6—40 % ^3H .

Дифференциация тонкокишечной мальабсорбции и панкреатической стеатореи была получена на основании отношения $^3\text{H}/^{14}\text{C}$ как в сывотке, так и в кале. Отношения ниже 1,3 отмечены у всех здоровых лиц и у всех больных с тонкокишечной мальабсорбцией. Отношения выше 1,3 (как в сывотке, так и в кале) найдены во всех случаях панкреатической стеатореи, кроме одного.

Радиоизотопные тесты с триолеином и масляной кислотой позволяют установить достаточные различия при дифференциальной диагностике стеатореи у больных с патологией тонкой кишки и ХП. Отношения двух изотопов как в сывотке, так и в кале дают лишь общие различия, а определение процента поглощения мало добавляет к той информации, которая может быть получена более простыми способами [5].

Главным недостатком теста является высокая стоимость изотопов, препаратов и оборудования для окисления при исследовании кала, а также длительный период биологического полураспада изотопов (до 500 дней). Аппаратура для окисления может быть исключена, если используются только сывороточные отношения, однако N. T. Pedersen [339] обращает внимание на большую точность фекальных измерений, исходя из того, что сывороточная радиоактивность зависит от кинетики всасывания и элиминации. Проблему с длительным периодом полураспада можно легко преодолеть, прибегнув к применению нерадиоактивных изотопов ^{13}C и ^2H , которые измеряются с помощью масс-спектрометра; этот метод, однако, еще не получил широкого признания.

Отсутствие достаточного количества опубликованных результатов теста не позволяет пока полностью оценить его чувствительность и специфичность [5].

Проблема длительного периода биологического полураспада указанных

изотопов может возникать при использовании теста у детей или женщин детородного возраста. Радиационная доза вводимого триолеина (^{14}C) составляет менее 20 mrem/мКю, а масляной кислоты (^3H) — менее 2 mrem/мКю.

5. Двухэтапный триолеиновый дыхательный тест

Этот тест, так же как и тест с меченым триолеином и масляной кислотой, основан на стандартном тесте с меченым ^{14}C триолеином, предложенном A. D. Schwabe и соавт. в 1962 г. [367]. В 1982 г. J. S. Goff [194] начали проводить его до и после применения панкреатических ферментов с целью дифференциального диагноза панкреатической и тонкокишечной мальабсорбции жира.

По методике теста больной обследуется натощак после ночного сна. Дозу 5 мКю триглицерида триолеина, меченого ^{14}C , смешивают с высококалорийными пищевыми добавками или дают в составе стандартного завтрака, содержащего сбалансированные количества жирных углеводов и белков. Достаточно удобно применять ^{14}C триолеин на кусочке сахара. Выдыхаемый $^{14}\text{CO}_2$ измеряется ежедневно в течение 6 ч. Больного просят сделать выдох в трубку тубинговой системы, соединенной со счетчиком для жидкостной сцинтилляции, содержащим 4 мл адсорбента CO_2 и тимолфталейн в качестве индикатора pH. Специфическая радиоактивность $^{14}\text{CO}_2$ определяется как мКю $^{14}\text{CO}_2$ /ммоль CO_2 . Выделение $^{14}\text{CO}_2$ за 1 ч можно рассчитать, исходя из того, что нормальное выделение CO_2 составляет 9 ммоль на 1 кг массы тела в час. Результат представляется как максимальное часовое значение за 6-часовой период. У здоровых лиц пик специфической радиоактивности $^{14}\text{CO}_2$ превышает 68 мКю $^{14}\text{CO}_2$ /ммоль CO_2 [340]. Альтернативный вариант методики — выражение количества $^{14}\text{CO}_2$ как процента дозы в час [180].

В пределах 4 дней тестирование повторяют в том же порядке, но в этом случае больному ХП дают панкреатические ферменты непосредственно до введения ^{14}C -триолеина и сразу после него [5].

Как и при других тестах этого типа, границы нормальных значений должны быть установлены каждой лабораторией самостоятельно. J. S. Goff [194] подсчитал, что 3 % дозы в час являются нижней границей нормы; в группе из 24 больных у лиц с панкреатической мальабсорбцией пределы значений дозы в час составили 1,11—3,98 %, тогда как у лиц с тонкокишечной мальабсорбцией — 0,5—0,77 %.

Двухэтапный триолеиновый дыхательный тест представляется вполне удовлетворительным методом для проведения дифференциального диагноза между панкреатической и тонкокишечной мальабсорбцией, хотя количество опубликованных результатов использования данного теста пока еще не велико. Есть мнение [162], что данный метод диагностически информативен только при далеко зашедшей внешнесекреторной недостаточности ПЖ, и его применение ограничено при сахарном диабете, ожирении или хронических легочных заболеваниях. С учетом того, что сахарный диабет очень часто возникает на фоне ХП, это может быть весьма серьезным ограничивающим фактором.

6. Тест Шиллинга с двойной меткой

Тест Шиллинга с двойной меткой был разработан W. R. Brugge и соавт. [126]. Он основывается на данных той же группы авторов [84], установивших, что витамин B_{12} связывается преимущественно с R-протеином в кислом желудочном соке и не соединяется с внутренним фактором до тех пор, пока R-протеиновая половина частично не разрушится панкреатическими протеазами. Стандартный тест Шиллинга выявляет аномалии толь-

ко у 50 % больных с экзокринной недостаточностью ПЖ [315], вероятно, потому, что многие из таких больных имеют ахлоргидрию, сопровождающуюся дефицитом R-фактора в желудочном соке. Стандартный тест Шиллинга аномален также при пернициозной анемии и тонкокишечной мальабсорбции; следовательно, его применение в качестве метода оценки экзокринной функции ПЖ ограничено ввиду закономерно частых ложноположительных и ложноположительных результатов.

В тесте Шиллинга с двойной меткой эти проблемы преодолеваются с помощью введения [5]:

- а) меченного кобаламина, связанного с внутренним фактором;
- б) меченного другой меткой кобаламина, связанного с R-протеином;
- в) немеченого аналога кобаламина (кобинамида), который связывается только с R-протеином;
- г) свободного от их соединения внутреннего фактора для R-протеина после его частичного разрушения панкреатическими протеазами.

Теоретически у здоровых лиц при первом и втором варианте введения (а и б) кобаламин должен всасываться в эквивалентных количествах, а отношение «R-протеин — кобаламин» — «внутренний фактор — кобаламин» равно единице, хотя практически оно стремится к более низкому значению. У больных с панкреатической мальабсорбцией плохо всасывается комплекс R-протеин — кобаламин, что связано с пониженным уровнем панкреатических протеаз в двенадцатиперстной кишке. У больных с поражением тонкой кишки одинаково плохо всасываются обе формы соединения [5].

Методика по W. R. Brugge и соавт. [126]. Используется готовая форма меченного ^{58}Co кобаламина из набора Dicorap Schilling Test. Каждую капсулу (радиоактивность 4 мкКю/ммоль) вскрывают и содержимое растворяют в 0,15 М хлорида натрия. Раствор центрифугируют при 10 000 об/мин в течение 15 мин; супернатант, содержащий [^{58}Co]-кобаламин, разводят с кристаллическим CN-кобаламином до получения [^{58}Co]-кобаламина со специфической радиоактивностью 2,5 мкКю/ммоль.

Кобинамид готовят по методу J. F. Kolhouse и R. H. Allen [264] без отделения кобинамида и 13-эпикобинамида. Внутренний фактор получают в готовом виде (промышленное производство). Свиной R-протеин, как было показано W. R. Brugge и соавт. [126], вполне пригоден, хотя он более резистентен к панкреатическим ферментам, чем человеческий.

Тестовые растворы готовят, комбинируя 1 мл H_2O , содержащий 0,2 ммоль меченного ^{57}Co кобаламина (2,5 мкКю/ммоль) с 0,6 ммоль человеческого внутреннего фактора в 4 мл 0,01 М фосфата калия (pH 7,5), содержащего 0,15 М NaCl и 50 мкг/мл бычьего сывороточного альбумина. В отдельной пробирке 5,0 мл 0,15 М NaCl, содержащего 0,2 ммоль меченного ^{58}Co кобаламина (4,0 мкКю/ммоль) комбинируются с 0,3 ммоль R-протеина в 5,0 мл 0,01 М фосфата калия (pH 7,5), содержащего 0,15 М NaCl и 50 мкг/мл сывороточного бычьего альбумина. Растворы R-протеина и внутреннего фактора инкубируют при комнатной температуре 30 мин и затем охлаждают до 4°C. Кобинамид в количестве 200 ммоль в 1,0 мл 0,15 М NaCl добавляют к раствору R-протеина; после инкубации в течение 20 мин при 4 °C растворы внутреннего фактора и R-протеина смешивают и хранят до использования при температуре —20 °C.

Больному натошак дают (перорально) 4 комбинированных тестовых раствора, указанных выше, после чего сразу же вводят (внутримышечно) 1 мг цианокобаламина. Мочу собирают в течение 24 ч после приема тестовых растворов и оценивают концентрацию двух изотопов кобальта.

Таблица 5.13

Отношение R-связанного кобаламина к кобаламину, связанному с внутренним фактором, у здоровых лиц и у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (по W. R. Brugge и соавт. [126])

Обследованные группы	Среднее значение	Границы показателей	Среднее значение $\pm$ станд. отклонение
Здоровые лица (n = 26)	0,76	0,52—1,00	0,54—0,98
Больные с патологией желудочно-кишечного тракта (кроме ПЖ)	0,65	0,45—0,86	—
Больные с клинической картиной экзокринной недостаточности ПЖ	0,07	0,02—0,15	—
Больные с бессимптомной экзокринной недостаточностью ПЖ	0,61	0,26—0,89	—

Если исследуемый получает панкреатические препараты, их прием следует прекратить за сутки до тестирования. Целесообразно также для минимизации диареи назначить диету с низким содержанием жира за два дня до теста, которая соблюдается и во время его проведения [5].

Результат представляют как отношение ^{58}Co к ^{57}Co , которое является отношением кобаламина, связанного с R-протеином, к кобаламину, связанному с внутренним фактором.

W. R. Brugge и соавт. [126] представили результаты определения отношений двух связанных кобаламинов у 26 здоровых лиц, 11 больных непанкреатическими желудочно-кишечными заболеваниями, 15 больных с симптоматической панкреатической экзокринной недостаточностью и 18 — с бессимптомной панкреатической экзокринной недостаточностью. Их данные приведены в табл. 5.13.

Данные, представленные в табл. 5.13., показывают, что тест Шиллинга с двойной меткой является высокочувствительным при диагностике ХП, клинически проявляющегося синдромом мальабсорбции. При клинически скрытой экзокринной недостаточности ПЖ тест дает неудовлетворительные результаты. Этот тест до сих пор широко не используется; для полной его оценки необходимы дальнейшие исследования. Тест прост в выполнении и не является слишком дорогостоящим. Радиационные дозы незначительны. Его можно проводить в амбулаторных условиях, что, однако, требует определенной расположенности больного ввиду необходимости сбора суточной мочи [5].

7. Определение степени потребления плазменных аминокислот поджелудочной железой.

Известно, что при стимуляции секретинном или церулеином ПЖ поглощает большое количество аминокислот из плазмы крови, необходимых для синтеза панкреатических ферментов.

Этот эффект было предложено использовать для исследования функции ПЖ у больных с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. Было доказано, что снижение концентрации аминокислот в плазме крови после стимуляции ПЖ отмечается в достоверно меньшей степени, чем в контроле. Следовательно, можно предполагать, что концентрация ряда аминокислот в крови (серина, изолейцина и гистидина) зависит от степени тяжести панкреатической недостаточности. Диагностическая точность этого метода по данным разных авторов значительно варьирует. Чувствительность метода составляет 69—96 %, специфичность исследования — 54-100 % [170].

8. Качественное копрологическое исследование

Качественное копрологическое исследование проводится в условиях соблюдения больными стандартной диеты (например, диеты Шмидта, включающей 105 г белка, 135 г жира, 180 г углеводов) при условии неприменения в этот период полиферментных препаратов. Критериями внешнесекреторной недостаточности являются повышенное содержание в кале нейтрального жира и мыл при малоизмененном содержании жирных кислот. Повышенное содержание мышечных волокон указывает на наличие креатореи [49].

9. Количественное определение жира в кале.

В норме после приема 100 г жира с пищей за сутки выделяется до 7 г нейтрального жира и жирных кислот. Увеличение количества жира свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира, чаще всего панкреатического происхождения. Определение тяжести стеатореи используют как простой и надежный показатель выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ [49]. Первое описание метода принадлежит J. H. van de Kamer и соавт. (1949) [155]; авторы предложили определять жирные кислоты в кале, высвобождающиеся при омылении жиров.

Тест может проводиться как в амбулаторных условиях, так и у стационарных больных. Важнейшим условием, определяющим точность результатов, является обеспечение рекомендуемой методики сбора кала при соблюдении адекватного приема жира (до 70 г/сут). Анализ полных образцов кала, собранных за 3—5-дневный период, осуществляется в биохимической лаборатории стандартным методом.

Примерно 5 г фекалий, взятых из общего собранного объема, помещают в колбу Эрленмейера (150 мл). После добавления 10 мл 33 % щелочи и 40 мл этанола, содержащего 0,4 % амилового спирта, смесь кипятят 20 мин и затем осторожно охлаждают. С помощью мерного цилиндра добавляют 17 мл 25 % соляной кислоты и затем снова осторожно охлаждают. После добавления 50 мл петролейного эфира колбу закрывают резиновой пробкой и энергично встряхивают в течение 1 мин. После полного разделения слоев 25 мл петролейно-эфирного слоя переносят в коническую колбу Эрленмейера, используя пипетку объемом 25 мл, вставленную в резиновую пробку для предотвращения испарения.

Петролейный эфир испаряется с помощью фильтровальной бумаги; добавляют 10 мл нейтрального спирта. Желчные кислоты фильтруют в 0,1 М NaOH из микробюретки, используя тимоловый синий в качестве индикатора до тех пор, пока желтый цвет начнет изменяться. Если в распоряжении имеется 0,1 N изобутиловый спиртовой раствор KOH, можно титровать жирные кислоты прямо в петролейном эфире без его предварительного испарения. Количественное определение содержащихся в кале жирных кислот [147], средняя молекулярная масса которых составляет 284, производится следующим образом:

$$A \times 284 \times 1,04 \times 2,0 \times 100,0 / 10\,000 Q = 5,907 A/Q = \text{количество жирных кислот} \\ (\text{в граммах на } 100 \text{ г кала}),$$

где A — объем (мл) 0,1N щелочи, использованной для титрования, Q — масса (г) кала, взятого для анализа.

Данный тест широко используется, однако по эстетическим соображениям он не слишком популярен как у больных, так и у биохимиков. Его достоверность снижается при неполном (неправильном) сборе кала и на фоне неадекватной диеты, особенно у амбулаторных больных. Тест неспецифичен для целого ряда заболеваний, что не позволяет использовать его

для определения панкреатического характера стеатореи. Данные теста почти всегда не укладываются в нормальные величины при поражении подвздошной кишки и при бактериальной контаминации тонкой кишки [5].

10. Определение фекального трипсина и химотрипсина

Методику применяют в качестве непрямого теста оценки внешнесекреторной функции ПЖ в течение многих лет. Тест может использоваться в качестве скрининг-теста при ХП. В. J. Haverback и соавт. [215] первыми описали его как диагностический тест; позднее его оценка была дана R. W. Amman и соавт. [88].

Трипсин и химотрипсин измеряются в образцах кала без подготовки больного. Измерение основывается на использовании в качестве субстратов 14-ацетил- β -тирозинэтилового эфира (АТЭЭ) и p -толуэнсульфонил-L-аргининметилового эфира (ТАМЭ) для химотрипсина и трипсина соответственно. Существуют указания, что проведение анализа не из разовой порции, а из суточного количества кала значительно улучшает результаты исследования, но одновременно и сильно затрудняет обследование [415]. Каловую суспензию получают при смешивании 3—5 г кала с достаточным объемом изотонического солевого раствора до разведения 1:10. Суспензию гомогенизируют и фильтруют через двойной слой марли.

Активность химотрипсина. Образец каловой суспензии (0,05—1,0 мл) разводят до объема 4 мл трисбуфером [0,005 М трис-(гидроксиметил)-аминометан], содержащим 0,5 М NaCl, 0,005 М CaCl₂; добавляют 2,5 мл раствора АТЭЭ и доводят pH до 7,8 с помощью 0,1 N HCl. Все измерения проводятся при 25°C и pH 7,8 путем титрования свободных кислот 0,01 — 0,0025 N NaOH (это легче всего достигается с помощью автоматического титратора pH). Активность химотрипсина регистрируется в миллиэквивалентах титранта, выданного за единицу времени для поддержания постоянного pH, и переводится в микрограммы кристаллического химотрипсина с помощью стандартной кривой.

Определение трипсина осуществляется аналогичным методом: 0,05—1,0 мл каловой суспензии разводят трисбуфером, содержащим 0,04 М NaCl и 0,02 М CaCl₂ до конечного объема 5,26 мл; добавляют 1,24 мл раствора ТАМЭ и доводят pH до 8,2. Титрование производится так же, как это описано для химотрипсина.

По данным R. W. Amman и соавт. [88], ферментативная активность в образцах кала при комнатной температуре остается без изменений до 7 дней; однако, рекомендуется его хранение при 4°C. Изменение ферментативной активности наблюдается после гомогенизации образцов, а также при их замораживании.

По данным В. J. Haverback и соавт. [215], нижняя граница нормы для концентрации химотрипсина в кале составляет 74 мкг/г. R. W. Amman и соавт. [88] полагают, что определение нижней границы в пределах 120 мкг/г позволит повысить чувствительность теста, правда, с некоторым снижением его специфичности. Нижняя граница нормальной активности трипсина лежит в пределах 20—30 мкг/г в зависимости от необходимой степени чувствительности и специфичности.

По данным R. W. Amman и соавт., при использовании указанных выше значений нормы определение химотрипсина в кале дает 10 % ложноотрицательных и 13 % ложноположительных результатов [88]. При измерении фекального трипсина эти показатели выше. В последующих работах отмечалось, что определение содержания трипсина в кале ненадежно, поскольку он частично разрушается при транзите по кишечнику [5]. В более позд-

них работах R. W. Amman и соавт. [89] указывают, что измерение фекального химотрипсина является весьма полезным тестом при стеаторее.

В настоящее время считается, что чувствительность теста составляет 70—90 %, диагностическая точность превышает 85 % у больных ХП с выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, однако при легких формах экзокринной недостаточности имеет значительно меньшую диагностическую ценность — порядка 49 % [49]. Специфичность теста составляет 50—80 %. Ложноположительные результаты отмечаются при циррозе печени, гепатите, целиакии, болезни Крона, диарее различного генеза, после резекции желудка [415].

11. Определение фекальной эластазы 1.

За последнее десятилетие широкое распространение получил иммуноферментный метод определения эластазы 1 в кале больных ХП.

В настоящее время определение эластазы 1 в кале используется во многих клиниках в качестве стандартного метода исследования функции ПЖ. Как видно из рис. 5.18, данный выбор случайным не является [49]. В дальнейшем под эластазным тестом мы будем подразумевать иммуноферментный метод исследования эластазы 1 в кале.

Эластаза 1 представляет собой гликопротеин, отличающийся от остальных панкреатических эндопротеаз индивидуальными свойствами [392]. Кроме протеолиза, фермент частично связывается с желчными кислотами, нейтральными жирами, холестерином и микробными метаболитами — копростанолом и копростанолом [393].

Предпосылками к введению эластазного теста можно считать работы R. Mizuno и соавт., которые еще в начале 80-х годов прошлого века [322, 323] на основе метода J. Bieth и соавт. [117] оценивали диагностическую целесообразность определения эластазы в дуоденальном соке в комбинации с другими ферментами при проведении секретин-панкреозиминового теста. Авторы пришли к выводу, что эластаза является наиболее чувствительным ферментом при панкреатической дисфункции и ее отношение к выделению амилазы дает ценную информацию при определении экзокринной секреторной способности ПЖ.

Концентрация эластазы 1 в стуле определяется методом иммуноферментного анализа с помощью наборов «ELISA». Общий принцип проведения данного метода основан на двух этапах иммунных взаимодействий. Поверхность ячеек ELI-SA-пластины покрыта моноклональными антителами к человеческой панкреатической эластазе 1. На первом этапе, после добавления в ячейки раствора фекальных проб, происходит фиксация эластазы 1 в результате связывания с первым рядом моноклональных антител. Затем следует инкубация со вторым рядом антител, которые были промаркированы биотином и реагировали в течение последующей инкуба-

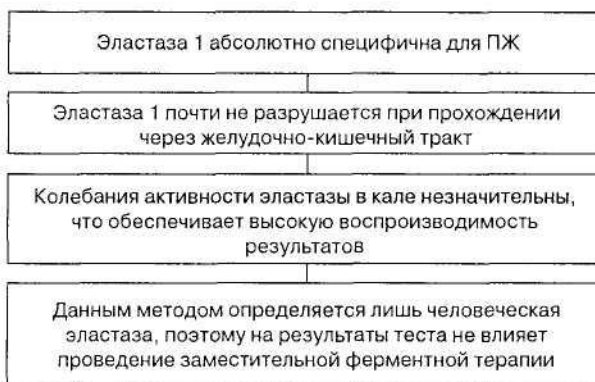


Рис. 5.18. Преимущества определения фекальной эластазы при помощи моноклональных антител (по В. Т. Ивашкину и соавт., 2002 [29]).

ции с пероксидазой и стрептавидином. Пероксидаза окисляет субстрат ABTS [2,2-ацидобис-(3-этилбензотиазолин-6-сульфоновая кислота) диаммониевая соль], который затем инкубируется в течение 20 мин с раствором субстрата для окрашивания. Через 5—30 мин после остановки реакции раствором проводится измерение спектрофотометром при длине волны 405 нм. Из полученных результатов находят среднее значение для каждой пробы (стандарта, контроля и больного).

Для оценки внешнесекреторных нарушений ПЖ используют уровни содержания панкреатической эластазы, рекомендованные производителем:

- от 200 до 500 мкг/г кала и более — нормальная внешнесекреторная функция ПЖ;
- от 100 до 200 мкг/г кала — экзокринная недостаточность средней и легкой степени.

Сообщения о диагностической информативности определения эластазы 1 в кале по литературным данным достаточно противоречивы. Так, по данным Domingues-Munoz и соавт., чувствительность определения фекальной эластазы при тяжелом и умеренно тяжелом ХП составляет 100 %, в то время как при легком панкреатите — близка к нулю. Специфичность теста при тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ достигает 83 %, а у пациентов с незначительными функциональными изменениями ПЖ, концентрация эластазы в стуле может быть в пределах нормы [168].

Чувствительность эластазного теста у больных с экзокринной панкреатической недостаточностью тяжелой и средней степени приближается к таковым при секретин-панкреозиминовом тесте и, по данным большинства зарубежных исследователей, составляет 90 %, а при легкой степени — 63 %. Однако, по данным W. Soldan и соавт. [380], при использовании в качестве контроля секретин-панкреозиминового теста, чувствительность определения эластазы составляет 100 %, а специфичность — 96 %.

Как свидетельствуют M. Katschinsky и соавт [256], у больных с экскреторной недостаточностью ПЖ по сравнению со здоровыми испытуемыми содержание эластазы 1 в двенадцатиперстной кишке было достоверно ниже ($p < 0,0001$) и коррелировало с продукцией амилазы, липазы, трипсина, химотрипсина ($r > 0,71$; $p < 0,0001$). Концентрация эластазы в кале при ХП также была достоверно ниже ($p < 0,0001$). Содержание химотрипсина в кале в меньшей степени коррелировало с содержанием ферментов в двенадцатиперстной кишке ($r = 0,330-0,587$) по сравнению с эластазой ($r = 0,637 - 0,830$; $p < 0,0001$). Чувствительность и специфичность определения эластазы 1 составляли соответственно 64 и 95 %; химотрипсина — 27 и 95 %. На основании собственных исследований авторы делают вывод, что в диагностике ХП исследование эластазы обладает большей чувствительностью по сравнению с определением химотрипсина, однако не позволяет надежно выявлять легкие и умеренные изменения.

J. Stein и соавт. [384] показали, что у здоровых лиц активность эластазы кала находится в пределах 136—4400 мкг/г (у 95 % — в пределах 175—1500 мкг/г). Нижний уровень нормы был принят за 150 мкг/г. Проведение 10 анализов одной и той же пробы кала показало, что коэффициент вариации составил от 3,3 до 6,3 %, при повторном взятии проб этот коэффициент находился в пределах 4,1—10,2 %, что отражает, высокую воспроизводимость результатов эластазного теста. Авторами отмечено, что при хранении проб кала при комнатной температуре в течение 5 дней не происходило снижения активности эластазы [384]. Аналогичные данные, подтверждающие стойкость активности эластазы кала при хранении, получены и другими исследователями [295].

Более значительная вариабельность содержания эластазы в кале была отмечена в работе A. Namwi и соавт. [208]. Коэффициент вариации для той же порции составил 4,6—83,1 % (в среднем 22 %) ($n = 8$), при повторном заборе кала — 2,4—61,1 % (в среднем 26 %) ($n = 40$). В связи с этим авторы рекомендуют проводить повторные исследования кала на эластазу 1 в разные дни и для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ использовать пограничную область ± 25 % от рекомендованного порога 200 мкг/г.

В другой работе J. Stein и соавт. [385] в пробах кала практически здоровых лиц активность иммунореактивной эластазы находилась в пределах 136—4440 мкг/г, причем 95 % всех наблюдений были в пределах от 175 до 1500 мкг/г. Коэффициент вариации составил 3,3—6,3 % в рамках одного наблюдения и 4,1—10,2 % при повторных наблюдениях у одного и того же испытуемого.

По данным J. Walcowiak и соавт. [427], у больных муковисцидозом с легкой экзокринной недостаточностью ПЖ уровень эластазы кала составил $332,0 \pm 124,9$ мкг/г, с умеренной недостаточностью — $96,9 + 45,7$ мкг/г, с тяжелой недостаточностью — $32,1 \pm 41,2$ мкг/г. В качестве методов оценки внешнесекреторной функции ПЖ авторы использовали секретин-панкреозиминный тест и определение содержания жира в кале. Чувствительность эластазного теста (при пороговом уровне 200 мкг/г) составила 89,3 % для всех больных, 100 % — для пациентов с умеренной и тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ, но только 25 % в подгруппе пациентов с легкой экзокринной недостаточностью ПЖ. Специфичность равнялась 96,4 %. Наблюдалась достоверная корреляционная связь между активностью фекальной эластазы и объемом дуоденального содержимого и содержанием бикарбонатов, амилазы, липазы и секрети трипсина ($p < 0,001$).

В исследовании C. Loser и соавт. [295], проведенном у 44 пациентов с легкой (8 человек), средней (14) и тяжелой (22) недостаточностью экзокринной функции ПЖ и 35 пациентов с гастроинтестинальными заболеваниями непанкреатического происхождения, в качестве стандарта для оценки степени тяжести применяли секретин-церулеиновый тест. Концентрация эластазы 1 в кале и содержимом двенадцатиперстной кишки определяли с помощью коммерческого иммуносорбентного теста (ELISA), также исследовали активность фекального химотрипсина, содержание жира в кале, выполняли секретин-церулеиновый тест. В контрольную группу вошли 50 здоровых добровольцев. Для окончательного подтверждения или исключения ХП было проведено морфологическое исследование (биопсия ПЖ). Когда в качестве нижней границы нормы был принят уровень эластазы 1 в 200 мкг/г, чувствительность составила 63 % для легкой формы, 100 % — для средней формы, 100 % — для тяжелой и 93 % — для всех пациентов с недостаточностью экзокринной функции ПЖ, а специфичность составила 93 % (рис. 5.19). Чувствительность при определении химотрипсина составила 64 %, специфичность — 9 %. Активность эластазы 1 в кале и содержимом двенадцатиперстной кишки достоверно коррелировала с объемом дуоденального содержимого, содержанием в нем липазы, амилазы, трипсина и продукцией бикарбонатов ($p < 0,001$). Колебания концентрации фекальной эластазы 1 в разные дни были очень небольшими (в среднем 15 %).

По данным B. Glasbrenner и соавт. [193], чувствительность эластазного теста выше таковой при определении химотрипсина, и сравнима с чувствительностью панкреато-лаурилового теста. В работе L. Gullo и соавт. [202] при обследовании 44 больных ХП специфичность эластазного теста составила 95,5 %, химотрипсинового — 85,4 %. Различия чувствительности и

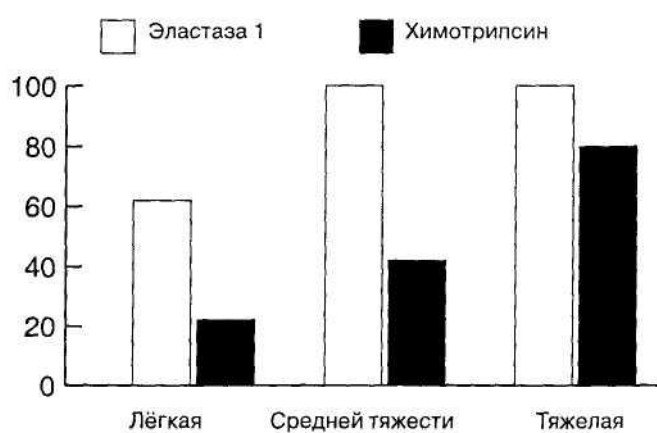


Рис. 5.19. Сравнительный анализ чувствительности эластазного теста и определения фекального химотрипсина в диагностике внешнесекреторной недостаточности ПЖ при различных ее степенях у больных ХП (по С. Loser et al., 1996 [295]).

По оси ординат — активность ферментов, мкг/г; по оси абсцисс — внешнесекреторная недостаточность ПЖ.

специфичности двух методов были статистически достоверны. По данным Р. G. Lankisch и I. Schmidt [278], чувствительность эластазного теста при легкой экзокринной недостаточности ПЖ была невысока (менее 50 %), причем чувствительность и специфичность определения химотрипсина и эластазы 1 в кале при легкой экзокринной недостаточности достоверно не различались.

Чувствительность и специфичность эластазного теста, по данным С. Loser, С.

Brauer и соавт.; а также С. Loser, A. Mollgaard и соавт. [296, 297] (соответственно 92 % и 90 %), была достоверно выше по сравнению с различными вариантами дыхательного теста с мечеными ^{13}C смешанными триглицеридами (69—81 % и 69—85 % соответственно).

По нашим данным [66], при обследовании 117 больных ХП среднее значение активности эластазы кала составило $242,9 \pm 18,4$ мкг/г, что соответствовало нормальным показателям (норма — более 200 мкг/г), но было достоверно меньше контрольных значений ($427,7 \pm 24,3$ мкг/г; $p < 0,05$). Данные активности эластазы кала отражены на рис. 5.20. У больных с низкими показателями эластазного теста (менее 200 мкг/г) отмечены наиболее выраженные изменения копрограммы; например, стеаторея во всех случаях отмечалась только у больных с низкими значениями эластазного теста. У всех больных с низкими показателями эластазы кала отмечены похудание, метеоризм и диарейный синдром, что клинически подтверждало наличие внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Получены данные, что уровень эластазы кала достоверно связан у больных ХП с такими клиническими показателями, как частота обострений, частота стула и интенсивность боли. В то же время какая-либо зависимость содержания эластазы 1 от длительности анамнеза ХП не была установлена [29]. Существует мнение, что определение эластазы кала способно уточнить не только степень внешнесекреторной недостаточности ПЖ, но и тяжесть течения ХП [15]. По данным В. И. Симаненкова и Г. Ю. Кнорринга, у больных паренхиматозным и индуративным типом ХП наблюдались более низкие цифры активности эластазы кала, в то время как при отечных формах панкреатита отмечались нормальные показатели ее активности [69]. Были опубликованы результаты исследований, свидетельствующие, что активность фекальной эластазы хорошо коррелирует со степенью повреждения панкреатической ткани у больных ХП [262, 266].

В настоящее время определение эластазы 1 в кале используется в качестве стандартного метода исследования функции ПЖ, в том числе — для

определения состояния функции ПЖ при различных заболеваниях, при оценке новых тестов панкреатической секреции [133, 309, 324]. Так, например, по данным Е. Lemaire, D. O'Toole и соавт. [284], снижение содержания эластазы I в кале определяется у всех больных после панкреато-



дуоденальной резекции или панкреатогастростомии.

Рис. 5.20. Активность фекальной эластазы у больных ХП (по А. И. Пироговой, 2003 [66]).

Относительно невысокая чувствительность эластазного теста при легкой экзокринной недостаточности ПЖ служит основанием для критических замечаний по поводу диагностической значимости этого метода [278], однако нет сомнений в том, что в настоящее время это наиболее чувствительный и специфичный неинвазивный способ диагностики экзокринной недостаточности ПЖ.

Существуют указания, что нет какой-либо закономерной взаимосвязи между эластазой кала и содержанием нейтрального жира, а также мышечных волокон, жирных кислот и мыл при копрологическом исследовании [29]. Эта мысль является концептуальной для понимания того факта, что клинически выраженный синдром мальабсорбции у больных панкреатитом может быть обусловлен не только внешнесекреторной панкреатической недостаточностью, но и другими нарушениями (инактивация панкреатических ферментов, нарушение всасывания в тонкой кишке и др.). В связи с этим, у больных ХП при отсутствии соответствия выраженной стеатореи низким значениям эластазы кала необходимо определять энтеральную абсорбцию нутриентов.

Таким образом, по данным литературы, можно заключить, что в последние годы в мировой практике определение содержания эластазы I в кале применяется для оценки экзокринной функции ПЖ не только в широкой клинической практике, но и в серьезных научных исследованиях, которые проводятся в специализированных центрах. Этот метод недорогой, простой и быстрый, практически не имеет ограничений в применении и позволяет в более ранние сроки определять состояние внешнесекреторной функции ПЖ. Эластазный тест во многих случаях обеспечивает диагностическую чувствительность и специфичность, близкие к таковым прямым методам оценки внешнесекреторной недостаточности.

5.3.3. Оценка инкреторной функции поджелудочной железы

Диагностика эндокринных нарушений при ХП носит вспомогательный характер, поскольку обладает низкой специфичностью. В то же время контроль гликемии является обязательным, потому что знание врачом состояния углеводного обмена будет во многом определять тактику ведения больного и определять прогноз заболевания.

Как мы отмечали ранее, повышение сахара крови может носить обратимый характер в период обострения ХП либо быть стойким на поздних стадиях заболевания. Однако более чувствительными тестами оценки инкреторной функции ПЖ является определение уровня С-пептида, радиоиммунного инсулина и фруктозамина. Считается, что наиболее информативно определение С-пептида в сыворотке крови, поскольку он не метаболизируется в печени, и его уровень в крови более стабилен, чем инсулина. Информативность исследования повышается при динамическом изучении концентрации С-пептида в крови после пищевой нагрузки.

Для изучения эндокринной функции ПЖ можно использовать пробу Штауба—Трауготта, которая заключается в следующем. Определяют содержание глюкозы натощак, затем больной дважды с перерывом в 1 ч принимает по 50 г глюкозы. В течение 3 ч каждые 30 мин определяют уровень гликемии. В норме подъем сахара крови регистрируется только после первого приема глюкозы, поскольку к моменту второго приема выработанный ранее инсулин еще циркулирует в кровеносном русле, не позволяя существенно «вырасти» уровень гликемии. С учетом того, что при панкреатитах исходно отсутствует избыток инсулина, повторный прием глюкозы вызывает второй подъем сахара крови — регистрируется так называемая двугорбая кривая, которая косвенно указывает на инсулярную недостаточность.

Второй диагностической особенностью является срок нормализации гликемии, составляющий в норме менее 3 ч, а при ХП с инкреторной недостаточностью, отмечающейся значительно дольше.

В целом при проведении пробы Штауба—Трауготта возможны еще два вида гликемических кривых. Ирритативная кривая характеризуется нормальной исходной концентрацией глюкозы крови и повышением ее после нагрузки глюкозой более чем в 2,5 раза с быстрым падением до субнормального уровня. После второй нагрузки показатель глюкозы крови не возрастает, что более характерно для патологии гипоталамической области. Диабетическая кривая характеризуется умеренной гипергликемией натощак и увеличением ее после первой нагрузки в 2 раза и более. После второй нагрузки уровень гликемии остается высоким до конца исследования. Такой тип сахарной кривой более характерен для сахарного диабета, в том числе и панкреатогенного.

5.3.4. Лабораторная оценка трофологической недостаточности

Висцеральный пул белков (белков внутренних органов и крови) оценивается путем определения сывороточного уровня альбумина и трансферрина, кроме того, простым и информативным способом оценки висцерального белкового статуса служит абсолютное число лимфоцитов, характеризующее состояние иммунной системы. При белковой недостаточности наблюдается иммуносупрессия, которую можно подтвердить проведением кожной пробы с любым микробным антигеном. Размеры папулы менее 5 мм через 48 ч указывают на иммунологическую анергию. Нами предложены комплексы исследований при трофологической недостаточности (табл. 5.14, 5.15) [48].

Дефицит витаминов и микроэлементов у больных ХП может приводить к нарушению в системе антиоксидантной защиты. Как отмечалось ранее, снижение сывороточного уровня антиоксидантов может приводить к повреждению ткани ПЖ свободными радикалами и потенцировать воспали-

Таблица 5.14

Начальный комплекс лабораторного исследования при трофологической недостаточности

Исследуемые системы	Биохимический анализ крови	Анализ мочи и кала
Показатели, характеризующие состояние белкового обмена	Общий белок сыворотки Альбумины Белковые фракции Трансаминазы Мочевина Остаточный азот крови Мочевая кислота Билирубин общий	Мочевина мочи Мочевая кислота мочи Общий азот мочи Аммиак мочи Креаторея Наличие крови в кале Йодофильная флора
Показатели, характеризующие состояние липидного обмена	Общий холестерин Общие липиды сыворотки	Стеаторея
Показатели, характеризующие состояние углеводного обмена	Глюкоза крови	Сахар мочи Амилорея
Показатели, характеризующие состояние минерального обмена	Na и K в сыворотке крови Ca и P в сыворотке крови	Хлориды мочи Фосфаты мочи

Таблица 5.15

Дополнительный комплекс исследования трофологической недостаточности

Исследуемые системы	Биохимический анализ крови	Анализ мочи и кала
Показатели, характеризующие состояние белкового обмена	Лактатдегидрогеназа, щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, креатинин, холинэстераза; трансферрин Тимоловая, сулемовая пробы Аминокислоты сыворотки Трипсин/ингибитор трипсина Преальбумин (транстиретин), ретинолсвязывающий белок, инсулиноподобный фактор-1 роста, фибронектин	Азот мочевины мочи (к клиренсу креатинина) Креатинин мочи Протеинурия β-аминоизомасляная кислота мочи Эластаза и химотрипсин в кале
Показатели, характеризующие состояние липидного обмена	Липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды Ацетон, ацетоуксусная кислота	Кетоновые тела мочи Жировой тест
Показатели, характеризующие состояние углеводного обмена	Глюкозотолерантный тест Инсулин сыворотки Стимулированная секреция инсулина Амилаза и альдолаза крови	Амилаза мочи Глюкозурия
Показатели, характеризующие состояние минерального обмена	Кальций, фосфор, хлор, магний, железо, цинк в сыворотке крови Кальций, фосфор, хлор, магний, железо, цинк в сыворотке крови	Кальций мочи Соли (оксалаты, ураты, фосфаты)

тельный процесс. В литературе имеются указания на то, что дефицит рибофлавина приводит к нарушению синтеза панкреатических ферментов, недостаточность цинка вызывает повреждение ацинарных клеток, а при дефиците селена могут наблюдаться дегенерация и фиброз ткани ПЖ [265, 285, 414, 434], что часто требует специальных исследований (табл. 5.16, 5.17).

Итак, на основании указанных ранее клинических и лабораторных маркеров трофологической недостаточности можно выделить следующие ее клинические типы (табл. 5.18) [50].

Таблица 5.16

Специальный комплекс исследования при трофологической недостаточности

Исследуемые системы	Биохимический анализ крови	Анализ мочи
Показатели состояния витаминного обмена	Витамины А и С Витамин Е сыворотки крови Витамин В ₁₂ сыворотки крови	Витамин С мочи
Показатели состояния антиоксидантной системы	Глутатионредуктаза Глутатионпероксидаза Каталаза Супероксиддисмутаза Диеновые конъюгаты Малоновый диальдегид	
Иммунохимия крови	Состояние системы Т- и В-лимфоцитов Иммуноглобулины IgA, IgG, IgM	
Показатели, характеризующие состояние щитовидной железы	Общий тироксин (Т ₄) Общий трийодтиронин (Т ₃) Тиреотропный гормон Белок-связанный йод	

Таблица 5.17

Объективная оценка степени белково-энергетической недостаточности по биохимическим и иммунологическим параметрам сыворотки крови

Показатели степени недостаточности питания	Колебания нормальных показателей	Нарушения		
		Умеренно выраженные	Выраженные	Резко выраженные
Альбумин плазмы, г/л	35—50	35—30	30—25	< 25
Трансферрин плазмы, г/л	2,0	2,0—1,8	1,8—1,6	< 1,6
Трансферин плазмы, г/л	180	180—160	160—140	< 140
Ретинолсвязанный протеин, мг/л	30	30—27	27—24	< 24
Холинэстераза плазмы, ЕД/л	Муж. 3300 Жен. 2500	3300—2800 2500—2100	2800—2300 2100—1700	< 2300 < 1700
Число лимфоцитов в 1 мкл крови	1800	1800—1500	1500—900	< 900
Кожный тест с 4 кожными антигенами	12,0	12,0—8,0	8,0—4,0	< 4,0

Таблица 5.18

Клинические типы белково-энергетической недостаточности

Маразм	Квашиоркор	Смешанная форма
↓ массы тела, ИМТ < нормы КЖСТ < нормы	Масса тела не изменена, либо повышена КЖСТ — норма, либо > нормы	↓ массы тела, ИМТ < нормы КЖСТ < нормы
ОМП < нормы Сохранен висцеральный пул белков, альбумин — норма Возможен иммунодефицит	ОМП — норма, либо > нормы Истощен висцеральный пул белков, альбумин < нормы Возможен иммунодефицит	ОМП < нормы Истощен висцеральный пул белков, альбумин < нормы Иммунодефицит, абсолютное количество лимфоцитов < нормы

5.3.5. Другие методы лабораторной диагностики хронического панкреатита

Многие метаболиты, образующиеся в ПЖ или высвобождающиеся в процессе обмена, связанные с ее функцией, изменяются при ОП, ХП и раке ПЖ. По ряду показателей можно судить о функционировании экзокринной части ПЖ, определять степень воспалительного поражения и косвенно судить о развитии опухолевого поражения ПЖ в плане дифференциального диагноза ХП с раком ПЖ. Определение ряда метаболитов может служить полезным клиническим тестом, однако для повседневного использования в клинической практике пригодны лишь некоторые из них. В большинстве случаев основным недостатком такого тестирования является низкая чувствительность — слишком большое число ложноотрицательных результатов.

5.3.5.1. Панкреатический полипептид

Панкреатический полипептид (ПП) — высокомолекулярное соединение, представляющее собой цепочку аминокислотных остатков (36 аминокислот); он обнаруживается в отдельных островках ПЖ и в ее паренхиме. Т. Е. Adrian и соавт. [85] показали, что у больных с экзокринной недостаточностью ПЖ имеет место недостаточное высвобождение ПП после приема пробной пищевой смеси. J. H. Scarpello и соавт. [365] отметили у здоровых лиц прямую корреляцию между стимулированной секретинном и ХК продукцией трипсина и увеличением концентрации ПП в плазме.

Низкий уровень повышения плазменных концентраций ПП после стимуляции ПЖ белковым завтраком или секретинном выявлялся и другими авторами [336]. В исследовании С. W. Imrie и соавт. показано, что определение ПП в ответ на прием завтрака Лунда является столь же чувствительным индикатором ХП, как и обнаружение увеличения фекального жира [233].

Методика определения ПП с помощью радиоиммунного анализа предложена Т. Е. Adrian и соавт. [85]. Антисыворотку к человеческому ПП получают от кроликов при множественных подкожных и внутримышечных инъекциях 1 мг панкреатического полипептида в полном адьюванте Фрейнда с поддерживающим введением (из расчета 0,5 мг на одного кролика) того же антигена в неполном адьюванте Фрейнда. Стандарты готовят из человеческого панкреатического полипептида. Они лиофилизируются и хранятся при -20°C .

Меченный ^{125}I человеческий ПП получают стандартным (но модифицированным) хлораминовым Т-методом [230]. Он должен иметь специфическую радиоактивность приблизительно 20 мкКю/мкг. Для этого 1 мкг чистого человеческого ПП йодируют при 0,5 мкКю, переносимых свободным Na^{125}I , используя 20 мкг хлорамина Т в 0,04 мл фосфатного буфера (рН 7,4), в течение 15 с при комнатной температуре. Реакцию останавливают добавлением 48 мкг метабисульфита натрия. После добавления 500 мкл 1 % йодида калия производят гель-фильтрацию, используя мелкий Sephadex G-50. Продукт элиминируют из 60 см колонки 0,1 М муравьиной кислоты, содержащей 1 % человеческий сывороточный альбумин и 1 % трисилол, со скоростью 7,0 мл/ч.

Пробирки, содержащие 200 мл плазмы, оставляют для анализа в дубликate. Антисыворотка добавляется до получения конечного разведения

1:560 000 и связывания 50 % 20 пг меченного ^{125}I панкреатического полипептида. Стандарты готовят из свободной от гормонов плазмы, полученной при экстракции с древесным углем [86]. Инкубацию проводят в течение 7 дней при 4 °С, после чего антитела, связанные с меткой, отделяют от свободной метки путем добавления 4 % суспензии древесного угля с 0,4 % декстраном. Все разведения делаются с помощью 0,5 М вероналового буфера (рН 8,0).

По данным Т. Е. Adrian и соавт. [84], средний уровень человеческого ПП в плазме у 25 здоровых лиц (натошак) составил 31,2 пмоль/л; границы нормы варьировали от 2 до 90 пмоль/л.

По мнению Т. Е. Adrian и соавт. [84], определение ПП целесообразно при выявлении эндокринных опухолей ПЖ; их данные не были опровергнуты другими авторами. Однако, как показывают более поздние исследования, этот метод может иметь широкое применение и в диагностике ХП. Это связано с тем, что, в отличие от других панкреатических гормонов, ПП обнаруживается как в отдельных группах клеток, так и в паренхиме экзокринной части ПЖ; он выделяется после приема пищи. С. Owyang и соавт. [336] отметили прямую корреляцию между соответствующими плазменными концентрациями ПП и выработкой ферментов ПЖ. Это предполагает, что гормон может служить маркером сниженной экзокринной функции. Авторы показали у здоровых лиц и больных с разной степенью тяжести ХП, что аминокислоты, масляная кислота и глюкоза вызывают в каждом случае аналогичное увеличение количества ПП. Подобное параллельное увеличение наблюдается при воздействии ХК, секретина и пентагастрина.

Дальнейшие клинические исследования [85, 386] показали, что определение ПП является высокочувствительным тестом при уже развившемся заболевании, но оно часто дает нормальные результаты у больных без стеатореи (недостаток, присущий практически всем беззондовым методам оценки функции ПЖ). По данным М. D. Koch и соавт. [261], обследовавших 19 больных ОП, 17 — ХП, 25 — карциномой ПЖ и 27 здоровых лиц (контроль), чувствительность теста при установлении диагноза ХП или рака ПЖ составила 88 %, а специфичность — 67 %. Этот тест непродуктивен при выявлении ОП [5].

Определение ПП в сыворотке крови является простым в выполнении и совершенно неизвязанным, однако к настоящему моменту не накоплено достаточного количества сведений, позволяющих предлагать данную методику к широкому применению у больных ХП. Тем не менее, приведенные данные позволяют предполагать, что в будущем этот тест может стать эквивалентом беззондовым методам исследования функции ПЖ.

5.3.5.2. Пептид активации трипсиногена и пептид активации карбоксипептидаз

Пептид активации трипсиногена (ПАТ) представляет собой аминокислотный пептид, соответствующий N-терминальной области пептида, освобождаемого в результате активации трипсиногена в трипсин. В норме ПАТ высвобождается только при попадании трипсиногена в тонкую кишку, где он активируется ферментом щеточной каймы — энтерокиназой [181].

С учетом того, что при остром экспериментальном панкреатите, по данным недавних сообщений, в качестве одного из инициирующих моментов наблюдается преждевременная интрапанкреатическая активация

Таблица 5.19

Специфичность и чувствительность определения пептида активации карбоксипептидазы и трипсиногена у больных острым панкреатитом

Маркер	Чувствительность	Специфичность	Автор
Пептид активации карбоксипептидазы	85 %	59 %	Pezzilli [348]
ПАТ	80 %	90 %	Gudgeon [199]
С-реактивный белок	53 %	55 %	Gudgeon [199]
ПАТ	100 %	85 %	Tenner [401]
ПАТ (до 24 ч)	58 %	73 %	Neoptolemos [329]
С-реактивный белок (до 24 ч)	0 %	90 %	Neoptolemos [329]
ПАТ (до 48 ч)	83 %	72 %	Neoptolemos [329]
С-реактивный белок (до 48 ч)	86 %	61 %	Neoptolemos [329]
ПАТ + С-реактивный белок	74 %	85 %	Neoptolemos [329]

трипсиногена в активный трипсин, заканчивающаяся отщеплением и выбросом ПАТ в плазму крови [224, 267, 317], можно предполагать значительную диагностическую значимость определения ПАТ при ОП и атаке ХП. По экспериментальным данным, выброс ПАТ в периферический кровоток отмечается уже через 15 мин после индукции ОП церулеином у грызунов [224].

Исследование по определению ПАТ в моче было впервые выполнено в 1990 г. на 55 пациентах с ОП [199]. По данным проведенных исследований авторы сделали вывод, что при поступлении больного в стационар в течение первых 12—24 ч от манифестации клинической картины ОП отрицательный результат на наличие ПАТ в моче позволяет либо исключить ОП, либо предполагать легкое течение заболевания. Кроме того, авторами было показано, что определение ПАТ является более чувствительным и специфичным методом диагностики ОП, чем определение сывороточных концентраций амилазы и липазы [199]. В последующих исследованиях S. Tenner и соавт. [401] средние значения ПАТ в моче при поступлении больного ОП в стационар были достоверно выше, чем в контрольной группе.

В недавней работе J. Neoptolemos и соавт. [329] измерение концентрации ПАТ в моче в сроки до 24 ч от начала атаки ОП обеспечило точное прогнозирование тяжести панкреатита у 172 больных, в том числе у 35 с тяжелой формой (точность составляет 70 % в первые 24 ч). Обнадеживающие результаты позволили авторам предложить определение ПАТ в моче в качестве ценного диагностического теста в отношении прогноза ОП.

Таким образом, определение ПАТ для клиницистов представляется хорошим альтернативным методом выявления ОП и обострения ХП, однако комплекты реактивов для диагностики очень дороги и не доступны многим учреждениям. Кроме того, следует иметь в виду, что ПАТ — это 7-10-аминокислотный пептид, который достаточно быстро экскретируется с мочой. Таким образом, ценность определения ПАТ в крови и моче ограничена первыми 24—48 ч после появления признаков ОП или атаки ХП. Кроме того, выявление ПАТ в плазме крови более трудоемко, чем в моче.

Аналогично ПАТ в качестве маркера зимогенной активации можно определять пептид активации карбоксипептидазы, отщепляющийся от прокарбоксипептидазы в результате ее гидролиза трипсином [181]. Действительно, в недавнем исследовании R. Pezzilli и соавт. [348] чувствительность и специфичность определения пептида активации карбоксипептидазы в

качестве маркера тяжести ОП составили 84,6 и 59,4 % соответственно. Сравнительный анализ чувствительности и специфичности ПАТ и пептида активации карбоксипептидазы при различном дизайне исследований приведены в табл. 5.19.

5.3.5.3. Онкомаркеры

Повышение уровня онкомаркеров (СА 19-9, КЭА) выше значения, допустимого для воспаления, является косвенным признаком трансформации ХП в рак ПЖ. Эти тесты применяются для дифференциальной диагностики псевдотуморозных форм панкреатита.

У больных раком ПЖ определяется высокий уровень карциноэмбрионального антигена (КЭА) [252], но его стандартное измерение отличается недостаточной специфичностью; положительные результаты отмечаются при других опухолях и при обострении ХП [49]. Y. Tsutsumi и соавт. [413] проводили иммуногистохимический анализ с использованием непрямого иммунопероксидазного метода с обычными и моноклональными антителами. Во всех 11 случаях исследованной ими аденокарциномы ПЖ были обнаружены КЭА или КЭА-связанные субстанции с неспецифической перекрестной реакцией антител (или без нее).

Чувствительность и специфичность определения СА 19-9 в диагностике рака ПЖ колеблются в пределах 70—95 и 72—90 % соответственно [ПО]. Хотя большинство раковых новообразований ПЖ вызывает увеличение уровня в сыворотке СА 19-9, специфичность определения этого опухолевого маркера никогда не приближается к 100 %, что обусловлено следующими причинами [ПО]:

1) опухоли непанкреатического происхождения могут вызывать увеличение уровня СА 19-9 в сыворотке крови (билиарный тракт — чувствительность 55—79 %; гепатоциты и холангиоциты — чувствительность 22—51 %; а также желудок; колоректальная область; яичники; легкие; молочные железы и матка);

2) заболевания ПЖ и билиарного тракта (хронический панкреатит и механическая желтуха) могут также вызывать значимые увеличения в сыворотке СА 19-9.

Существуют данные, что частота повышения СА 19-9 у больных ХП сопоставима с показателями маркера при воспалительных заболеваниях билиарного тракта и даже у части онкологических больных [21]. Изменения функции печени, вызванные опухолью ПЖ или ХП, могут вызывать увеличение в сыворотке уровень СА 19-9 из-за уменьшения его молекулярного клиренса, который происходит главным образом через метаболизм в печени [109].

5.3.5.4. Провоспалительные белки и цитокины

В ежедневной клинической практике мы нуждаемся в маркере, способном определить тяжесть течения и прогноз ОП или атаки ХП уже с момента первичного обращения пациента. При этом с учетом отсутствия ясного понимания патофизиологии ОП, стопроцентной диагностической значимости определения панкреатических ферментов и других панкреатических белков (панкреатит-ассоциированный протеин, ПАТ и др.) перспективным направлением в диагностике ОП и оценке тяжести текущего эпизода ОП

или атаки ХП становится определение хемо-цитокинов. В последнее время как определение традиционных провоспалительных белков (С-реактивный белок и др.) уходит на второй план. Мнение о высокой диагностической значимости определения С-реактивного белка в оценке тяжести ОГТ или атаки ХП [128, 153, 156, 198, 234, 240] относится к периоду конца 80-х — начала 90-х годов прошлого века, и в свете последних открытий, касающихся реакции цитокиновой сети на острое или хроническое воспаление в ПЖ, не выдерживает никакой критики [43, 51].

В последние годы доказано, что провоспалительные и регуляторные цитокины играют ключевую роль в патогенезе острого и хронического панкреатита, потенцируют развитие панкреонекроза и формирование фиброза ПЖ [51, 66, 97, 113, 142, 301, 364, 439, 334]. Цитокины при поступлении в общий кровоток (при трансформации местной воспалительной реакции в системную) вызывают развитие синдрома интоксикации и полиорганной недостаточности, что является частой причиной смертности при ОП. В настоящее время доказано, что при панкреатитах дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону первых потенцирует воспалительный процесс, а увеличение регуляторных цитокинов, в том числе и экзогенное их введение, уменьшает выраженность воспалительной реакции, либо приводит к ее купированию [366]. Так, при ОП в течение первых суток от начала клиники отмечается пик плазменных концентрация IL-6, а через 48 ч — пик концентраций IL-8 [115, 236] с параллельным снижением IL-10 в крови [421].

Из множества провоспалительных цитокинов TNF-а и IL-1 являются цитокинами — «реагентами первой линии» [146, 353, 374], а IL-6, как известно, является одним из первых индукторов ответа острой стадии. Существуют данные, что повышение плазменных концентрация TNF-а отмечается уже через 30 мин после индукции ОП [291].

Считается, что поскольку цитокины являются короткоживущими и определяют активность ХП, то длительность их циркуляции ассоциируется с крайне неблагоприятным прогнозом [57]. Необходимо отметить, что большинство появляющихся в последние годы научных работ посвящено изучению патогенетической роли цитокинов при ОП с целью выявления достоверного маркера, определившего бы тяжесть панкреатита и прогноз, а также отразившего бы динамику процесса на фоне лечения. Согласно мнению ряда авторов, тяжесть ОП или атаки ХП можно оценивать по уровню плазменных концентрация IL-6 [114, 115, 150, 217, 286] и IL-8 [72, 114], хотя их определение не всегда доступно в большинстве учреждений.

Наибольший интерес представляет состояние цитокиновой сети у больных ХП в различные периоды заболевания. Такие исследования недавно завершены на нашей кафедре [66]. Было обследовано 117 больных ХП в стадии обострения (средний возраст $51,7 \pm 2,9$ года), которые были разделены по данным эластазного теста на 3 сопоставимые группы — с сохранной экзокринной функцией (1-я группа), с умеренно выраженной (2-я группа) и тяжелой экзокринной недостаточностью (3-я группа).

В период обострения ХП уровень экспрессии всех анализируемых цитокинов достоверно превысил контрольные значения ($p < 0,05$). Экспрессия провоспалительных цитокинов IL-1 α , IL-8, и TNF-а превысила контрольные значения в 10,3; 10,2 и 8,2 раза соответственно, в то время как экспрессия противовоспалительных цитокинов IL-1Ra и IL-10 несколько «запаздывала» — повышение произошло в 7,5 и 5,6 раза соответственно (табл. 5.20). Достоверно повышенными по сравнению с контролем оказались и средние значения TGF- β , однако это повышение было наименее

Таблица 5.20

Содержание цитокинов в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом в стадии обострения

Цитокины	Содержание цитокинов (пг/мл)	
	Контрольная группа	Больные ХП
IL-1 β	22,7 $\pm$ 1,9	233,5 $\pm$ 10,7*
IL-1Ra	15,1 $\pm$ 1,4	113,5 $\pm$ 7,8*
IL-8	19,1 $\pm$ 1,1	195,2 $\pm$ 7,9*
IL-10	18,6 $\pm$ 0,8	103,7 $\pm$ 5,2*
TNF- α	26,8 $\pm$ 1,4	220,7 $\pm$ 9,3*
TGF- β	37,9 $\pm$ 2,2	201,8 $\pm$ 9,6*

*Достоверность отличия от величины в контрольной группе ($p < 0,05$).

выраженным по сравнению с другими анализируемыми цитокинами — в 5,3 раза относительно контрольных величин. Таким образом, отмеченный дисбаланс про- и противовоспалительных звеньев цитокиновой сети играет определенную роль при обострении ХП. Наибольшей была экспрессия IL-1 β и IL-8, возможно потенцировавшая дальнейший каскад воспалительных реакций.

Выявлена прямая корреляционная связь между выраженностью болевого абдоминального синдрома и экспрессией провоспалительных цитокинов - IL-1 β ($r = 0,56$; $p < 0,05$); IL-8 ($r = 0,64$; $p < 0,05$) и TNF- α ($r = 0,52$; $p < 0,05$). Уровни IL-1 β , IL-1Ra, IL-8, IL-10 и TNF- α коррелировали со значениями АЛТ, АСТ, ГГТ; а TGF- β — с концентрациями панкреатической амилазы, липазы и трипсина (табл. 5.21). Выявленная разнонаправленность корреляционных связей противовоспалительных цитокинов с ГГТ была несколько неожиданна. Данный факт косвенно подтверждал значимость дисбаланса цитокинов в период обострения ХП [66].

В выделенных группах больных в период обострения ХП (табл. 5.22) отмечено, что IL-1 β был достоверно повышен во всех группах по сравнению с контролем ($p < 0,05$) в 8,2; 12,1 и 9,7 раза соответственно. Экспрессия IL-1 β была достоверно более высокой во 2-й группе по сравнению и с 1-й, и с 3-й группами ($p < 0,05$).

Достоверное повышение сывороточных концентраций IL-1Ra относительно контрольной группы ($p < 0,05$) отмечено во всех анализируемых группах в 5,9; 7,7 и 9,5 раза соответственно. Содержание IL-1Ra в 1-й группе оказалось достоверно более низким, чем во 2-й и 3-й группах ($p < 0,05$). Уровень экспрессии IL-1 β у больных 1-й и 2-й групп был значительно выше, чем уровень экспрессии IL-1Ra. Только в 3-й группе отмечено примерно одинаковое превышение контрольных значений IL-1 β и IL-1Ra (в 9,7 и 9,5 раза соответственно). На наш взгляд, полученные данные можно интерпретировать следующим образом. В 1-й и 2-й группах провоспалительная реакция IL-1 β была более выражена, отмечен дефицит специфического антагониста IL-1Ra. Возможно, именно за счет этого в 1-й и 2-й группах определялись более выраженный, с тенденцией к постоянному, болевой абдоминальный синдром, наиболее высокие цифры АЛТ, АСТ, ГГТ и лейкоцитов крови, увеличение размеров ПЖ. Таким образом, несмотря на более низкие значения IL-1 β в 1-й группе по сравнению с 3-й группой, общая воспалительная реакция выше у больных 1 группы за счет относительного дефицита IL-1Ra. Какой-либо достоверной зависимости

Таблица 5.21

Корреляционная зависимость между концентрациями цитокинов и данными биохимического исследования крови у больных хроническим панкреатитом в стадии обострения

Анализируемые признаки		Наличие связи	Коэффициент корреляции	Достоверность
Цитокин	Биохимический показатель			
IL-1 β	АЛТ	+	0,48	$p < 0,05$
	АСТ	+	0,50	$p < 0,05$
	ГГТ	+	0,67	$p < 0,05$
IL-Ra	АЛТ	+	-0,54	$p < 0,05$
	АСТ	+	-0,66	$p < 0,05$
	ГГТ	+	-0,72	$p < 0,05$
IL-8	АЛТ	+	0,69	$p < 0,05$
	АСТ	+	0,74	$p < 0,05$
	ГГТ	+	0,83	$p < 0,05$
IL-10	АЛТ	—	—	—
	АСТ	—	—	—
	ГГТ	+	0,68	$p < 0,05$
TNF- α	АЛТ	+	0,64	$p < 0,05$
	АСТ	+	0,70	$p < 0,05$
	ГГТ	+	0,79	$p < 0,05$
TGF- β	р-амилаза	+	-0,86	$p < 0,05$
	Липаза	+	-0,77	$p < 0,05$
	Трипсин	+	-0,58	$p < 0,05$

Таблица 5.22

Содержание цитокинов в сыворотке крови в группах больных хроническим панкреатитом в стадии обострения

Цитокины	Содержание цитокинов в группах (пг/мл)			
	Контроль	1-я группа	2-я группа	3-я группа
IL-1	22,7 $\pm$ 1,9	187,4 $\pm$ 9,6* ¹	274,1 $\pm$ 12,9* ^{1,2}	219,5 $\pm$ 10,8* ²
IL-1Ra	15,1 $\pm$ 1,4	89,2 $\pm$ 4,1* ^{1,2}	117,3 $\pm$ 8,7* ¹	143,2 $\pm$ 11,5* ¹
IL-8	19,1 $\pm$ 1,1	224,1 $\pm$ 10,3* ^{2,3}	189,8 $\pm$ 6,6* ^{1,2}	161,5 $\pm$ 7,1* ^{1,2}
IL-10	18,6 $\pm$ 0,8	111,8 $\pm$ 5,7*	102,3 $\pm$ 3,7*	94,2 $\pm$ 6,6*
TNF- α	26,8 $\pm$ 1,4	236,5 $\pm$ 7,2* ¹	219,1 $\pm$ 9,9*	199,3 $\pm$ 10,4* ¹
TGF- β	37,9 $\pm$ 2,2	120,8 $\pm$ 6,0* ^{2,3}	205,7 $\pm$ 7,3* ^{1,2}	318,2 $\pm$ 20,3* ^{1,2}

Примечание. * Достоверность отличия от величины в контрольной группе ($p < 0,05$); ¹ — достоверность отличия от величины в 1-й группе ($p < 0,05$); ² — достоверность отличия от величины во 2-й группе ($p < 0,05$); ³ — достоверность отличия от величины в 3-й группе ($p < 0,05$).

между уровнем гиперферментемии (амилаза, липаза) и экспрессией IL-1 β и IL-1Ra нами не отмечено.

Экспрессия IL-8 была максимальной в 1-й группе и уменьшалась по мере усугубления внешнесекреторной недостаточности. Отмечено достоверное повышение уровня сывороточных концентраций IL-8 во всех группах относительно контрольной группы ($p < 0,05$) — в 11,7; 9,9 и 8,5 раза соответственно. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем фекальной эластазы и сывороточной концентрацией IL-8 в периоде обострения ХП ($r = 0,71$; $p < 0,05$). При анализе содержания TNF- α отмечены

аналогичные изменения. Превышение уровня экспрессии в контрольной группе произошло в 8,8; 8,2 и 7,4 раза соответственно. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем фекальной эластазы и экспрессией TNF-а в периоде обострения ХП ($r = 0,62$; $p < 0,05$).

Уровень экспрессии IL-10 был достоверно выше контрольных показателей во всех группах ($p < 0,05$) — в 6,0; 5,5 и 5,0 раза соответственно. Имеющийся дисбаланс в пользу провоспалительного звена цитокиновой сети, особенно в 1-й группе, и определил выраженность воспалительных изменений в период клинической манифестации обострения ХП. Средние значения TGF- β в группах достоверно превышали контрольные значения в 3,2; 5,4 и 8,4 раза, соответственно ($p < 0,05$), при наибольших отличиях показателей в группах. Максимальные значения показателя отмечены в 3-й группе, с достоверным превышением уровня экспрессии TGF- β в 1-й и 2-й группах. Выявлена обратная корреляционная связь между уровнем фекальной эластазы и экспрессией TGF- β в периоде обострения ХП ($r = -0,41$; $r = -0,66$; и $r = -0,81$ в группах соответственно; $p < 0,05$).

На фоне комплексной терапии обострения ХП уровень IL-1 β во всех группах претерпевал тенденцию к снижению (табл. 5.23.).

К 7-м суткам от начала лечения средние значения IL-1 β во всех группах достоверно снизились по сравнению с исходными величинами ($p < 0,05$) с сохранением наметившейся динамики до окончания стационарного периода лечения, однако даже к 3-й неделе лечения экспрессия IL-1 β значительно превышала уровень контрольного показателя в 4,5; 5,0 и 5,4 раза соответственно. Экспрессия IL-1Ra на фоне лечения претерпевала тенденцию к снижению, однако к моменту его окончания продолжала достоверно превышать контрольные величины в 4,0; 4,8 и 5,0 раза соответственно ($p < 0,05$). Достоверное снижение экспрессии IL-1Ra по сравнению с исходными значениями до лечения отмечено во 2-й и 3-й группах уже к 7-м суткам ($p < 0,05$), в то время как в 1-й группе уровень IL-1Ra достоверно снизился только к 14-м суткам ($p < 0,05$). К моменту окончания стационарного лечения экспрессия IL-1Ra во 2-й группе достоверно превышала уровни в 1-й и 3-й группах ($p < 0,05$).

Учитывая исходный значительный дисбаланс IL-1 и IL-1Ra, на фоне лечения мы отметили постепенное уменьшение его выраженности, что сопровождалось позитивной клинической симптоматикой и улучшением биохимических лабораторных тестов. К моменту окончания стационарного этапа терапии уровень дисбаланса стал минимальным относительно исходных уровней, что соответствовало наступлению клинко-инструментальной ремиссии у большинства больных. Сохраняющееся значительное превышение средних значений IL-1 и IL-1Ra во всех анализируемых группах по сравнению с контрольной, свидетельствовало, по всей видимости, о продолжающемся воспалительном процессе в ПЖ.

Уровень экспрессии IL-8 в 1-й группе к моменту окончания стационарного лечения уменьшился почти в 3 раза, в то время как во 2-й и, особенно, в 3-й группе отмечена менее интенсивная динамика показателя. Т. о., для больных с сохранной внешнесекреторной функцией характерен высокий уровень экспрессии IL-8 в период манифестации обострения ХП, в то время как к моменту достижения клинко-лабораторной ремиссии наибольшая экспрессия была характерна для больных с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. В целом, за 3 нед стационарного лечения средние значения IL-8 уменьшились в 2,8; 1,9 и 1,4 раза соответственно. Таким образом, нарушилась исходная взаимосвязь уровня эластазы кала с сывороточными концентрациями IL-8 — к моменту окончания стационарного

Таблица 5.23

Сывороточные концентрации цитокинов в группах больных хроническим панкреатитом на фоне лечения

Цито- кины	Су- тки тера- пии	Содержание цитокинов в группах (пг/мл)			
		1-я группа	2-я группа	3-я группа	Контроль- ная группа
IL-1	0	187,4 ± 9,6* ²	274,1 ± 12,9* ^{1,3}	219,5 ± 10,8* ²	22,7 ± 1,9
	1	179,6 ± 10,1* ²	226,5 ± 10,3* ^{**1}	201,4 ± 9,9*	
	7	156,1 ± 6,9* ^{**}	170,1 ± 8,4* ^{**}	171,5 ± 8,0* ^{**}	
	14	130,7 ± 5,5* ^{**}	144,9 ± 6,3* ^{**}	149,3 ± 7,7* ^{**}	
	21	102,1 ± 3,1* ^{**2,3}	114,3 ± 1,3* ^{**1,3}	122,9 ± 2,5* ^{**1,2}	
IL-1Ra	0	89,2 ± 4,1* ^{2,3}	117,3 ± 8,7* ¹	143,2 ± 11,5* ¹	15,1 ± 1,4
	1	96,9 ± 4,7* ³	114,1 ± 7,1*	140,5 ± 9,2* ^{**1}	
	7	80,1 ± 3,0*	86,5 ± 2,2* ^{**}	90,5 ± 5,4* ^{**}	
	14	69,5 ± 1,3* ^{**}	80,2 ± 0,96* ^{**}	77,8 ± 2,0* ^{**}	
	21	60,2 ± 1,1* ^{**2,3}	78,5 ± 0,57* ^{**1,3}	74,9 ± 0,81* ^{**1,2}	
IL-8	0	224,1 ± 10,3* ^{2,3}	189,8 ± 6,6* ^{1,3}	161,5 ± 7,1* ^{1,2}	19,1 ± 1,1
	1	186,1 ± 8,1* ^{**3}	180,1 ± 5,9*	162,7 ± 6,9* ¹	
	7	145,2 ± 6,8* ^{**}	154,1 ± 5,2* ^{**}	152,1 ± 6,5*	
	14	116,9 ± 6,0* ^{**3}	129,7 ± 4,4* ^{**3}	147,6 ± 4,2* ^{1,2}	
	21	79,6 ± 3,5* ^{**2,3}	100,5 ± 3,9* ^{**1,3}	119,3 ± 3,6* ^{**1,2}	
IL-10	0	111,8 ± 5,7*	102,3 ± 3,7*	94,2 ± 6,6*	18,6 ± 0,8
	1	117,2 ± 6,3*	106,5 ± 4,0*	99,6 ± 6,8*	
	7	78,8 ± 5,1* ^{**}	79,1 ± 4,1* ^{**}	84,5 ± 5,2*	
	14	52,6 ± 3,4* ^{**2,3}	66,9 ± 3,0* ^{**1}	77,1 ± 4,6* ¹	
	21	40,2 ± 1,5* ^{**2,3}	49,7 ± 1,3* ^{**1,3}	56,1 ± 2,1* ^{**1,2}	
TNF-α	0	236,5 ± 7,2* ³	219,1 ± 9,9*	199,3 ± 10,4* ¹	26,8 ± 1,4
	1	204,1 ± 6,8* ^{**}	213,1 ± 8,0*	201,1 ± 7,2*	
	7	159,2 ± 5,5* ^{**2,3}	196,3 ± 6,5*	184,4 ± 6,3* ¹	
	14	109,4 ± 3,3* ^{**2,3}	170,2 ± 5,9* ^{**1}	165,5 ± 6,1* ^{**1}	
	21	100,2 ± 2,6* ^{**2,3}	139,4 ± 4,8* ^{**1}	147,9 ± 4,2* ^{**1}	
TGF-β	0	120,8 ± 6,0* ^{2,3}	205,7 ± 7,3* ^{1,3}	318,2 ± 20,3* ^{1,2}	37,9 ± 2,2
	1	129,1 ± 5,8* ^{2,3}	209,1 ± 6,9* ^{1,3}	300,2 ± 17,1* ^{1,2}	
	7	137,2 ± 6,6* ^{**2,3}	200,5 ± 4,3* ^{1,3}	277,4 ± 13,3* ^{1,2}	
	14	144,3 ± 6,3* ^{**2,3}	227,8 ± 5,5* ^{**1}	234,5 ± 10,1* ^{**1}	
	21	198,8 ± 5,6* ^{**2,3}	240,1 ± 5,9* ^{**1}	235,6 ± 6,0* ^{**1}	

Примечание. * Достоверность отличия от величины в контрольной группе ($p < 0,05$); ¹— достоверность отличия от величины в 1-й группе ($p < 0,05$); ²— достоверность отличия от величины во 2-й группе ($p < 0,05$); ³— достоверность отличия от величины в 3-й группе ($p < 0,05$); **— достоверность отличия от величины до лечения ($p < 0,05$).

периода наблюдения отмечена обратная корреляционная связь между уровнем фекальной эластазы и сывороточной концентрацией IL-8 ($r = -0,57$).

Динамика сывороточных концентраций TNF-α была аналогичной изменениям IL-8. Конечное превышение уровня контрольных значений TNF-α в выделенных группах составило 3,7; 5,2 и 5,5 раз соответственно. К моменту окончания стационарного лечения отмечено изменение исходной прямой корреляционной взаимосвязи между уровнем фекальной эластазы и сывороточными концентрациями TNF-α на отрицательную зависимость ($r = -0,66$). Уровень экспрессии IL-10 в первые сутки терапии несколько увеличился во всех группах, однако данная динамика достоверной не оказалась. На 7-е сутки лечения отмечено достоверное по сравнению с исходными величинами снижение экспрессии IL-10 только в 1-й и 2-й группах

($p < 0,05$). Аналогичная динамика прослеживалась к 14-м суткам лечения, и только к окончанию 3-й недели терапии уровень экспрессии IL-10 в 3-й группе достоверно снизился по сравнению с исходным ($p < 0,05$). Превышение контрольных значений IL-10 к концу стационарного лечения отмечено в 2,2; 2,7 и 3,0 раза соответственно.

Таким образом, и по достижении клинико-лабораторной ремиссии у подавляющего большинства больных сохранялась относительно более выраженная экспрессия провоспалительных цитокинов, чем экспрессия «главных» противовоспалительных IL-10 и IL-1Ra. Имеющаяся высокая экспрессия цитокинов про- и противовоспалительного действия свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе и напряженности иммунологических реакций, а сохраняющийся дисбаланс в пользу провоспалительного звена цитокиновой сети, особенно в 3-й группе, выявляет возможность скорого рецидива. Более выраженная экспрессия цитокинов в 3-й группе к моменту окончания стационарного периода наблюдения за больными ХП может говорить о большей напряженности иммунологических реакций и продолжающейся активности процесса в зоне хронического воспаления.

На фоне проводимой терапии отмечена разнонаправленная динамика экспрессии TGF- β в группах — отмечено снижение экспрессии в 3-й группе, ставшее достоверным к 14-м суткам лечения ($p < 0,05$); и повышение ее в 1-й и 2-й группах. К моменту окончания стационарного лечения отмечено сближение уровней экспрессии TGF- β во 2-й и 3-й группах начиная с 14-х суток наблюдения. Таким образом, отмеченная нами исходная взаимосвязь фекальной эластазы и TGF- β на фоне лечения сохранилась, выраженность корреляционной зависимости значительно уменьшилась и сохранилась только во 2-й и 3-й группах ($r = -0,61$ и $r = -0,74$ соответственно; $p < 0,05$).

В целом, анализируя динамику экспрессии цитокинов на фоне лечения, несмотря на достоверную тенденцию к снижению практически всех цитокинов в группах (исключение составила динамика TGF- β в 1-й и 2-й группах), ни в одном из случаев мы не выявили сближения сывороточных концентраций цитокинов с уровнем показателей в контрольной группе. Средние значения всех без исключения цитокинов в группах к моменту окончания стационарного периода наблюдения в 2 раза и более превышали контрольные показатели. Наиболее высокая конечная экспрессия цитокинов отмечена во 2-й и, особенно, в 3-й группах. Выраженность исходного дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами значительно уменьшилась, а в ряде случаев по существу отсутствовала.

В соответствии с дизайном исследования, на фоне монотерапии Креоном в течение 6 мес после достижения клинико-инструментальной ремиссии была проанализирована динамика цитокинов. В целом, реакция про- и противовоспалительных звеньев цитокиновой сети на проводимую терапию Креоном оказалась однонаправленной во всех группах, характеризовалась снижением сывороточных концентраций цитокинов, и, таким образом, уменьшением воспаления в ПЖ. Выраженность исходного дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами имела тенденцию к уменьшению, а в ряде случаев практически нивелировалась.

В группах больных с различной степенью внешнесекреторной недостаточности ПЖ, не получавших адекватной заместительной полиферментной терапии, ни в одном из случаев не отмечено сближения сывороточных концентраций указанных цитокинов с уровнем показателей в контрольной группе. В этих группах средние значения всех без исключения цитокинов к моменту окончания исследования значительно превышали контрольные

показатели. Имеющаяся высокая экспрессия цитокинов про- и противовоспалительного действия свидетельствует о продолжающемся воспалительном процессе и напряженности иммунологических реакций в зоне хронического воспаления. Помимо высокого уровня экспрессии цитокинов, в этих группах отмечен значительный дисбаланс в «цитокиновой сети» с преобладанием экспрессии провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, потенцировавший каскад воспалительных реакций с появлением клинико-лабораторных маркеров воспаления ПЖ. Данный факт имеет принципиальное значение с позиции диагностики и оценки тяжести течения заболевания, а также лечения больных в межрецидивный период и профилактики последующего обострения процесса [66].

Проведенный анализ экспрессии цитокинов показал, что даже в периоде клинико-инструментальной ремиссии заболевания отмечаются существенные сдвиги в «цитокиновой сети» и дисбаланс ее про- и противовоспалительных звеньев. Полученные нами данные свидетельствуют о возможности прогнозирования рецидива заболевания и утяжеления его течения по уровню экспрессии цитокинов и степени их дисбаланса. Даже в случае развития феномена «уклонения ферментов» по уровню экспрессии провоспалительных цитокинов и степени дисбаланса с провоспалительным звеном можно предполагать ухудшение течения заболевания и высокую вероятность рецидива. Результаты исследования доказывают, что определение цитокинов у больных ХП является более чувствительным, чем традиционные методики лабораторного мониторинга.

5.3.5.5. Клинический анализ крови

При обострении ХП в общем анализе крови может определяться лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, нейтрофилез, синдром повышения СОЭ. На фоне лечения отмечается быстрая отчетливая редукция лейкоцитоза, несколько позднее нормализуются значения СОЭ, что является одним из благоприятных клинических признаков (за исключением развития массивного панкреонекроза). Длительно сохраняющийся лейкоцитоз со сдвигом влево и повышенные цифры СОЭ могут служить одним из неспецифических маркеров развития осложнений, в том числе и гнойных, что определяет необходимость мониторинга за состоянием картины клинического анализа крови.

У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью достаточно редко определяется лейкоцитоз, даже в период усиления болевого абдоминального синдрома. Более того, характерна умеренная лейкопения, свидетельствующая о наличии трофологической недостаточности. В этом случае могут наблюдаться длительно сохраняющиеся показатели повышенной СОЭ, что наиболее часто обусловлено диспротеинемией. При дегидратации могут отмечаться повышенные цифры гематокрита. У больных с тяжелыми формами синдрома мальабсорбции могут наблюдаться признаки железодефицитной, В₆-, В₁₂- и фолиевоедефицитной, а чаще — смешанной анемии.

5.3.5.6. Биохимический анализ крови

Может наблюдаться сниженный уровень общего белка крови, альбумина, транстиретина, трансферрина, ферритина и других белков, характеризующих висцеральный пул белков и степень трофологической недостаточно-

сти. Регистрируется диспротеинемия, характеризующаяся снижением альбумин-глобулинового коэффициента, относительным увеличением α_1 - и α_2 -глобулинов.

Нередко регистрируются повышенные показатели трансаминаз крови, гаммаглутамилтрансферазы, лактатдегидрогеназы. Повышение билирубина, преимущественно прямого, холестерина и щелочной фосфатазы характерно для развившегося синдрома холестаза, который, как мы сообщали ранее, может быть обусловлен блоком холедоха, развитием реактивного гепатита. Следует помнить, что у больных алкогольным ХП повышение в крови печеночных проб может быть обусловлено самостоятельной патологией печени (токсический гепатит, цирроз печени). Существуют единичные работы, в которых оцениваются отдельные биохимические тесты в качестве маркеров ОП или атаки ХП. Так, по данным В. J. Ammori и соавт., в первые сутки от начала атаки панкреатита по данным биохимического анализа (авторы определяли активность АЛТ) можно с уверенностью предсказать наличие холедохолитаза в качестве причины заболевания [93].

Нередко наблюдается гипокальциемия, степень которой может служить одним из критериев тяжести заболевания. Гиперкальциемия позволяет думать о наличии гиперпаратиреоза как причинного фактора ХП.

В задачи биохимического исследования крови входит и диагностика феномена «уклонения» ферментов в кровь, о чем мы подробно писали ранее.

5.3.5.7. Исследования иммунного статуса

Мы уже отмечали в 3 главе патогенетическую значимость нарушений иммунитета при панкреатите, однако определение иммунного статуса до сих пор не является обязательным при обследовании больных ХП, являясь прерогативой научных работ.

Нельзя не привести результаты исследований Д. И. Трухана, занимающегося в течение многих лет нарушениями гуморального и клеточного иммунитета и особенностями распределения антигенов системы HLA у больных ХП, анализ которых позволил предложить деление панкреатита на 2 варианта течения — иммунологически зависимого и иммунологически независимого. Данные варианты, по мнению автора, характеризуются значимыми клиническими, лабораторными, иммунологическими и иммуногенетическими различиями [75].

По данным Д. И. Трухана [75], иммунологически независимый вариант ХП проявляется:

- 1) менее тяжелым течением, редкими обострениями;
- 2) менее выраженными биохимическими сдвигами и низким содержанием сывороточных иммуноглобулинов (прежде всего IgM) и циркулирующих иммунных комплексов;
- 3) более частым сочетанием с хроническим некалькулезным холециститом;
- 4) низким уровнем TNF- α и более высоким содержанием компонентов комплемента C₃ и C₅.

Конечно, выделение иммунологически зависимого варианта имеет как теоретическое, так и практическое значение, так как позволяет наиболее точно прогнозировать особенности клинического течения ХП и дифференцированного подхода к лечению, однако, на наш взгляд, обследованное автором число больных ХП (115) все же недостаточно для формирования окончательных выводов.

Существует мнение, что при исследовании клеточного звена иммунитета, недостаточная его активность служит причиной хронизации воспаления с преобладанием процессов пролиферации [57].

5.4. Критерии диагностики и диагностические алгоритмы

Для интерпретации данных, полученных при инструментальном и лабораторном обследовании, Международная группа экспертов в 1996 г. в Цюрихе предложила критерии диагностики [91], разработанные преимущественно для алкогольного ХП, но применимые и для других этиологических форм панкреатита.

Цюрихские диагностические критерии [91]:

А) Определенный алкогольный ХП

В дополнение к общему и алкогольному анамнезу (> 80 г/день), диагностическими являются один или более нижеследующих критериев:

- кальцификация ПЖ;
- умеренные и выраженные изменения протоков ПЖ (кембриджские критерии);
- наличие экзокринной недостаточности, определяемое как присутствие стеатореи (> 7 г жира в кале/сут), прекращающейся, либо заметно уменьшающейся при приеме полиферментных препаратов;
- типичная гистологическая картина в ПЖ (при исследовании после операционного материала).

В) Вероятный алкогольный ХП

В дополнение к общему и алкогольному анамнезу (> 80 г/день), диагноз ХП вероятен при наличии одного или более диагностических критериев:

- умеренные протоковые изменения (кембриджские критерии);
- рекуррентные или постоянные псевдокисты?;
- патологический секретинный тест;
- эндокринная недостаточность (в рамках нарушения толерантности к углеводам).

Рабочая группа экспертов Японского общества панкреатологов предложила следующие критерии диагностики ХП.

Диагностические критерии ХП (Japan Pancreas Society) [227].

Определенный ХП. При клиническом подозрении на ХП (хронические рецидивирующие абдоминальные боли и признаки экзокринной и эндокринной недостаточности) диагноз ХП может быть установлен при обнаружении одного или более следующих признаков:

1. По данным УЗИ и КТ — интрапанкреатический калькулез.
2. По данным ЭРХПГ:
 - а) участки расширения мелких панкреатических протоков по всей паренхиме ПЖ *или*
 - б) неравномерное расширение ГПП и проксимальных протоков с полным или неполным нарушением оттока (конкременты, белковые пробки).
3. По данным секретинного теста: патологически низкая концентрация бикарбонатов в сочетании со снижением продукции ферментов или уменьшением объема секреции.
4. Гистологическая картина: нерегулярный фиброз с разрушением и потерей экзокринной паренхимы в участках ткани, полученных при биопсии, анализе послеоперационного материала или при аутопсии; фиброз с нерегулярным и неоднородным распределением в интерлобулярных зонах; одичавшие очаги интралобулярного фиброза неспецифичны для ХП.

5. Дополнительные критерии: белковые пробки, панкреатические камни, расширение протоков, гиперплазия и метаплазия протокового эпителия и формирование кист.

Вероятный ХП

1. По данным УЗИ: усиленный рисунок ПЖ, грубое несимметричное расширение панкреатических протоков или деформация ПЖ с нечетким контуром;

по данным КТ: деформация ПЖ с нечеткими контурами.

2. По данным ЭРХПГ: единичные неправильной формы участки дилатации ГПП; внутрипротоковые неконтрастирующиеся дефекты, похожие на неотвердевшие панкреатические камни или белковые пробки.

3. По данным секретинного теста:

а) патологическое снижение концентрации бикарбонатов *или*

б) уменьшение продукции ферментов в сочетании с уменьшенным объемом секреции.

4. По данным беззондовых тестов: одновременные изменения РАВА-теста и теста на фекальный химотрипсин, наблюдаемые в течение нескольких месяцев.

5. Гистологическая картина: интралобулярный фиброз в сочетании с одним из следующих признаков:

— потеря экзокринной паренхимы;

— изолированные островки Лангерганса;

— псевдокисты.

Как следует из представленных критериев, японские авторы, в отличие от большинства европейских, рассматривают нарушение экзокринной функции ПЖ в качестве диагностического критерия ХП.

Принимая во внимание мнение большинства экспертов о диагностической значимости морфологических и функциональных методов исследования при диагностике ХП, Европейская многоцентровая группа по изучению ПЖ предлагает следующий диагностический алгоритм (рис. 5.21).

Предварительный диагноз ХП можно поставить на этапе опроса больного. В клинической практике диагноз базируется на комбинации тестов. С учетом широкой распространенности и доступности УЗИ рекомендовано как первая ступень диагностики и планирования адекватных диагностических процедур.

При эластозном тесте в дополнение к УЗИ можно выявить нарушения экзокринной панкреатической функции. У многих пациентов прямую оценку панкреатической функции длительное время осуществлять невозможно, поэтому прямые тесты имеют в основном научное значение. Дальнейшее исследование можно не проводить, если получены клинические ультразвуковые признаки ХП у больного с четкой клинической картиной заболевания.

Если при диагностике возникают сомнения или если требуется получить детализированное представление, могут быть использованы ЭРХПГ, КТ и МРТ. Эти исследования занимают вторую ступень диагностического алгоритма. На ЭРХПГ можно получить детальную информацию о протоковой системе. КТ дает информацию о жидкостных образованиях (кисты, внепанкреатические аномалии). МРТ чувствительна для выявления ранних фибротических изменений, предшествующих кальцификатам и грубым морфологическим изменениям.

Все технические исследования необходимы для проведения дифференциального диагноза ХП и рака ПЖ. Эндо-УЗИ и ЭРХПГ, КТ и МРТ до-

полняют друг друга. Комбинация эндо-УЗИ, КТ и ЭРХПГ повышает чувствительность диагностики до 95—97 %, специфичность — до 100 % [178, 431].

При подозрении на рак ПЖ, туберкулез, гидатидный эхинококкоз, аутоиммунный панкреатит необходимо как можно более раннее проведение прицельной биопсии с последующим гистологическим/цитологическим исследованием. С учетом существенного числа осложнений при ЭРХПГ и высокой стоимости исследования [149], предлагается проводить эндоскопическую ультразвуковую, позволяющую, кстати, выполнить биопсию ПЖ.

В заключение следует отметить, что в диагностике болезней ПЖ ведущая роль всегда принадлежит клиницисту. Лишь руководствуясь своими знаниями, он способен дать ответ на вопросы: "какие из существующих методов и в какой последовательности применить у конкретного больного, чтобы быстро, точно и с минимальными затратами установить правильный диагноз. Хорошо известные клиницистам технические и диагностические ограничения каждого из существующих исследований заставляют искать новые, более совершенные методы изучения этого сложного для диагностического поиска органа."



Рис. 5.21. Диагностический алгоритм при хроническом панкреатите. Рекомендации Европейской многоцентровой группы по изучению хронического панкреатита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелюшкина В. А., Аруказву Х. Э., Творогова М. Г. и др. Определение активности (-амилазы с новым хромогенным субстратом // Лабораторное дело. — 1991. — № 8, — С. 19-24.
2. Амосова Е. Н., Сидорова Л. Л., Купля Ю. И., Лемзякова Т. Г. Комплементсвязываю-

- щие антитела к альфа-амилазе в диагностике хронического панкреатита // Врач, дело. — 1995. — № 5-6. — С. 91-93.
3. Банифатов П. В. Ультразвуковая диагностика хронических панкреатитов // Consilium medicum. — 2002. — № 1. — С. 26—29.
 4. Бахман А. Л. Искусственное питание: Пер. с англ. — СПб.: Невский диалект, 2001. — СП—26, 70—83.
 5. Битти А. Д. Диагностические тесты в гастроэнтерологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1995. — 224 с.
 6. Богер М. М. Методы исследования поджелудочной железы. — Новосибирск: Наука, 1982. — 240 с.
 7. Буклис Э. Р. Коррекция трофологического статуса у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 53—57.
 8. Булгакова В. А. Саливадиагностика уровня эндогенных и экзогенных компонентов крови: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 1999. — 17 с.
 9. Васильев Ю. В. Эндоскопическая панкреатохолангиография в диагностике поражения поджелудочной железы, вне- и внутрипеченочных желчных протоков // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 3. — С. 18—23.
 10. Веприцкая Э. А. Гидролитические ферменты компонентов крови и возможная роль пищеварительных желез в их происхождении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Краснодар, 1976. — 18 с.
 11. Веремеенко К. И., Досенко В. Е., Кизим А. И., Терзов А. И. О механизмах лечебного действия системной энзимотерапии // Врач, дело. — 2000. — № 2. — С. 3—11.
 12. Вилкинсон Д. Принципы и методы диагностической энзимологии: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1981. — 624 с.
 13. Виноградов В. В., Арипов У. А., Гришкевич А. В., Данилов М. В. Хирургия панкреатита. — Ташкент: Медицина, 1974. — 226 с.
 14. Винокурова Л. В., Астафьева О. В., Банифатов П. В. Роль фосфолипазы A_2 в патогенезе острого и хронического панкреатитов, ее значение в диагностике этих заболеваний // Рос. гастроэнтерол. журн. — 2001. — № 2. — С. 72—77.
 15. Газизова А. Р. Хронический панкреатит (Клинико-биохимическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Уфа, 2001. — 22 с.
 16. Геллер Л. И. Классификация диагностических исследований при заболеваниях поджелудочной железы // Клини. мед. — 1982. — № 4. — С. 106—110.
 17. Геллер Л. И. Значение активности трипсина, амилазы и липазы в сыворотке крови для дифференциальной диагностики хронического панкреатита и других заболеваний органов брюшной полости // Врач, дело. — 1990. — № 3. — С. 86—88.
 18. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. — СПб.: Сотис, 1997.
 19. Губергриц Н. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
 20. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения. — Киев: Б.и., 2000. — 321 с.
 21. Джанашия Е. А. частота повышения уровня СА 19—9 в сыворотке крови при различных заболеваниях // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5 (Прил. № 17). — С. 70.
 22. Дзюба К. В., Ардашев В. Н., Миронычев Г. Н. и др. Объективные трудности диагностики обострения хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2002. — № 5 (Прил. № 17). — С. 71.
 23. Елецкий Ю. К., Яглов В. В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. — М.: Наука, 1978. — 165 с.
 24. Закржевский Е. Б. Функциональная диагностика заболеваний поджелудочной железы. — Л.: Медгиз, 1961. — 167 с.
 25. Захаров С. И., Данилов М. В. Калькулезный панкреатит // Вести, хир. — 1978. — № 2. — С. 36-41.
 26. Зуфаров К. А. Особенности секреторного цикла ацинарных клеток при экспериментальных и патологических условиях. — В кн. Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез и ее регуляция. — Ташкент: Медицина, 1974. — С. 100-102.
 27. Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов Г. Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Клини. мед. — 1990. — № 10. — С. 96—99.
 28. Ивашкин В. Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1993. — № 1. — С. 6—12.
 29. Ивашкин В. Т., Охлобыстин А. В., Баярмаа И. Использование метода определения

- панкреатической эластазы в кале в диагностике хронического панкреатита // Клин, перспективы гастроэнтерол., гепатол.— 2002.— № 2.— С.8—14.
30. Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А., Вахрушева О. П. Место ультразвукового исследования в диагностике хронического панкреатита (для практического врача) // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.— 2003.— Т.11 — С. 317-329.
 31. Калинин А. В. Рак поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 1.— С.78—83.
 32. Кармазановский Г. Г. Возможности и перспективы использования компьютерной томографии в диагностике острого панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 3.— С.15-18.
 33. Ковалев А. Н., Ратников В. А. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография в диагностике заболеваний поджелудочной железы // Эксп. клин, гастроэнтерол.— 2004.— № 1.— С.112.
 34. Кокуева О. В., Усова О. А., Новоселя Н. В. Диагностика заболеваний поджелудочной железы: прошлое, настоящее и будущее // Клин, мед.— 2001.— № 5.— С.56—58.
 35. Комаров Ф. И. и др. Биохимические исследования в клинике.— Элиста: АПП «Джангар», 1998.— 250 с.
 36. Коротко Г. Ф. Ферменты пищеварительных желез в крови (очерки о ферментном гомеостазе).— Ташкент: Медицина, 1983,— 212 с.
 37. Коротко Г. Ф., Курзанов А. П., Лемешкина Г. С. и др. О возможности кишечной реабсорбции панкреатических гидролаз.— В кн.: Мембранное пищеварение и всасывание.— Рига: Зинатне, 1986.— С. 61—63.
 38. Коротко Г. Ф. О механизмах всасывания пищевых белков (обзор) // Мед. журн. Узб. ССР.— 1987.— № 34,— С. 30-35.
 39. Коротко Г. Ф. К теории А. М. Уголева об экскреторном происхождении секреторных процессов // Журн. эволюц. биохим. и физиол.— 1994.— № 4.— С.89—97.
 40. Коротко Г. Ф. Секрция поджелудочной железы.— М.: Триада-Х, 2002.— 223 с.
 41. Костюченко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология: справочник для врачей, издание 2-е, исправленное и дополненное.— СПб.: Изд-во «Деан», 2000.— 480 с.
 42. Кузин М. И., Данилов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит.— М.: Медицина, 1985.— 368 с.
 43. Кучерявый Ю. А. Значение цитокиновой сети в развитии типовых патологических процессов и нарушения обмена цитокинов при заболеваниях поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.— 2003.— Т.11 — С. 398-414.
 44. Кучерявый Ю. А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 2.— С.78-83.
 45. Лемешко З. А. Ультразвуковая диагностика в гастроэнтерологии: возможности совершенствования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 1.— С.36-42.
 46. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит // Нов. мед. журн.— 1997.— № 2.— С.7—11.
 47. Маев И. В., Петухов А. Б., Казюлин А. Н. и др. Клиническая оценка нутритивного статуса: Учебно-методическое пособие.— М.: ВУНМЦ, 1998.— 45 с.
 48. Маев И. В., Петухов А. Б., Мартинчик А. Н. и др. Методика оценки пищевого статуса больных с белково-энергетической недостаточностью: Учебно-методическое пособие.— М.: ВУНМЦ, 1999.— 31 с.
 49. Маев И. В., Казюлин А. И., Дичева Д. Т., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит: Учебное пособие.— М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.— 80 с.
 50. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Синдром внешнесекреторной панкреатической недостаточности // Врачебная газета.— 2003.— № 11.— С.19—21.
 51. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Казюлин А. П., Пирогова А. И. Интерлейкины в патогенезе острого и хронического воспаления поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.— 2003.— Т.9.— С. 168—183.
 52. МакНелли П. Р. Секреты гастроэнтерологии: Пер. с англ.— СПб.: Невский диалект, 1999.— С.372-395, 604-622.
 53. Макашов В. А., Чернышев А. А., Тарасов К. М. Дуоденальное исследование.— М.: Мед. газета, 1998.— 192 с.
 54. Мараховский Ю. Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе

- незе. Современная классификация. Успехи в диагностике и лечении // РМЖ.— 1996.— № 3.— С. 156-160.
55. Мартинчик А. П., Маев И. В., Петухов А. Б. Питание человека (основы нутрициологии) / Под ред. проф. А. Н. Мартинчика.— М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002.— 576 с.
 56. Махов В. М. Алкогольный панкреатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1997.— № 3.— С. 41—45.
 57. Минушкин О. Л. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum.— 2002.— № 1.— С. 23—26.
 58. Минько Б. А., Пручанский В. С., Корытова Л. И. Комплексная лучевая диагностика заболеваний поджелудочной железы.— СПб.: Гиппократ, 2001.— 135 с.
 59. Надинская М. Ю. Методы исследования функций поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 3.— С. 24—29.
 60. Нестеренко Ю. А., Глабай В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит: Монография.— М.: Издатель Мокеев, 2000.— 182 с.
 61. Оноприев В. И., Кокуева О. В., Оноприев А. В. и др. Оценка клинико-морфологического состояния поджелудочной железы при хроническом панкреатите // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 5 (Прил. № 17).— С. 74.
 62. Панфилов С. А., Панфилова Е. В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии.— М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.— 215 с.
 63. Панцырев Ю. М., Орлов С. Ю., Федоров Е. Д., Душкина В. А. Эндоскопическая ультрасонография в диагностике болезней поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 3.— С. 6—14.
 64. Ленин В. А., Писаревский Г. Н. Проблемы диагностики острого панкреатита // Хирургия.— 1993.— № 12.— С. 62-68.
 65. Пермяков Н. К., Подольский А. Е., Титова Г. П. Ультразвуковой анализ секреторного цикла поджелудочной железы.— М.: Медицина, 1973.— 238 с.
 66. Лирогова А. И. Обмен цитокинов у больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2003.— 25 с.
 67. Портной Л. М., Денисова Л. Б., Уткина Е. В. и др. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография: ее место в диагностике болезней гепатопанкреатодуоденальной области // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 5.— С. 41—50.
 68. Пулатов А. С. Секреция и рекреция ферментов тонкой кишки и роль в ее деятельности инкретируемой амилазы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.— Казань, 1978.— 26 с.
 69. Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю. Диагностика и оценка эффективности применения креона при обострении хронического панкреатита с помощью D-эластазы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 3.— С. 92—94.
 70. Скуя Л. А. Заболевания поджелудочной железы.— М.: Медицина, 1986.— 240 с.
 71. Смагин В. Г., Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А. Диагностика и дифференцированный этапное лечение больных хроническим панкреатитом: Методические рекомендации.— М., 1987.— 30 с.
 72. Тарасенко В. С., Кубышкин И. А., Смолягин А. И. и др. Характеристики иммунологических нарушений у пациентов с острым деструктивным панкреатитом // Хирургия.— 2001.— № 4.— С. 31—34.
 73. Творогова М. Г., Титов В. Н. Биохимические исследования в диагностике острого панкреатита // Тер. арх.— 1991.— № 2.— С. 144—147.
 74. Тодуа Ф. П., Федоров В. Д., Кузин М. И. Компьютерная томография органов брюшной полости. Атлас.— М.: Медицина, 1991.— 445 с.
 75. Трухан Д. И. Клинико-иммунологические варианты течения хронического панкреатита // Тер. арх.— 2001.— № 2.— С. 20—24.
 76. Уголев А. М. Пищеварение и его приспособительная эволюция.— М.: Высшая школа, 1961.— 306 с.
 77. Хазанов А. И. Хронический панкреатит. Новое в этиологии патогенезе, диагностике. Современная классификация. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1997.— № 1.— С. 56-62.
 78. Хазанов А. И., Васильев А. П., Спесивцев В. И. и др. Хронический панкреатит, его течение и исходы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1999.— № 4.— С. 24—30.
 79. Хендерсон Д. М. Патопатология органов пищеварения: Пер. с англ.— М.— СПб.: Бинум-Невский Диалект, 1997.— С. 197—224.

80. Хидоятов Б. А., Гонтмахер В. М., Альфвтаев А. С. К вопросу о механизме выделения ферментов поджелудочной железы при перевязке ее выводных протоков.— В кн. Ферментовыделительная деятельность пищеварительных желез и ее регуляция. Ташкент: Медицина, 1974.—С. 300—301.
81. Храпач В. В., Валецкий В. Л., Балабан О. В. Информативность методов ранней лабораторной диагностики острого панкреатита // Клиническая хирургия.— 1992.— № 4.— С. 11—13.
82. Шелагуров А. А. Болезни поджелудочной железы.— М.: Медицина, 1970.— 292 с.
83. Яковенко А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клиническая медицина.— 2001.— № 9.— С. 15-20.
84. Adrian T. E., Bloom S. R., Briant M. G. et al. Distribution and release of human pancreatic polypeptide // Gut.— 1976.— Vol.17.— P.940-944.
85. Adrian T. E., Besterman H. S., Mallison C N. et al. Impaired pancreatic polypeptide release in chronic pancreatitis with steatorrhoea // Gut.— 1979.— Vol.20.— P.98—101.
86. Abans J. D. M., Ekins R. P., Maritz G., Turner R. C A sensitive precise radioimmunoassay of serum insulin relying on charcoal separation of bound and free hormone moieties // Acta. Endocrinol.— 1972,—Vol.70.—P.487-509.
87. Allen R. H., Seetharam B., Podell E., Alpers D. H. Effect of proteolytic enzymes on the binding of cobalamin to R protein and intrinsic factor // J. Clin. Invest.— 1980.— Vol.61.— P.47—54.
88. Ammann R. W., Tagwecher E., Kashiwagi H. et al. Diagnostic value of fecal chymotrypsin and trypsin assessment for detection of pancreatic disease // Am. J. Dig. Dis.— 1968.— Vol.13.—P.123-146.
89. Ammann R. W., Akovbiantz A., Largiader F., Schmid M. Diagnostics value of the faecal chymotrypsin and trypsin insufficiency, particularly chronic pancreatitis // Digestion.— 1981.—Vol.21.— P.281—289.
90. Ammann R. W., Akovbiantz A., Largiader F., Schbler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients // Gastroenterology - 1984,— Vol.86.— P.820-828.
91. Ammann R. W. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis // Pancreas.— 1997.— Vol.14.— P.215—221.
92. Ammann R. W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis //Gastroenterology.— 1999.— Vol. 116,—P. 1132—1140.
93. Ammori B. J., Boreham B., Lewis P., Roberts S. A. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission: a revisit in the modern era of biliary imaging // Pancreas.— 2003.— Vol. 26 (2).— P.32-35.
94. Anacker H., Rupp N., Reiser M. Magnetic resonance imaging (MR) in the diagnosis of pancreatic disease // Eur. J. Radiol.— 1984.— Vol.4.— P.265-269.
95. Andersen B. N., Hagen C., Klein H. C et al. Incidence of alcoholic chronic pancreatitis in Copenhagen // Scand. J. Gastroenterol.— 1982.— Vol.17.— P.247—252.
96. Anderson B. Phospholipase A2 regulates clinical inflammatory mediators of multiple organ failure // J. Surg. Res.— 1994,— Vol. 56 (2).— P. 166-205.
97. Andoh A., Takaya H., Saotome T. et al. Cytokine regulation of chemokine (IL-8, MCP-1, and RANTES) gene expression in human pancreatic periacinar myofibroblasts // Gastroenterol.— 2000.— Vol. 119.— P.211-219.
98. Arcement C M., Meza M. P., Arumanla S., Towbin R. B. MRCP in the evaluation of pancreaticobiliary disease in children // Pediatr. Radiol.— 2001,— Vol. 31.— P. 92—97.
99. Arcidiacono P. G., Carrara S. Endoscopic ultrasonography: impact in diagnosis, staging and management of pancreatic tumors. An overview // JOP. J. Pancreas (Online).— 2004.— Vol. 5 (4).— P. 247-252.
100. Aw S. E., Hobbs J. R., Wooton I. D. P. Urinary isoamylases in the diagnosis of chronic pancreatitis // Gut.— 1967.—Vol.8.— P.402-407.
101. Axon A. T. R., Classen M., Cotton P. B. et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions// Gut.— 1984.—Vol. 25.— P.1107—1112.
102. Baillie J. Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test of acute pancreatitis // Gastrointest. Endosc.— 1997.— Vol.46 (4).— P.385—386.
103. Bank S., Abrol R. P., Greenberg k. et al. P amylase is always greater than S in spot urine of normal subjects: Diagnostic implication // Int. J. Pancreatol.— 1992.— Vol. 11 (3).—P. 11-13.
104. Bank S. Diagnostic tests in chronic pancreatitis // Gastroenterologist.—1994,—Vol. 2 (3).— P.224-232.
105. Banks P. A. Pancreatitis.— New York — London: Plenum Med. Book Co., 1979.— 236 p.

106. Banks P. A. Acute and chronic pancreatitis.— In: Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology/diagnosis/management. Ed.: M. Feldman, B. F. Scharschmidt, M. H. Sleisenger.—6th ed. W. B. Saunders company, 1998.
107. Barish M. A., Yucel E. K., Ferrucci J. T. Magnetic resonance cholangiopancreatography // N. Engl. J. Med.— 1999.— Vol. 341.— P.258-264.
108. Barry R. E., Barry R., Ene M. D., Parker G. Fluorescein dilaurate — tubeless test for pancreatic exocrine failure // Lancet.— 1982.— Vol.2.— P.742—744.
109. Basso D., Fabris C., Meggiato T. et al. Serum levels of CA 19-9 and tissue polypeptide antigen (TPA) are related to the presence of a benign extra-hepatic cholestasis // Med. Sci. Res.— 1989.— Vol.17.— P.13-14.
110. Basso D. Pancreatic head mass, what can be done? Diagnosis: Laboratory // JOP. J. Pancreas (Online).—2000.—Vol. 1 (Suppl. 3).—P. 113-118.
111. Bayliss W. M., Starling E. H. The mechanism of pancreatic secretion // J. Physiol. (Lond.).— 1902.—Vol.28.— P.325-353.
112. Ben-Horin S., Farfel Z., Moullem M. Gastroenteritis-associated hyperamylasemia. Prevalence and clinical significance // Arch. Intern. Med.— 2002.— Vol.162.— P.689—692.
113. Berberat P. O., Friess H., Buckler M. W. Chronic pancreatitis — new pathophysiological concepts // Swiss. Surg.— 2000.— Vol. 6 (5).— P.227-230.
114. Berney T., Gasche Y., Robert J. et al. Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis // Pancreas.— 1999.— Vol. 18 (4).—P.371-377.
115. Bertsch T., Aufenanger J. Interleukin-6 and phospholipase A2 isoenzymes during acute pancreatitis // Pancreas.— 1998.— Vol. 16 (4).— P.557-558.
116. Biarcroft P. W., Gimson A., Lomas D. J. Non-invasive cholangiopancreatography by breath-hold magnetic resonance imaging: Preliminary results // Clin. Radiol.— 1997.— Vol. 52 (5).— P.345-350.
117. Bienth J., Spiess B., Wermuth C G. The synthesis and analytical use of a highly sensitive and convenient substrate of elastase // Biochem. Med.— 1974.—Vol. II.— P.350—357.
118. Bloecher C, Izbicki J. R., Knoefel W. 71 et al. Quality of life in chronic pancreatitis.— Results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas // Pancreas.— 1995.—Vol. II.— P.77-88.
119. Bookman D. E., Buchler M. W., Malfertheiner P. et al. Analysis of nerves in chronic pancreatitis // Gastroenterology— 1988.— Vol.94.— P. 1459-1469.
120. Boehl G., Willital G. H. Postoperative replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in childhood // Der. Kinderarzt.— 1988.— Bd.19.— S.152—156.
121. Boraschi P., Neri E., Braccini G. et al. Cholelithiasis: diagnostic accuracy of MR cholangiopancreatography. Three-year experience // Magn. Reson. Imaging—1999.— Vol.17.—P.1245-1253.
122. Bornman P. C., Marks I. N., Girdwood A. H. et al. Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis? // Br. J. Surg.—1980.—Vol.67.— P.425-428.
123. Boyd E. J. S., dimming J. G. R., Cushieri A. et al. Prospective comparison of the fluorescein-dilaurate test with the secretin-cholecystokinin test for pancreatic exocrine function // J. Clin. Pathol.— 1982.—Vol.35.—P.1240—1243.
124. Braganza J. M., Hunt L. P., Warwick F. Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis // Gastroenterology—1982.— Vol.82.— P.1341—1341.
125. Bret P. M., Reinhold C, Taourel P. et al. Pancreas divisum: evaluation with MR cholangiopancreatography // Radiology.— 1996.— Vol.199.— P.99—103.
126. Brugge W. R., Goff J. S., Allen N. C et al. Development of a dual-label Schilling test for pancreatic exocrine function based on the differential absorption of cobalamin bound to intrinsic factor and R protein // Gastroenterology— 1980.—Vol.78.— P.937—949.
127. Brugge W. R. Evaluation of pancreatic cystic lesions with EUS // Gastrointest. Endosc.— 2004.— Vol.59.— P.698-707.
128. Buchler M., Malfertheiner P., Schoetensack C et al. Sensitivity of antiproteases, complement factors and C-reactive protein in detecting pancreatic necrosis. Results of a prospective clinical study // Int. J. Pancreatol.— 1986.— Vol.1.— P.227—235.
129. Buchler M., Malfertheiner P., Uhl W., Beger H. G. Diagnostic and prognostic value of serum elastase 1 in acute pancreatitis // Klin. Wochenschr.— 1986.— Vol.64.— P.186—1191.
130. Buchler M. W., Weihe E., Friess H. et al. Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis // Pancreas.— 1992.— Vol.7.— P. 183—192.

131. *Burton P., Evans D. G., Harper A. A. et al.* A test of pancreatic function in man based on the analysis of duodenal contents after administration of secretion and pancreozymin // *Gut*.- 1960.- Vol.1.- P.111-124.
132. *Carr-Locke D. L., Gregg J. A.* Endoscopic manometry of pancreatic and biliary sphincter zones in man. Basal results in healthy volunteers // *Dig. Dis. Sci.*— 1981.— Vol.26.— P.7—15.
133. *Carroccio A., Iacono G. et al.* Usefulness of fecal elastase 1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease. // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1998.— Vol. 30 (5).— P.500—504.
134. *Catalano M. F., Lahoti S., Alcocer E. et al.* Dynamic imaging of the pancreas using real time endoscopic ultrasonography with secretin stimulation // *Gastrointest. Endosc.*— 1998.- Vol.48.- P.580—587.
135. *Catalano M. F., Lahoti S., Geenen J. £., Hogan W. J.* Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis//*Gastrointest. Endosc.*—1998.—Vol.48 (1).—P. 11 — 17.
136. *Catheline J. M., Turner R., Rizk N. et al.* The use of diagnostic laparoscopy supported by laparoscopic ultrasonography in the assessment of pancreatic cancer // *Surg. Endosc.*— 1999.— Vol. 13.- P.239-245.
137. *Cavallini G., Frulloni L., Pederzoli P. et al.* Long-term follow-up of patients suffering from chronic pancreatitis in Italy // *Scand. J. Gastroenterol.*,- 1998.- Vol.33.— P.880-889.
138. *Ceska M., Birath K., Brown B.* A new and rapid method for the clinical determination of α -amylase activities in serum and urine // *Clin. Chim. Acta.*— 1969.— Vol.443.— P.7—44.
139. *Chak A., Hawes R. H., Cooper G. S. et al.* Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstone pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 1999.— Vol.49.— P.599—604.
140. *Chang Y. Y., Mysser H., McGrengor H.* Phospholipase A2: function and pharmacological regulation // *Pharmacol.*- 1987.- Vol.36.- P.2429-2436.
141. *Chase C W., Barker D. E., Russel W. L., Burns R. P.* Serum amylase and lipase in the evaluation of acute abdominal pain // *Amer. Surg.*— 1996.—Vol. 62 (12).— P.1028—1033.
142. *Chen X., Ji B., Han B., Ernst S. A., Simeone D.* NF-kappaB activation in pancreas induces pancreatic and systemic inflammatory response // *Gastroenterol.*— 2002,— Vol. 122.— P.448-457.
143. *Chiray M., Salmon A. R., Mercier A.* Action de la secretee purifiee sur la secretion externe du pancreas de l'homme // *Bull. Soc. Med. Hop. Paris.*, 3^{sen}— 1926.— Vol.50.— P.1417—1426.
144. *Cicala M., Habib F. I., Fiocca F. et al.* Increased sphincter of Oddi basal pressure in patients affected by gall stone disease: a role for biliary stasis and colicky pain? // *Gut*,— 2001.-Vol.48.-P.414-417.
145. *C/avien P. A., Robert J., Meyer P. et al.* Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an uncommon combination // *Ann. Surg.*— 1989.— Vol.210.— P.614—620.
146. *Coelho A. M., Machado M. C, Cunha J. E., et al.* Influence of pancreatic enzyme content on experimental acute pancreatitis // *Pancreas.*— 2003.— Vol.26.— P.230—234.
147. *Coiffon R.*— In: Manuel de Coprologie Chimique.— Paris, 1949.
148. *Coppola G. M., Niola R., Maglione F.* Pancreatic head mass: What can be done? Diagnosis: Angiography//*JOP. J. Pancreas (Online).*-2000.-Vol.1 (Suppl. 3).—P.III-112.
149. *Cotton P. B.* Progress report ERCP // *Gut.*- 1977,- Vol.18.- P.316-341.
150. *Cromwell O., Hamid Q., Corrigan C et al.* Expression and generation of interleukin-8, interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor by bronchial epithelial cells and enhancement by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha // *Immunol.*— 1992.- Vol.77.- P.330-337.
151. *Csendes A., Kruse A., Funch-Jensen P. et al.* Pressure measurements in the biliary and pancreatic duct systems in controls and in patients with gallstones, previous cholecystectomy or common bile duct stones // *Gastroenterology* — 1979.— Vol.77.— P.1203—1210.
152. *Cuesta M. A., Meijer S., Borgstein P. J. et al.* Laparoscopic ultrasonography for hepatobiliary and pancreatic malignancy // *Br. J. Surg.*— 1993.— Vol.80.— P.1571 —1574.
153. *De Beaux A. C, Go/die A. S., Ross J. A. et al.* Serum concentrations of inflammatory mediators related to organ failure in patients with acute pancreatitis // *Br. J. Surg.*— 1996.— Vol.83.- P.349-353.
154. *De Benneville P. L., Godfrey W. J., Sims H. J., Imondi A. R.* New substrates for a pancreatic exocrine function test // *J. Med. Chem.*— 1972.— Vol.15.— P.1098—1100.
155. *De Kamer J. H. van, Huinink H. T. B., Weyers H. A.* Rapid method for the determination of fat in faces // *J. Biol. Chem.*- 1949.- Vol.177.- P.347—355.

156. De la Pena J., De las Heras G, Galo Peralta F. et al. Prospective study of the prognostic value of C reactive protein, alpha 1-antitrypsin and alpha 1-acid glycoprotein in acute pancreatitis // Rev. Esp. Enferm. Dig.- 1991.- Vol.79.- P.337-340.
157. Del Olmo Martinez M. Z., Garcia E. M., Morreira V. V. et al. Pancreatic function and morphology in chronic alcoholism with and without cirrhosis // Rev. Esp. Enfermed. Dig.— 1992.-Vol. 82 (4).-P.225-229.
158. Demartines N., Eisner L., Schnabel K. et al. Evaluation of magnetic resonance cholangio pancreatography in the management of bile duct stones // Arch. Surg.— 2000.— Vol.135.— P.148—152.
159. Di Francesco V., Brunori M. P., Rigo L. et al. Comparison of ultrasound-secretin test and sphincter of Oddi manometry in patients with recurrent pancreatitis // Dig. Dis. Sci.— 1999.— Vol.44.- P.336-340.
160. Di Magno E. P., Go V. L. W., Summerskill W. H. J. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency// N. Engl. J. Med.— 1973.— Vol.288.-P.813.
161. Di Magno E. P., Malagelada J. R., Go V. L. W. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency // Ann. N. Y. Acad. Sci.— 1975.- Vol.252.- P.200.
162. Di Magno E. P. Diagnostic of chronic pancreatitis: are non-invasive test of exocrine pancreatic function sensitive and specific // Gastroenterol.— 1982.— Vol.83.— P. 143—145.
163. Di Magno E. P. Tests of gastric and exocrine pancreatic function and absorption // Yamada T., ed. Textbook of Gastroenterology.— Philadelphia, 1991.— P. 2561—2575.
164. Di Magno E. P., Laver P., Clain J. E. Chronic pancreatitis.— In: Go V. L. W., Di Magno E. P., Gardner J. D., Lebenthal E., Reber H. A., Scheele G. A., eds. The pancreas. Biology, pathobiology and disease.— 2nd ed.— New York: Raven Press, 1993.— P.665—706.
165. Di Stasi M., Lencioni R., Solmi L. et al. Ultrasound-guided fine needle biopsy of pancreatic masses: Results of a multicenter study // Amer. J. Gastroenterol.— 1998.— Vol.93 (8).— P.1329—1333.
166. Dimcevski G., Schipper K. P., Jensen U. T. et al. Unraveling the pain mechanisms in chronic pancreatitis. A study comparing visceral and somatic pain thresholds // Gut.— 2003,— Vol.52 (Suppl. VI).- P. 90.
167. Dominguez-Munoz J. E., Carballo F. et al. Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis: results of a multicentre study // Br. J. Surg.—1991.—Vol.78.—P.1230—1234.
168. Domingues-Munoz J. E., Hieronymus C., Sauerbruch T., Malfertheiner P. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test // Amer. J. Gastroenterol.— 1995.- Vol. 90 (10).- P.1834-1837.
169. Dominguez-Munoz J. E. Diagnosis of acute pancreatitis: any news or still amylase.— In: Buchler M. W., Uhl W., Friess H., Malfertheiner P., eds. Acute Pancreatitis, Novel Concepts in Biology and Therapy.—Vol.1.—1st ed.—Oxford: Blackwell Science, 1999.—P. 171-179.
170. Domschke S., Heptner G, Kolb S. et al. Decrease in plasma amino acids level after secretin and pancreozymin as an indicator of exocrine pancreatic function // Gastroenterol.— 1986,- Vol.90.- P.1931-1938.
171. Draganov P., Toskes Ph.P. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol.—2002.— Vol. 18 (5).-P.558-562.
172. Duncan P. R., Harper A. A., Howat H. T. et al. Tests of gallbladder function in man. The use of preparations containing cholecystokinin // Gastroenterol. (Basel).—1952.— Vol.78.— P.349-353.
173. Dwerryhouse S. J., Brown E., Vipond M. N. Prospective evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography to detect common bile duct stones before laparoscopic cholecystectomy // Br. J. Surg.- 1998.- Vol.85.- P.1364-1366.
174. Ebbenhøj N., Borly L., Bulow J. et al. Evaluation of pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic pancreatitis. A longitudinal study // Scand. J. Gastroenterol.— 1990.— Vol.25.— P.462-466.
175. Ebbenhøj N., Borly L., Madsen P., Matsen P. Pancreatic tissue fluid pressure during drainage operation for chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol.— 1990.— Vol.25.— P.1041—1045.
176. Enslev L., Andersen B. N., Fahrenkrug J. et al. Serum immunoreactive trypsin, pancreatic polypeptide and pancreatic isoamylase as diagnostic tests for chronic pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol.- 1984.-Vol.19.-P.204-208.
177. Fleisher A. C., James A. E. Jr. Real-time sonography.—Norwalk, 1984.— P. 161—166.
178. Foley W. D., Stewart E. T., Lawson T. L. et al. Computed tomography, ultrasonography

- and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatic disease: a comparative study // *Gastrointest. Radiol.*— 1980.—Vol.5.— P.29—35.
179. *Freeny P. C., Markc W. M., Ball T. J.* Impact of high-resolution computed tomography of the pancreas on utilization of endoscopic retrograde cholangiopancreatography and angiography // *Radiology.*— 1982.— Vol.142.— P.35-39.
 180. *Fromm H., Hofmann A. F.* Breath test for altered bile-acid metabolism // *Lancet.*— 1971.— Vol.2.—P.621—625.
 181. *Frossard J. L.* Trypsin activation peptide (TAP) in acute pancreatitis: from pathophysiology to clinical usefulness // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2001.— Vol. 2 (2).— P.69-77.
 182. *Frulloni L., Cavallini G.* Acute recurrent pancreatitis and dysfunction of the sphincter of Oddi: Comparison between invasive and non-invasive techniques // *JOP. J. Pancreas (Online).*—2001.—Vol. 2 (6).—P.406—413.
 183. *Fullarton G. M., Allan A., Hilditch T., Murray W. R.* Quantitative 99mTc-DISIDA scanning and endoscopic biliary manometry in sphincter of Oddi dysfunction // *Gut.*— 1988.— Vol.29.—P.1397-1401.
 184. *Funkawa T., Tsukamoto Y., Naitoh Y. et al.* Differential diagnosis between benign and malignant localized stenosis of the main pancreatic duct by intraductal ultrasound of the pancreas // *Am. J. Gastroenterol.*— 1994.— Vol. 89 (11).— P.2038—2041.
 185. *Furukawa T., Oohashi K., Yamao K. et al.* Intraductal ultrasonography of the pancreas: development and clinical potential // *Endoscopy.*— 1997.— Vol.29.— P.561—569.
 186. *Gabata T., Matsui O., Kadoya M. et al.* Small pancreatic adenocarcinomas: efficacy of MR imaging with fat suppression and gadolinium enhancement // *Radiology.*— 1994. — Vol.193.—P.683-688.
 187. *Gaskin K. J., Durie P. R., Lee L. et al.* Colipase and lipase secretion in childhood-onset pancreatic insufficiency // *Gastroenterol.*— 1984.— Vol.86.— P.I—5.
 188. *Gastroenterology and Hepatology: The Comprehensive Visual Reference — Pancreas, with MEDLINE-Linked References /* Feldman M. B., Toskes P. P., eds.—Electronic Press Ltd, 1996.
 189. *Geenen J. E., Hogan W. J., Dodds W. J. et al.* Intraluminal pressure recording from human sphincter of Oddi // *Gastroenterology.*— 1980.— Vol.78.— P. 317—324.
 190. *Geokas M. C., Murphy R., McKenna R. D.* The role of elastase in acute pancreatitis // *Arch. Pathol.*—1968.—Vol.86.—P.I 17-126.
 191. *Girdwood A. H.* Does progressive pancreatic insufficiency limit pain in calcific pancreatitis with duct stricture or continued alcohol insult? // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1981.— Vol.3.— P.241.
 192. *Glasbrenner B., Malfertheiner P., Buchler M. et al.* Vitamin B₁₂ and folic acid deficiency in chronic pancreatitis: a relevant disorder? // *Klin. Wochenschr.*— 1991.— Vol.69.— P.168—172.
 193. *Glasbrenner B., Schon A. et al.* Clinical evaluation of the fecal elastase test in the diagnosis and staging of chronic pancreatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*—1996.—Vol. 8 (11).—P.1117—1120.
 194. *Goff J. S.* Two-stage triolein breath test differentiates pancreatic insufficiency from other causes of malabsorption // *Gastroenterol.*— 1982.— Vol.83.— P.44—46.
 195. *Gress F. G., Hawes R. H., Savides T. J. et al.* Role of EUS in preoperative staging of pancreatic cancer: a large single-center experience // *Gastrointest. Endosc.*— 1999.— Vol.50.— P.786-791.
 196. *Grinblatt J. A.* Measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test of acute pancreatitis // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol.337 (19).— P.1394-1395.
 197. *Gross V., Scholmerich J., Leser H. G. et al.* Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin // *Dig. Dis. Sci.*— 1990.— Vol.35.— P.97-105.
 198. *Gross V., Leser H. G., Heinisch A., Scholmerich J.* Inflammatory mediators and cytokines — new aspects of the pathophysiology and assessment of severity of acute pancreatitis? // *Hepatogastroenterol.*— 1993.—Vol.40.— P.522—530.
 199. *Gudgeon A. M., Heath D. I., Hurley P. et al.* Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis // *Lancet.*— 1990.—Vol.335.— P.4—8.
 200. *Gullo L.* Value and clinical role of intubation tests in chronic pancreatitis.— In: *Beger H. G., Buechler M., Ditschuneit H., Malfertheiner P.* eds. *Chronic pancreatitis.*— Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag, 1990.— P.287—290.
 201. *Gullo L., Tassoni U., Mazzoni G., Stefanini F.* Increased prevalence of aortic calcification in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 91 (4).— P.759—761.

202. *Gullo L., Graziano L. et al.* Fecal elastase 1 in children with cystic fibrosis // *Eur. J. Pediatr.* - 1997. - Vol. 156 (10). - P.770—772.
203. *Gumaste V. V.* Diagnostic tests for acute pancreatitis // *Gastroenterologist.* - 1994. - Vol. 2 (2). - P. 119-130.
204. *Gupta A., Yuan Z. et al.* CAPD and pancreatitis: no connection // *Perit. Dial. Int.* - 1992. - Vol. 12 (3). - P.309-313.
205. *Gyr #., Agrawal N. M., Felsenfeld O. et al.* Comparative study of secretin and Lundh tests // *Am. J. Dig. Dis.* - 1975. - Vol.20. - P.506—512.
206. *Gyr K., Stalder G. A., Schiman I. et al.* Oral administration of a chymotrypsin-labile peptide — a new test of exocrine pancreatic function in man // *Gut.* - 1976. - Vol.17. - P.27-32.
207. *Hamilton I., Lintott D. J., Rothwell J. et al.* Acute pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Clin.Radiol.* - 1983. - Vol.34. - P.543—546.
208. *Hamwi A., Veitl M. et al.* Pancreatic elastase 1 in stool: variations within one stool passage and individual changes from day to day // *Wien. Klin. Wochenschr.* - 2000. - Vol. 112 (1). - P.32—35.
209. *Hannesson P. H., Stridbeck H., Lundstedt C et al.* Intravascular ultrasound for evaluation of portal venous involvement in pancreatic cancer // *Eur. Radiol.* - 1997. - Vol. 7 (1). - P.21-25.
210. *Harper A. A., Raper H. S.* Pancreozymin, a stimulant of the secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine // *J. Physiol. (Lond.)* - 1943. - Vol.102. - P.115—125.
211. *Harper A. A.* Physiologic factors regulating pancreatic secretions // *Gastroenterol.* - 1959. - Vol.36. - P.386—391.
212. *Hart R., Classen M.* Complications of diagnostic gastrointestinal endoscopy // *Endoscopy.* - 1990. - Vol.22. - P.219-223.
213. *Hastier P., Buckley M. J., Dumas R. et al.* A study of the effect of age on pancreatic duct morphology // *Gastrointest. Endosc* - 1998. - Vol. 48 (1). - P.53—57.
214. *Hastier P., Buckley M. J., Francois E. et al.* A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities // *Gastrointest. Endosc* - 1999. - Vol. 49 (6). - P.705-709.
215. *Haverback B. J., Dyce B. J., Gutentag P. J., Montgomery D. W.* Measurement of trypsin and chymotrypsin in stool: A diagnostic test for pancreatic exocrine insufficiency // *Gastroenterol.* - 1963. - Vol.44. - P.588-597.
216. *Hayakawa T., Jin Chun X., Hirooka Y.* Endoscopic ultrasonography of the pancreas: New advances // *JOP. J. Pancreas (Online).* - 2000. - Vol. 1 (3). - P.46-48.
217. *Heath D. L., Cruickshank A., Gudgeon M. et al.* Role of interleukin-6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis // *Gut.* - 1993. - Vol.34. - P.41-45.
218. *Hedstrom J., Leinonen J., Sainio V., Stenman U. H.* Time-resolved immunofluorometric assay of trypsin-2 complexed with alpha-1-antitrypsin in serum // *Clin. Chem.* - 1994. - Vol. 40 (9). - P.1761—1765.
219. *Hedstrom J., Korvuo A., Kenkimaki P. et al.* Urinary trypsinogen-2 test strip for acute pancreatitis // *Lancet.* - 1996. - Vol.347. - P.729-730.
220. *Heinrich H. C., Gabbe E. E., Briggeman L. et al.* Enteropancreatic circulation of trypsin in man // *Klin. Wschr.* - 1979. - Vol. 57 (23). - P.1295-1297.
221. *Hevalainen T. J.* Phospholipase A2 in acute pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.* - 1998. - Vol.23. - P.897-904.
222. *Heverhagen J. T., Midler D., Battmann A. et al.* MR hydrometry to assess exocrine function of the pancreas: initial results of noninvasive quantification of secretion // *Radiology.* - 2001. - Vol.218. - P.61-67.
223. *Hoek F. J., Sanders G. T. B., Teunen A. et al.* in vitro and in vivo analysis of the PAB test compared with the Lundh test. Influence of intraluminal pH // *Gut.* - 1981. - Vol.22. - P.8-13.
224. *Hojbauer B., Saluja A. K., Lerch M. M. et al.* Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats // *Am. J. Physiol.* - 1998. - Vol.275. - P.352—362.
225. *Hogan W. J., Sherman S., Pasricha P., Can-Locke D.* Sphincter of Oddi manometry // *Gastrointest. Endosc* - 1997. - Vol.45. - P.342—348.
226. *Holdsworth P. J., Mayer A. D., Wilson D. H. et al.* A simple screening test for acute pancreatitis // *Br. J. Surg.* - 1984. - Vol.71. - P. 958-959.

227. Homma T., Harada H, Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society // *Pancreas*.- 1997.- Vol.15.- P.14-15.
228. Horiguchi J., Kitano T., Ohsuki M. Ultrasonographic differentiation of inflammatory mass from pancreatic cancer // 5th World Congress of Ultrasound.— Sydney, 1985.— P. 151.
229. Horiuchi A., Kawa S., Hamano H. et al. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis // *Gastrointest. Endosc*— 2002.— Vol.55.— P.494—499.
230. Hunter W. M., Greenwood F. C. Preparation of iodine-131 labelled human growth hormone of high specific activity // *Nature*.— 1962.— Vol.194.— P.495—496.
231. Ikei S., Ogawa M., Yamaguchi Y. Blood concentrations of polymorphonuclear leucocyte elastase and interleukin-6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis // *J. Gastroenterol. Hepatol*.— 1998.— Vol.13.— P.1274—1283.
232. Iles E., Redshaw M., Wood T. Diagnostic importance of changes in circulating concentration of immunoreactive trypsin // *Lancet*.— 1977.— P.66—68.
233. Imrie C. W., Devine B., McKenzie J. The assessment of chronic pancreatitis // *Int. J. Pancreatol*—1989.-Vol. 5.-P.11-17.
234. Imrie C W. Prognosis of acute pancreatitis // *Ann. Ital. Chir.*— 1995.— Vol.66.— P.187—189.
235. Imrie C W., Menezes N., Carter C R. Diagnosis of chronic pancreatitis and newer aspects of pain control // *Digestion*.— 1999.— Vol.60.— P.111 —113.
236. Inagaki T., Hoshino M., Hayakawa et al. Interleukin-6 is a useful marker for early prediction of the severity of acute pancreatitis // *Pancreas*.— 1997.— Vol. 11 (1).— P.1—8.
237. Inagaki T., Hoshino M., Ohara H., Yamada T. Evaluation of phospholipase A2 measurement for early prediction of the severity acute pancreatitis // *Pancreas*.— 1998.— Vol. 16 (4).-P.558-559.
238. Inui K., Nakazawa S., Okushima K., Nakamura Y. Endoluminal ultrasonography for pancreatic diseases // *Gastroent. Clin. North Am.*- 1999,- Vol.28.- P.778—781.
239. Irie H., Honda H., Kuroiwa T. et al. Pitfalls in MR cholangiopancreatographic interpretation // *Radiographics*.- 2001.- Vol.21.- P.23-37.
240. Isenmann R., Buchler M., Uhl W. et al. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis // *Pancreas*.— 1993.— Vol.8.- P.358-361.
241. Ivy A. C., Oldberg E. A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation // *Am. J. Physiol*.- 1928.-Vol.86.- P.599-613.
242. Jaakkola M., Frey T., Sillanauke P. et al. Acute pancreatic injury in asymptomatic individuals after heavy drinking over the long-term // *Hepatogastroenterol*.—1994.—Vol. 41 (5).- P.477-482.
243. Jacobson G. The amylase to creatinine clearance ratio. Is it a suitable test for the diagnosis of acute pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol*.— 1982,— Vol.17.— P.833—837.
244. Jafri S. Z., Aisen A. M., Glazer G. M., Weiss C A. Comparison of CT and angiography in assessing resectability of pancreatic carcinoma // *Am. J. Roentgenol*.— 1984.— Vol.142.— P. 525-529.
245. Jain N. K., Pate/ V. P., Agarwal N. et al. A comparative study of bentinamide test (BT) vs. rice flour breath hydrogen test (RFBHT) in the detection of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) // *Gastroenterol*.— 1985,— Vol.88.— P.1429.
246. James O. The Lundh test // *Gut*.— 1973.—Vol.14.— P.582—591.
247. Jhee I., Andersson R., Axelsson J. Pancreatic pain: Is there medical alternative to surgery? // *Digestion*.- 1993.-Vol.54 (Suppl. 2).~ P.30-34.
248. Johnson E. R. (ed.) *Gastrointestinal physiology*.— 6th Ed.— St. Louis — London: Mosby, 1999.-94 p.
249. Johnson P. T., Outwater E. R. Pancreatic carcinoma versus chronic pancreatic: dynamic MR imaging // *Radiology*.- 1999.-Vol.212.— P.213-218.
250. Johnson S. G., Levitt M. D. Relation between serum pancreatic isoamylase concentration and pancreatic exocrine function // *Am. J. Dig. Dis*.— 1978.— Vol. 23 (10).— P.914—918.
251. Kalhoff L., Laver P., Gain J. £., DiMugno E. P. The course of alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci*.— 1984,—Vol.29.— P.953.
252. Kaiser M. H., Barkin J. S., Redhammer D., Heal A. Circulating carcinoembryonic antigen in conventional histopathology specimens // *Cancer*.— 1978.— Vol.42.— P.1468—1471.
253. Kanematsu M., Shiratori Y., Hoshi H. et al. Pancreas and peripancreatic vessels: effect of imaging delay on gadolinium enhancement at dynamic gradient-recalled-echo MR imaging // *Radiology*.- 2000.- Vol.215.- P.95-102.
254. Karanjia N. D., Widdison A. L., Leung F. W. et al. Compartment syndrome in experimental

- chronic obstructive pancreatitis: effect of decompressing the main pancreatic duct // *Br. J. Surg.* - 1994.- Vol.81.- P.259-264.
255. *Kashiwagi M., Freiss H., Uhl W. et al.* Phospholipase A₂ isoforms are altered in chronic pancreatitis // *Ann. Surg.* - 1998.- Vol.227.- P.220-228.
 256. *Katschinsky M., Schirra J., et al.* Duodenal secretion and fecal excretion of pancreatic elastase-1 in healthy humans and patients with chronic pancreatitis // *Pancreas.*— 1997.— Vol. 15 (2).— **P.191—200.**
 257. *Kay G. H., Tetlow V. A., Braganza J. M.* Relationship between PABA and Lundh tests: lack of influence of duodenal pH in vivo // *Clin. Chim. Acta.* —1983,—Vol.128.— P.15—24.
 258. *Kemppainen E. A., Hedstrom J. L., Puolakkainen P. A. et al.* Rapid measurement of urinary trypsinogen-2 as a screening test of acute pancreatitis // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336 (25).— **P.1788—1793.**
 259. *Kemppainen E., Heitaranta A., Puolakkainen P. et al.* Bactericidal/permeability-increasing protein and group I and II phospholipase A₂ during the induction phase of human acute pancreatitis // *Pancreas.*— 1999.—Vol. 18 (1).— P.21—27.
 260. *Kluppel G.* Pathology of chronic pancreatitis and pancreatic pain // *Acta. Chir. Scand.*— 1990.- Vol.156.- P.261-265.
 261. *Koch M. D., Go V. L. W., Di Magno E. P.* Can plasma human pancreatic polypeptide be used to detect diseases of the exocrine pancreas // *Mayo Clin. Proc.*— 1985.— Vol.60.— P.259-265.
 262. *Kocna P., Krechler T., Vanickova Z., Svestka T.* Non-Invasive pancreatic function tests in chronic pancreatitis // *Gut.*— 2003.- Vol.52 (Suppl. VI).- P. 168.
 263. *Koike K., Moore E. E., Moore F. A. et al.* Phospholipase A₂ mediates neutrophil priming and lung injury after mesenteric ischemia-reperfusion // *Am. J. Physiol.*— 1995.— Vol.269.— P.397-409.
 264. *Kolhouse J. F., Allen R. H.* Absorption, plasma transport, and cellular retention of cobalamin analogues in the rabbit. Evidence for the existence of multiple mechanisms that prevent the absorption and tissue dissemination of naturally occurring cobalamin analogues // *J. Clin. Invest.* - 1977.- Vol.60.- **P.1381—1392.**
 265. *Koo S. I., Turk D. E.* Effect of zinc deficiency on the ultrastructure of the pancreatic acinar cells and intestinal epithelium in the rat // *J. Nutr.*— 1977.—Vol.107.— P.896—908.
 266. *Krechler T., Kocna P., Svestka T. et al.* Faecal elastase performance in relation to the level of severity in chronic pancreatitis // *Gut.*— 2003.— Vol.52 (Suppl. VI).— P. 168.
 267. *Krims P. E., Pandol S. J.* Free cytosolic calcium and secretagogue-stimulated initial pancreatic exocrine secretion // *Pancreas.*— 1988.—Vol.3.— P.383—390.
 268. *Lang C., Gyr K., Tonko I. et al.* Value of serum PABA as a pancreatic function test // *Gut.* - 1984.- Vol.25.- P.508-512.
 269. *Lankisch P. G.* Exocrine pancreatic function tests // *Gut.*— 1982.—Vol.23.— P.777—798.
 270. *Lankisch P. G., Schreiber A., Otto J.* Pancreolauryl test. Evaluation of a tubeless pancreatic function test in comparison with other indirect and direct test for exocrine pancreatic function // *Dig. Dis. Sci.*— 1983.— Vol.28.— P.490—493.
 271. *Lankisch P. G.* Differential treatment of exocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis,—In: *Lankisch P. G., ed. Pancreatic enzymes in health and disease.*—Berlin—Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.—P.191—208.
 272. *Lankisch P. G., Andren-Sandberg A.* Standards for the diagnosis of and for the evaluation of treatment // *Int. J. Pancreatol.*— 1993,—Vol. 14 (3).- P.205-212.
 273. *Lankisch P. G., Loehr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W.* Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // *Digestion.* - 1993.—Vol.54.—P.148—155.
 274. *Lankisch P. G.* Chronic pancreatitis // *Bockus Gastroenterology*,— Philadelphia etc., 1995.-Vol.4.- P.2930-2958.
 275. *Lankisch P. G.* Diagnosis of chronic pancreatitis // *Lancet.*— 1995,— Vol.351.— P.599—600.
 276. *Lankisch P. G.* Klinik der chronischen Pancreatitis — Stadieneinteilung und Prognose // *Moessner J., Adler G., Foelsch U., Singer M. V. Erkrankungen des exkretorischen Pankreas.* Jena: Gustav Fischer, 1995.— P.334—335.
 277. *Lankisch P. G., Di Magno E. P. (Eds.).* Pancreatic disease: State of the Art and Future Aspects of Research.— Springer, 1998.— 272 p.
 278. *Lankisch P., Schmidt I.* Fecal elastase 1 is not the indirect pancreatic function tests we have been waiting for // *Dig. Dis. Sci.* - 2000.— Vol. 45 (1).- P. 166-167.
 279. *Lans J. L., Parikh N. P., Geenen J. E.* Application of sphincter of Oddi manometry in routine clinical investigations // *Endoscopy.*— 1991.— Vol.23.— P.139—143.

280. Lee R. G., Gregg J. A., Koroshetz A. M. et al. Sphincter of Oddi stenosis: diagnosis using hepatobiliary scintigraphy and endoscopic manometry // Radiology.— 1985.— Vol.156.— P.793—796.
281. Lee S. P., Nicholls J. F., Park H. Z. Biliary sludge as a cause of acute pancreatitis // N. Engl. J. Med.— 1992.—Vol.326.—P.589-593.
282. Leese T., Neoptolemos J. P., Carr-Locke D. L. Successes, failures, early complications in the management following endoscopic sphincterotomy: results in 394 consecutive patients from a single center // Br. J. Surg.— 1985.— Vol.72.— P.215—219.
283. Lehrner L. M., Ward J. C., Karn R. C et al. An Evaluation of the usefulness of amylase isoenzyme differentiation in patients with hyperamylasemia // Am. J. Clin. Pathol.— 1976.— Vol. 66 (3).— P.576-587.
284. Lemaire E., O'Toole D. et al. Functional and morphological changes in the pancreatic remnant following pancreaticoduodenectomy with pancreaticogastro anastomosis // Br. J. Surg.— 2000.— Vol. 87 (4).—P.434-438.
285. Lembcke B., Stein J. Vitamin deficiency in chronic pancreatitis: assessment and treatment.— In: Lankish P. G., ed. Pancreatic enzymes in health and disease.— Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.— P. 155-156.
286. Leser H. G., Gross V., Scheibenbogen C et al. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis // Gastroenterol.— 1991.—Vol.101.— P.782—785.
287. Levitt M. D., Rapoport M., Cooperband S. R. The renal clearance of amylase in renal insufficiency, acute pancreatitis and macroamylasemia // Ann. Intern. Med.— 1969.— Vol.71.—P.919-925.
288. Li Y., Chiverton S. G., Hunt R. H. Exocrine pancreatic function tests. A review // Gastroenterol.— 1989.— Vol.3.— P.153-161.
289. Lim J. H. Papilla of Vater: Normal sonographic appearance // J. Ultrasound Med.— 1996.—Vol. 15 (1).—P.33-35.
290. Lindsell D. K. M. Ultrasound imaging of pancreas and biliary tract // Lancet.— 1990.— Vol.33.— P.390.
291. Liu H.-S., Pan C, Liu Q.-G. et al. Effect of NF-kB and p38 MAPK in activated monocytes/macrophages on pro-inflammatory cytokines of rats with acute pancreatitis // World J. Gastroenterol.—2003.—Vol. 9 (11).—P.2513—2518.
292. Lomas D. J., Bearcroft P. W., Gimson A. E. MR cholangiopancreatography: prospective comparison of a breath-hold 2D projection technique with diagnostic ERCP // Eur. Radiol.— 1999.— Vol.9.— P.1411 — 1417.
293. Lonovics J., Velosy B., MacWcs L. Sphincter of Oddi dyskinesia.— In: Z6goni T., ed. The Papilla of Vater.—Budapest: Melania, 1997.— P.125—163.
294. Loperfulo S., Angelini G., Benedetti G. et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study // Gastrointest. Endosc.— 1998.— Vol. 48 (1).—P.1—10.
295. Loser C, Mollgaard A. et al. Fecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test // Gut.— 1996.—Vol. 39 (4).— P.580—586.
296. Loser C, Mollgaard A. et al. C-starch breath test — comparative clinical evaluation of an indirect pancreatic function test // Z. Gastroenterol.— 1997.— Vol. 35 (3).— P.187—194.
297. Loser C, Brauer C et al. Comparative clinical evaluation of the C-mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test // Scand. J. Gastroenterol.— 1998.— Vol. 33 (3).— P.327-334.
298. Lowes J. R., Rode J., Lees W. R., Russel R. C, Cotton P. B. Obstructive pancreatitis: unusual causes of chronic pancreatitis // Br. J. Surg.— 1988.—Vol.75.— P.1129—1133.
299. Lundh G. Determination of trypsin and chymotrypsin in human intestinal contents // Scand. J. Clin. Lab. Invest.— 1957.— Vol.9.— P.229-232.
300. Lundh G. Pancreatic exocrine function in neoplastic and inflammatory disease: a simple and reliable new test // Gastroenterol.— 1962.—Vol.42.— P.275—280.
301. Luttenberger T., Schmid-Kotsas A., Menke A. et al. Platelet-derived growth factors stimulate proliferation and extracellular matrix synthesis of pancreatic stellate cells: implicatins in pathogenesis of pancreas fibrosis // Lab. Invest.—2000.—Vol. 80 (1).— P.47—55.
302. Maackie R., Levine A. S., Levitt M. D. Malabsorption of starch in pancreatic insufficiency // Gastroenterol.— 1981.—Vol.80.— P.1220.
303. Machado M. C. C, Da Cunha J. E. M., Bacchella T. et al. Acute pancreatic necrosis in chronic alcoholic pancreatitis // Dig. Dis. Sci.— 1984.— Vol.29.— P.709—713.
304. Machi J., Sigel B., Zaren M. A. et al. Operative ultrasonography during hepatobiliary and pancreatic surgery // World J. Surg.— 1993.— Vol. 17 (5).— P.640—645.

305. *Malfertheiner P., Buechler M., Meallier A., Ditschuneit H.* Fluorescein dilaurate serum test: a rapid tubeless pancreatic function test // *Pancreas*.— 1987.—Vol.2.— P.53—60.
306. *Manes G., Kahl S., Glasbrenner B., Malfertheiner P.* Chronic pancreatitis: diagnosis and staging // *Ann. Ital. Chir.*— 2000.— Vol.71.— P.23-32.
307. *Marchi J., Schwartz J. H., Zaren H. A. et al.* Technique of laparoscopic ultrasound examination of the liver and pancreas // *Surg. Endoscopic*— 1996.— Vol. 10 (6).— P. 684—689.
308. *Margulies A. G., Akin H. E.* Marsupialization of the pancreas for infected pancreatic necrosis // *Am. Surg.*— 1997.— Vol. 63 (3).— P.261-265.
309. *Mariani A., Mezzi G. et al.* Accuracy of the plasma amino acid-consumption test in detecting pancreatic diseases in due to different methods // *Pancreas*.—1999.—Vol. 18 (2).— P.203-211.
310. *Mariani A., Curioni S., Zanello A. et al.* Does aging influence the main pancreatic duct diameter measured by MR pancreatography? // *Digest. Liver Dis.*— 2000.— Vol.32.— P. 107.
311. *Mariani A.* Is secretin magnetic resonance cholangio-pancreatography an effective guide for a diagnostic and/or therapeutic flow-chart in acute recurrent pancreatitis? // *JOP. J. Pancreas (Online)*.—2001.—Vol. 2 (6).—P.414-421.
312. *Masci E., Fanti L., Mariani A. et al.* Selection criteria for pre-operative endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic-laparoscopic treatment of biliary stones // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.—Vol.11.— P.781—784.
313. *Matos C., Metens T., Deviere J. et al.* Pancreatic duct: morphology and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation // *Radiology*.— 1997.— Vol.203.—P.435—441.
314. *Matos C., Deviere J., Cremer M. et al.* Acinar filling during secretin-stimulated MR pancreatography//*Am. J. Roentgenol.*—1998.—Vol. 171 (1).— P. 165—169.
315. *Matuchabsky C., Rambaud J. C., Modigliani R., Berner J. J.* Vitamin B₁₂ malabsorption in chronic pancreatitis // *Gastroenterol.*— 1974.— Vol.67.— P.406—407.
316. *Maule W. F., Reber H. A.* Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts, pancreatic ascites and pancreatic fistulas.— In: Go V. L. W., DiMagno E. P., Gardner J. D., Lebenthal E., Reber H. A., Scheele G. A., eds. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and Disease*.— 2nd ed.— New York: Raven Press, 1993.— P.741— 750.
317. *Mayer J., Ran B., Schoenberg M. H., Beger H. G.* Mechanism and role of trypsinogen activation in acute pancreatitis // *Hepatogastroenterol.*— 1999.—Vol.46.— P.2757—2763.
318. *Meshkinpour H., Mallot M., Eskerling G. B., Bookman L.* Bile duct dyskinesia. Clinical and manometric study// *Gastroenterology*.— 1984.—Vol.87.— P.759—62.
319. *Mitchell C. J., Humprey C S., Bullen A. W. et al.* Improved diagnostic accuracy of a modified oral pancreatic function test // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1979.— Vol.14.— P.737—741.
320. *Mitchell C. J., Field H. P., Simpson F. G. et al.* Preliminary evaluation of a single-day tubeless test of pancreatic function // *Br. Med. J.*— 1981.— Vol.282.— P.1751 —1753.
321. *Miyake H., Harada H., Kunichika K. et al.* Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis // *Pancreas*.— 1987.— Vol.2.— P.378-385.
322. *Mizuno R., Hayakawa T., Noda A.* Determination of elastase in duodenal aspirates during pancreozymin secretion test and its diagnostic significance // *Jpn. J. Clin. Pathol.*— 1983.—Vol.31.— P.914—918.
323. *Mizuno R., Hayakawa T., Noda A.* Elastase secretion in pancreatic disease // *Am. J. Gastroenterol.*—1985.—Vol.80.—P.113-117.
324. *Montalto G., D'Angelo P. et al.* Serum and fecal pancreatic enzymes in beta-thalassemia major// *Int. J. Pancreatol.*— 1997.—Vol. 22 (2).—P.113-135.
325. *Mulhausen R., Brown D. C., Onstand G.* Renal clearance of amylase during pancreatitis // *Metabolism*.— 1969.— Vol.18.— P.669-744.
326. *Nagata A., Homma T., Oguchi H. et al.* Study of chronic alcohol pancreatitis by means of serial pancreatoziminsecretin tests // *Digestion*.— 1986.— Vol.33.— P.135—145.
327. *Nanashima A., Yamaguchi H., Fukuda T. et al.* Evaluation of pancreatic secretion after administration of secretin: application of magnetic resonance imaging // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2001.— Vol.16.— P.87-92.
328. *Neoptolemos J. P., Bailey I. S., Carr-Locke D. L.* Sphincter of Oddi dysfunction: results of treatment by endoscopic sphincterotomy // *Br. J. Surg.*— 1988.— Vol.75.— P.454—459.
329. *Neoptolemos J., Kemppainen E., Mayer J., Fitzpatrick J., Raraty M., Slavin J. et al.* Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide: a multicentre study // *Lancet*.— 2000.—Vol.355.— P. 1955—1960.
330. *Nevalainen T., Hietaranta A., Kemppainen E. et al.* Phospholipase A₂ and bactericidal/per-

- meability-increasing protein in acute pancreatitis // *Digestion*.—1997.— Vol.58 (Suppl. 2).— P. 42.
331. *Nicaise N., Pellet O., Metens T. et al.* Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts // *Eur. Radiol.*—1998.—Vol.8.—P. 16-22.
 332. *Niederau C., Grendell J. H.* Diagnosis of chronic pancreatitis // *Gastroenterol.*— **1985.**— **Vol.88.**— **P.1973**—1995.
 333. *Norton S. A., Alderson D.* Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the detection of bile stones // *Brit. J. Surg.*— 1997.—Vol. 84 (10).—P. 1366-1369.
 334. *Okabe A., Hirota M., Nozawa F. et al.* Altered cytokine response in rat acute pancreatitis complicated with endotoxemia // *Pancreas*.— 2001,— Vol.22.— P.32—39.
 335. *O'Malley M. E., Boland G. W., Wood B. J. et al.* Adenocarcinoma of the head of the pancreas: determination of surgical unresectability with thin-section pancreatic-phase helical CT // *Am. J. Roentgenol.*— 1999.— Vol.173.— P.1513—1518.
 336. *Owyang C., Scarpello J. H., Vinik A. I.* Correlation between pancreatic enzyme secretion and plasma concentration of human pancreatic polypeptide in health and in chronic pancreatitis // *Gastroenterol.*— 1982.— Vol.83.— P.55—62.
 337. *Pavone P., Laghi A., Catalano C et al.* MR-cholangiography: techniques and clinical applications // *Europ. Radiol.*— 1998,— Vol. 8 (6).— P.901-910.
 338. *Pap A.* Pancreatic head mass: How can we treat it? Chronic pancreatitis: conservative treatment//JOP. *J. Pancreas (Online)*.—2000,—Vol. 1 (Suppl. 3).—P.143—153.
 339. *Pedersen N. T.* Estimation of assimilation of simultaneously ingested 14C-triolein and 3H-oleic acid as a test of pancreatic digestive function // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1984.— Vol.19.—P.161-166.
 340. *Pedersen N. T., Halgreen H.* Simultaneous assessment of fat maldigestion and fat malabsorption by a double-isotope method using fecal radioactivity // *Gastroenterol.*— **1985.**— **Vol.88.**— **P.47-54.**
 341. *Perez M. M., Newcomer A. D., Moertel C G. et al.* Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer // *Cancer*.— 1983,— Vol.52.— P.346-348.
 342. *Petersen J. M., Forsmark C E.* Chronic pancreatitis and maldigestion // *Semin. Gastrointest. Dis.*—2002.—Vol. 13 (4).—P.191—199.
 343. *Petersson U., Appellros S., Borgstrom A.* Immuno-reactive anionic trypsin in serum and urine — a reliable marker for acute pancreatitis // *Pancreat. Club*,— 1996.— P.115.
 344. *Petrin P., Andreoli A., Antoniutti M. et al.* Surgery for chronic pancreatitis: what quality of life ahead? // *World J. Surg.*— 1995.— Vol.19.— P.398-402.
 345. *Petrozzo J. A., Dutta S. K., Latham P. S. et al.* Prevalence and natural history of distal common bile duct stenosis in alcoholic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*—1984.—Vol.29.— P.890-895.
 346. *Pezzilli R., Billi P., Miglioli M., Gullo L.* Serum amylase and lipase concentrations and lipase/amylase ratio in assessment of etiology and severity of acute pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1993.— Vol.38.— P.1265-1269.
 347. *Pezzilli R., Billi P., Barakat B. et al.* Ultrasonographic evaluation of the common bile duct in biliary acute pancreatitis patients: comparison with endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *J. Ultrasound Med.*— 1999.— Vol.18.— P.391-394.
 348. *Pezzilli R., Morselli-Labate A. M., Barbieri A. R., Platu L.* Clinical usefulness of the serum carboxypeptidase B activation peptide in acute pancreatitis // *JOP. J. Pancreas (Online)*.— 2000,—Vol.1.—P.58-68.
 349. *Ragozzino A., Mariano S.* Pancreatic head mass: What can be done? Diagnosis: magnetic resonance imaging // *JOP. J. Pancreas (Online)*.— 2000.— Vol. 1 (Suppl. 3).— P. 100—**107.**
 350. *Reber H. A., Karanjia N. D., Alvarez C. et al.* Pancreatic blood flow in cats with chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1992.— Vol.103.— P.652—659.
 351. *Reber P. U., Uhl W., Buchler M. W.* Pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Differential diagnosis and therapy // *Chirurg*,— 1997.— Vol. 68 (9).— P.881—887.
 352. *Reuss J., Bettenmaier G.* Transabdominale sonographie bei Erkrankungen des Pankreas // *Schweiz. Med. Wschr.*—1993,—Bd. 123 (21).—S. 1049-1058.
 353. *Riche F. C., Cho/ley B. P., Laisne M. J. et al.* Inflammatory cytokines, C reactive protein, and procalcitonin as early predictors of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis // *Surgery*.— 2003.— Vol. 133.— P.257-262.
 354. *Robberecht P., Cremer M., Vandermeers A. et al.* Pancreatic secretion of total protein and of

- three hydrolases collected in healthy subjects via duodenoscopic cannulation. Effect of secretin, pancreozymin and caerulein // *Gastroenterology*,— 1975.— Vol.69.— P.374—379.
355. Rolny P., Lukes P. J., Gamklou R. et al. A comparative evaluation of endoscopic retrograde pancreatography and secretin-CCK test in the diagnosis of pancreatic disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1978.—Vol.13.—P.777—781.
 356. Rolny P., Anderberg B., Ihse I. et al. Pancreatitis after sphincter of Oddi manometry // *Gut*— 1990.— Vol.31.— P.821—824.
 357. Ros E., Navarro S., Bru C et al. Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy // *Gastroenterology*- 1991.-Vol.101.— P.1701—1709.
 358. Rosch W., Koch H., Demling L. Manometric studies during ERCP and endoscopic papillotomy // *Endoscopy*.- 1976.—Vol.8.- P.30-33.
 359. Rossi L., Whitcomb D. C., Ehrlich G. D. et al. Lack of R117H mutation in the cationic trypsinogen gene in patients with tropical pancreatitis from Bangladesh // *Pancreas*.— 1998.-Vol.17.-P.278-280.
 360. Sahai A. V., Zimmerman M., Aabakken L. et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Gastrointest. Endosc.*— 1998,- Vol. 48 (1).-P. 18-25.
 361. Saito T., Tanaka S., Yoshida H. et al. A Case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery // *Pancreatology* — 2002,—Vol. 2 (6).— P.550-556.
 362. Santo E. Pancreatic cancer imaging: which method? // *JOP. J. Pancreas (Online)*.— 2004.-Vol. 5 (4).- P.253-257.
 363. Sarles H. Chronic pancreatitis and diabetes // *Baillieres Clin. Endocrinol. Metab.*— 1992.-Vol.6.-P.745-775.
 364. Same M., Yuceyar H., Turkel N. et al. An experimental model of hemolysis-induced acute pancreatitis // *Braz. J. Med. Biol. Res.*— 2003.- Vol. 36 (7).- P.879—886.
 365. Scarpello J. N. Vinik A. I., Rader D., Owyang C. Correlation between duodenal trypsin and plasma pancreatic polypeptide: evidence for modulation of human pancreatic polypeptide (HPP) responses to secretin by duodenal luminal factors // *Gastroenterol.*— 1980.— Vol.78.— P.1252.
 366. Schnlmerich J. Cytokines in inflammatory pancreatic disease // *Gut*.—1997.—Vol.41 (Suppl. 3).- P.75.
 367. Schwabe A. D., Cozzetto F. J., Bennet L. R., Mellinkoff S. M. Estimation of fat absorption by monitoring of expired radioactive carbon dioxide after feeding a radioactive fat // *Gastroenterol.*— 1962.-Vol.42.- P.285-291.
 368. Schwert G. W., Eisenberg M. A. The kinetics of the amidase and esterase activity of trypsin II I. *Biol. Chem.*- 1949.-Vol.179.-P.665-672.
 369. Schwert G. W., Takenaka Y. A spectrophotometric determination of trypsin and chymotrypsin// *Biochim. Biophys. Acta.*— 1955.—Vol.16.— P.570—575.
 370. Scicchitano J., Saccone G. T., Baker R. A. et al. How safe is endoscopic sphincter of Oddi manometry? // *J. Gastroenterol. HepatoL*— 1995.—Vol.10.— P.334—336.
 371. Seifert I., Ganser R., Rendel W. Die resorption eines proteolytischen enzymes pflanzlichen ursprunges aus dem magen-darm-trakt in das blut und die lympe von erwachsenen // 2. *Gastroenterol.*—1979.-Vol. 17 (1).— P.1—8.
 372. Sherman S., Lehman G. A. ERCP- and endoscopic sphincterotomy-induced pancreatitis // *Pancreas* - 1991.- Vol.6.- P.350-357.
 373. Sherman S., Hawes R. H., Savides T. J. et al. Stent-induced pancreatic ductal and parenchymal changes: Correlation of endoscopic ultrasonography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Gastrointest. Endosc*— 1996.— Vol.44.— P.276—282.
 374. Shimada M., Andoh A., Hata K. IL-6 secretion by human pancreatic periacinar myofibroblasts in response to inflammatory mediators // *J. Immunol.*— 2002.— Vol. 168.— P.861 — 868.
 375. Shimizu T., Suzuki R., Yamashiro Y. Magnetic resonance cholangiopancreatography in assessing the cause of acute pancreatitis in children // *Pancreas*.—2001.—Vol.22.—P.196—199.
 376. Sica G. T., Braver J., Cooney M. J. et al. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis // *Radiology*.-1999.-Vol.210.-P.605-610.
 377. Skude G., Eriksson S. Serum isoamylases in chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.*- 1976.-Vol.8.- P.402-407.

378. Smith F. W., Reid A., Hutchison J. M. S., Mallard J. R. Nuclear magnetic resonance imaging of the pancreas // Radiology,— 1982.—Vol.142.— P.677—680.
379. Smith H. W., Finkelstein N., Aluminosa L. et al. The renal clearances of substituted hippuric acid derivatives and other aromatic acids in the dog and man // J. Clin. Invest,— 1945.— Vol.24.— P.388—404.
380. Soldan W., Henker J. et al. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase 1 in feces of children // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr,— 1997.—Vol. 24 (1).—P.53-55.
381. Soto J. A., Barish M. A., Yucel E. K. et al. Pancreatic duct: MR cholangiopancreatography with a three-dimensional fast spin-echo technique // Radiology.— 1995.— Vol.196.— P.459-464.
382. Spiro H. M. Clinical gastroenterology,— New York — Toronto — London: Macmillan, 1977,— 1290 p.
383. Stagg B. H., Wood T. P. Radioimmunoassay of trypsin. A new aid in the assessment of pancreatic function // Ann. Clin. Biochem,— 1979,— Vol.16.— P.147-151.
384. Stein J., Schoonbroodt D. et al. Measurement of fecal elastase 1 by immunoreactivity: a new indirect test of the pancreatic function // Gastroenterol. Clin. Biol,— 1996.— Vol. 20 (5).— P.424—429.
385. Stein J., Jung M. et al. Immunoreactive elastase 1: clinical evaluation of a new noninvasive test of the pancreatic function // Clin. Chem.— 1996.—Vol. 42 (2).— P.2224—2226.
386. Stern I., Roberts-Thomson I. C., Hansky J. Correlation between pancreatic polypeptide response to secretin and ERCP findings in chronic pancreatitis // Gut.— 1982.—Vol.23.— P.235-238.
387. Stiris M. G., Tennoe B., Aadland E., Lunde O. C MR cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with suspected common bile duct stones // Acta. Radiol.— 2000.— Vol.41.— P.269-272.
388. Strasberg S. M., Middleton W. D., Teefey S. A. et al. Management of diagnostic dilemmas of the pancreas by ultrasonographically guided laparoscopic biopsy // Surgery.— 1999.— Vol.126.— P.736—741.
389. Sugerman H. J., Barnhart G. R., Newsome H. H. Selective drainage for pancreatic, biliary and duodenal obstruction secondary to chronic fibrosing pancreatitis // Ann. Surg.— 1986.— Vol.203.— P.558-567.
390. Sugiyama M., Atomi Y. Acute biliary pancreatitis: the roles of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography // Surgery.— 1998.— Vol. 124.— P.14—21.
391. Sugiyama M., Atomi Y., Saito M. Intraductal papillary tumors of the pancreas: evaluation with endoscopic ultrasonography // Gastrointest. Endosc— 1998,—Vol. 48 (2).— P.164—171.
392. Sziegoleit A. A novel proteinase from human pancreas // Biochem. J.— 1984.— Vol.219.— P.735—742.
393. Sziegoleit A., binder D. Die menschliche pancreas-elastase 1, Biochemische und klinische Aspekte // Medwelt,— 1991.— Bd.42,— S.682—684.
394. Taki T., Goto H., Naitoh Y. et al. Diagnosis of mucin-producing tumor of pancreas with the intraductal ultrasonographic system // J. Ultrasound Med,—1997.—Vol. 16 (1).— P. 1-6.
395. Talamini G., Bassi C, Falconi M. et al. Pain relapses in the first 10 years of chronic pancreatitis//Am. J. Surg.—1996.—Vol.171.—P.565-569.
396. Talamini G., Bassi C, Butturini G. et al. Outcome and quality of life in chronic pancreatitis //JOP. J. Pancreas (Online).-2001.-Vol. 2 (4).-P.117-123.
397. Tanaka M., Ikeda S., Nakayama F. Non-operative measurement of pancreatic and common bile duct pressures with a microtransducer catheter and effects of duodenoscopic sphincterotomy // Dig. Dis. Sci.— 1981.—Vol.26.— P.5445-5452.
398. Tanner A. R. Fisher D., Ward C, Smith C L. An evaluation of the one-day NBT-PABA3 ¹⁴C-PABA in the assessment of pancreatic exocrine insufficiency // Digestion.— 1984.— Vol.29.— P.42-46.
399. Tarnasky P., Cunningham J., Cotton P. et al. Pancreatic sphincter hypertension increases the risk of post-ERCP pancreatitis // Endoscopy,— 1997.— Vol.29.— P.252—257.
400. Tarnasky P. R., Hoffman B., Aabakken L. et al. Sphincter of Oddi dysfunction is associated with chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol.— 1997.— Vol.92.— P.1125—1129.
401. Tenner S., Fernandez-del Castillo C, Warshaw A. et al. Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis // Int. J. Pancreatol.— 1997.—Vol.21.—P.105-110.

402. Tenner S. M., Banks P. A., Wiersema M. J., Van Dam J. Evaluation of pancreatic disease by endoscopic ultrasonography // *Am. J. Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 92 (1).— P. 18—26.
403. Tennoe B., Stiris M. G., Dullerud R. et al. Magnetic resonance tomography of biliary and pancreatic ducts // *Tidsskr. Nor. Laegeform.*— 1999.—Vol. 119 (22).— P.3252—3256.
404. Tetlow V. A., Lobley R. W., Herman K., Braganza J. M. A one-day oral pancreatic function test using a chymotrypsin-labile peptide and a radioactive marker // *Clin. Trials J.*— 1980.— Vol.17.— P.121 —130.
405. Thomas P. D., Turner J. G., Dobbs B. R. et al. Use of (99m) Tc-DISIDA biliary scanning with morphine provocation for the detection of elevated sphincter of Oddi basal pressure // *Gut.*— 2000.— Vol.46.— P.838-841.
406. Toouli J., Roberts-Thomson I. C., Kellow J. et al. Manometry based randomised trial of endoscopic sphincterotomy for sphincter of Oddi dysfunction // *Gut.*—2000,—Vol.46.— P.98-102.
407. Torrens J. K., McWhinney P. H. M. Acute pancreatitis: Normal serum amylase does not exclude severe acute pancreatitis // *Brit. Med. J.*— 1998.— Vol.316.— P.1982.
408. Toskes P. P., Dawson W., Curington C et al. Non-diabetic retinal abnormalities in chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.*— 1979.—Vol.300.— P.942-936.
409. Toskes P. P. Current concepts of cobalamin (vitamin B₁₂) absorption and malabsorption // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1980.—Vol.2.— P.287—297.
410. Toskes P. P. Bentiromide as a test of exocrine pancreatic function in adult patients with pancreatic exocrine insufficiency. Determination of appropriate dose and urinary collection interval // *Gastroenterol.*— 1983.—Vol.86.— P.565-569.
411. Trepsi E., Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis // *Curr.Med.res.Opin.*— 1999.—Vol. 15 (1).—P.47—52.
412. Tsubakio K., Kiriyaama K., Matsushima N. et al. Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // *Intern. Med.*— 2002.—Vol. 41 (12).— P.I 142—1146.
413. Tsutsumi Y., Nagura H., Watanabe K. Immunohistochemical observations of carcinoembryonic antigen (CEA) and CEA-related substances in normal and neoplastic pancreas // *Am. J. Clin. Pathol.*— 1984,—Vol.82.— P.535-534.
414. Twerski Y., Banks S. Nutritional deficiencies in chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 1989.—Vol.18.— P.543-565.
415. Tytgat G. N. J., Bruno M. J. Chronic pancreatitis.— London: Times Mirror Int. Publishers Ltd., 1996.
416. Uchida K., Okazaki K., Konishi Y. et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95 (10).— P.2788-2794.
417. Uhl W., Buchler M., Malfertheiner P. et al. PMN-elastase in comparison with CRP, anti-proteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis // *Pancreas.*— 1991.—Vol.6.—P.253-259.
418. Uhl W., Schrag H.-J., Schmitter N. et al. Pathophysiological role of secretory type I and II phospholipase A2 in acute pancreatitis: An experimental study in rats // *Gut.*— 1997.— Vol. 40 (3).— P. 1-5.
419. Usuki N., Okabe Y., Miyamoto T. Intraductal mucin-producing tumor of the pancreas: diagnosis by MR cholangiopancreatography // *J. Comput. Assist. Tomogr.*— 1998.— Vol.22.— P.875-879.
420. Van Dyke J. A., Stanley R. J., Berland L. L. Pancreatic imaging // *Ann. Intern. Med.*— 1985.—Vol.102.—P.212-217.
421. VanLaethem J. L., Eskinazi R., Louis H. et al. Multisystemic production of interleukin 10 limits the severity of acute pancreatitis in mice // *Gut.*— 1998,—Vol. 43 (3).— P. 408—413.
422. Varghese J. C., Farrell M. A., Courtney G. et al. A prospective comparison of magnetic resonance cholangiopancreatography with endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the evaluation of patients with suspected biliary tract disease // *Clin. Radiol.*— 1999.— Vol.54.— P.513—520.
423. Varghese J. C., Liddell R. P., Farrell M. A. et al. Diagnostic accuracy of magnetic resonance cholangiopancreatography and ultrasound compared with direct cholangiography in the detection of choledocholithiasis // *Clin. Radiol.*— 2000.—Vol.55.— P.25—35.
424. Ventrucci M., Pezz'IH R-, Garulli R. Clinical evaluation of a new rapid assay for serum lipase determination. // *Ital. J. Gastroent.*— 1994,—Vol. 26 (3).—P.132-136.
425. Venu R. P., Brown R. D., Halline A. G. The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute and chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 34 (5).— P.560—568.

426. *Varghese J. C., Farrel M. A., Coutney G. et al.* Role of MR- cholangiopancreatography in patients with failed or inadequate ERCP // *Amer. J. Roentgenol.*— 1999.— Vol. 173 (6).— P.1527-1533.
427. *Walcowiak J., Cichy W. et al.* Comparison of fecal elastase 1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patient with cystic fibrosis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1999 — Vol. 34 (2).— P.202-207.
428. *Walter J. F., Chunang V. P., Brookstein J. J. et al.* Angiography of massive haemorrhage secondary to pancreatic deacease // *Radiology.*— 1977.— Vol.124.— P.337—342.
429. *Weber H., Dummmler W., Liebe S.* Excretory pancreas function // *Zeitschrift Gastroenteroi.*- 1993- Bd. 31 (10).-S.592-599.
430. *Whitaker J. F.* A rapid and specific method for the determination of pancreatic lipase in serum and urine // *Clin. Chim. Acta.*- 1973.- Vol.44.- P.133-138.
431. *Wiersema M. J., Hawes R. H., Lehman G. A. et al.* Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin // *Endoscopy.*— 1993,—Vol.25.— P.555-564.
432. *Wiersema M. J.* Diagnosing chronic pancreatitis: shades of gray // *Gastrointest. Endosc*— 1998,- Vol.48.- P. 102-106.
433. *Wiggins H. S.* Simple method for estimating trypsin // *Gut.*— 1967.— Vol.8.— P.415—416.
434. *Williams R. B., Russel R. M., Dutta S. K., Giovetti W. C* Alcoholic pancreatitis: patients at high risk of acute zinc deficiency // *Am. J. Med.*- 1979.— Vol.66.- P.889—893.
435. *Winternitz T., Habib H., Kiss K., Tihanyi T.* Pancreatic head mass: What can be done? Diagnosis: computed tomography scan // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2000.— Vol. 1 (Suppl. 3).- P.95-99.
436. *Wisloff F., Jacobsen J., Osnes M.* Stenosis of the common bile duct in chronic pancreatitis / *Br. J. Surg.*- 1982,- Vol.69.- P.52-54.
437. *Warning H., Mullertz S., Thaysen E. H., Bang H. O.* pH and concentration of pancreatic enzymes in aspirates from the human duodenum during digestion of a standard meal in patients with intestinal disorders // *Scand. J. Gastroentorol.*— 1967.— Vol.2.— P.81—89.
438. *Yakata M., Yata E., Sugita O. et al.* Technical methods and clinical significance for the assay of amylase isoenzymes, with particular reference to salivary amylase // *Acta. Med. et Biol.*— 1980.— Vol. 28 (1).— P.31—39.
439. *Zhang Q., Ni Q., Cai D. et al.* Mechanisms of multiple organ damages in acute necrotizing pancreatitis // *Chin. Med. J.*— 2001.— Vol.114.- P.738—742.

Лечение хронического панкреатита

До настоящего времени, несмотря на значительные успехи, достигнутые в фармакотерапии панкреатита, включая внедрение новых схем лечения и расширение показаний к использованию уже существующих препаратов, разработку новых галенических форм и принципиально новых лекарственных средств, наиболее сложным разделом панкреатологии остается лечение ХП. Ежегодно появляется большое количество научных работ, посвященных данным вопросам, в которых не всегда просто разобраться практическому врачу, поскольку нередко результаты исследований бывают противоречивыми и неоднозначными, что в значительной степени связано с многогранностью патогенеза и полиэтиологичностью ХП.

Большое количество средств, используемых в лечении ХП, часто ставит перед практическим врачом сложную задачу выбора наиболее эффективных их комбинаций у конкретного больного. Поэтому остается открытой проблема разработки критериев выбора тактики лечения ХП с учетом индивидуальных характеристик пациента. Поскольку стадия обострения ХП как по патогенезу, так и по исходам, сходна с течением ОП, зависящим от интенсивности и качества проводимой терапии [83], в этой главе мы позволим себе представить современные взгляды на комплексный подход в лечении ХП, включая фармакотерапевтические, эндоскопические и хирургические методики. Отдельное внимание отведено диетотерапии, нутритивной коррекции и лечению экзокринной панкреатической недостаточности.

6.1. Диетотерапия и нутритивная поддержка

Неспособность врача обеспечить питание больного должна расцениваться как решение умышленно уморить его голодом; решение, для которого в большинстве случаев трудно подобрать оправдание.

Арвид Вретлинд

Проблема питания больного человека в наиболее развитых странах считается одной из ведущих в практической медицине. Большая часть заболеваний характеризуется хроническим дефицитом важнейших микро- и макро-нутриентов, а дальнейшее ограничение их поступления с пищей способствует ухудшению течения заболевания. Наиболее часто это наблюдается в тех случаях, когда больной не может питаться естественным путем или получать адекватное количество необходимых питательных веществ с пищей, что в полной мере применимо к больным панкреатитом [214].

Лечебное питание, или диетическая терапия, исторически занимало заметное место в лечении заболеваний органов пищеварения, так как способствовало нормализации сложной деятельности всего желудочно-кишечного тракта. Известно, что адекватная диетотерапия способствует разви-

тию процессов адаптации и компенсации нарушенных функций, с ее помощью можно обойти измененные звенья обмена веществ, получить иммуномодулирующий, антиоксидантный и другие эффекты [55]. Хотя вся история медицины свидетельствует о том, что лечебное питание является неотъемлемой составляющей терапии заболеваний внутренних органов, в последнее десятилетие представления о диетотерапии при ХП заняли диаметрально противоположную позицию. Появляется все больше публикаций в рамках научно-популярной литературы, авторами которых зачастую являются весьма сомнительные «специалисты», спекулирующие на желании больных людей быть здоровыми. Все чаще предлагаются различные альтернативные и причудливые диеты, хотя известно, что к настоящему моменту ни одна из них не является научно доказанной, а у больных ХП их применение может нанести существенный вред здоровью. Более того, существуют авантюрные предложения полностью отменить любые диетические подходы в комплексном лечении ХП ввиду наличия высокоэффективных лекарственных средств.

В то же время и в научных кругах за последние годы закономерно стали проявляться тенденции к пересмотру принципов лечебного питания М. И. Певзнера [23, 113], что обусловлено изменением представлений о сущности питания, появлением генетически модифицированных натуральных продуктов, широким применением про- и пребиотиков, смесей и растворов для энтерального и парентерального питания и т. д. Действительно, традиционная диета № 5 по Певзнеру содержит недостаточное количество легкоусвояемых белков, витаминов при некотором избытке углеводов и длинноцепочечных триглицеридов. Поэтому среди клиницистов в последние годы возник интерес к поиску новых, более эффективных подходов к диетотерапии у больных ХП [7, 79].

6.1.1. Традиционное питание больных при обострении хронического панкреатита

Первоначальные задачи лечебного питания при обострении ХП сводятся к созданию функционального покоя ПЖ и другим органам проксимального отдела пищеварительного тракта. С этой целью больным запрещается прием пищи через рот. Полное прекращение орального приема воды и пищи на длительный срок у таких пациентов позволяет если не остановить секрецию ПЖ, то, во всяком случае, снизить ее до уровня базальной секреции. Кроме того, установлено, что преждевременное начало оральной пищевой нагрузки способствует раннему рецидиву (клиническому и лабораторному) заболевания. Неблагоприятное действие оральной пищевой нагрузки в ранние сроки от начала заболевания связывают со стимуляцией экзокринной панкреатической секреции в сдавленных отеком панкреатических протоках и рецидивом ферментного поражения в виде отека и некроза ацинарных клеток паренхимы ПЖ. Чем тяжелее течение панкреатита, тем более выражены указанные изменения; даже щелочная минеральная вода резко стимулирует базальную секрецию желудка, а следовательно, и секрецию ПЖ [53]. Обеспечение организма необходимыми пищевыми веществами в период голодания и преобладания катаболических процессов осуществляется за счет нутритивной поддержки, о чем мы и поговорим далее (раздел 6.1.3).

Основные принципы диетотерапии больных ХП в период обострения [254]: 1. Голод и нутритивная поддержка в период выраженных клинических и метаболических признаков аутолитического процесса в ПЖ.

2. Переход к полноценному питанию по возможности в кратчайшие сроки, особенно это касается квоты белка.

3. Постепенное включение блюд и продуктов в пищевой рацион при расширении диеты.

4. Постепенное увеличение объема вводимой пищи и калорийности рациона при расширении диеты.

5. Максимальное механическое и химическое щажение ПЖ и других органов проксимального отдела пищеварительного тракта.

Итак, в первые 1—2 дня от начала обострения ХП применяют голод. При отсутствии рвоты и признаков гастро- и дуоденостаза разрешается только прием жидкости в количестве 1,0—1,5 л в сутки (5—6 раз по 200 мл). Назначают щелочную минеральную воду комнатной температуры без газа (боржоми), отвар шиповника (1—2 стакана), некрепкий чай [29, 47].

На фоне проводимой терапии по мере улучшения общего состояния (обычно на 2—3-й день от начала обострения) можно приступить к осуществлению перевода больного сначала на ограниченное, а затем и на полноценное пероральное питание. При этом остаются в силе основные принципы диетотерапии больных ХП — диета должна быть механически и химически щадящей, малокалорийной и содержащей физиологическую норму белка (с включением 30 % белка животного происхождения).

Так как жидкая пища и углеводы в наименьшей степени стимулируют панкреатическую и желудочную секрецию, пероральное питание начинают со слизистых супов, жидких протертых молочных каш, овощных пюре и киселей из фруктового сока. При расширении диеты строго соблюдается принцип постепенности как в отношении увеличения объема и калорийности рациона, так и в отношении включения в него отдельных блюд и пищевых продуктов. Необходимо принимать во внимание возможные отрицательные эффекты на течение заболевания длительного редуцированного питания, а следовательно, перевод больных на полноценный пищевой рацион должен осуществляться в кратчайшие, по возможности, сроки, особенно это касается белковой части рациона, так как достаточное количество белка необходимо для обеспечения синтеза ингибиторов панкреатических ферментов [29].

Исключаются продукты, вызывающие метеоризм, содержащие грубую клетчатку, богатые экстрактивными веществами, стимулирующие секрецию пищеварительных соков (мясные и рыбные бульоны, грибные и крепкие овощные отвары, жирные сорта мяса и рыбы — баранина, свинина, гусь, утка, осетрина, севрюга, сом и т. п.; жареные блюда, сырые овощи и фрукты, копчености, консервы, колбасные изделия, сдобные и свежеспеченные мучные и кондитерские изделия, черный хлеб, мороженое, алкоголь, пряности и специи).

Всю пищу готовят в вареном виде, на пару, жидкой или полужидкой консистенции. Режим питания дробный (5—6 раз в сутки).

Перечень рекомендуемых продуктов и блюд: сухари, слизистые супы из различных круп, мясо и рыба нежирных сортов, яйцо всмятку, паровой омлет, молоко только в блюдах, творог свежеприготовленный некислый, паровые пудинги. Несоленое сливочное масло можно добавлять в готовые блюда, овощи в виде пюре, яблоки в печеном виде, исключаются антоновские. Разрешаются протертые компоты из сухих и свежих фруктов, кисели, желе, мусс на ксилите, сорбите; некрепкий чай, минеральная вода, отвар шиповника [47, 80].

Подобную диету больным необходимо назначать еще 3—4 дня. Затем можно перевести больного на механически щадящий вариант диеты на 3—

Таблица 6.1

Примерное однодневное меню рекомендуемого рациона на 3—4-е сутки от начала атаки панкреатита (по Зикеевой В. Л., с изм. [29])

Наименование продуктов и блюд	Вы- ход, г	Содержание, г		
		белки	жиры	углеводы
<i>Первый завтрак</i>				
Каша манная молочная жидкая протертая без масла и без сахара (1/2 порции)	135	3,7	3,6	19,1
Чай	180	—	—	—
<i>Второй завтрак</i>				
Боржоми	200	—	—	—
<i>Обед</i>				
Суп овсяный слизистый (1/2 порции)	250	3,7	6,7	11,3
Пюре морковное (1/2 порции)	75	1,2	1,9	6,8
Чай	180			
<i>Полдник</i>				
Боржоми	200	—	—	—
<i>Ужин</i>				
Каша рисовая молочная протертая жидкая без масла и без сахара (1/2 порции)	110	3,1	3,5	23,4
Чай	180			
<i>На ночь</i>				
Кисель из фруктового сока без сахара	180	0,2	—	13,0
<i>На весь день</i>				
Сахар	15	—	—	14,8
Все блюда готовятся без соли				
Всего:	1630	11,9	15,7	88,4

Энергетическая ценность — 542,5 ккал

8 нед., а затем при стойкой ремиссии разрешить вариант диеты без механического щажения.

В табл. 6.1—6.4 представлены примерные однодневные меню рекомендуемых рационов для больных с обострением ХП согласно методике диетотерапии, разработанной в НИИ питания РАМН.

Обычно через 2—3 нед после атаки ХП больной уже может быть переведен на механически щадящий вариант диеты (табл. 6.5), которую он должен соблюдать в течение всего периода перехода заболевания к стадии стойкой клинической ремиссии (как правило, в течение 3—8-й и последующих недель) [29].

6.1.2. Традиционное питание больных хроническим панкреатитом в периоде ремиссии

Основным средством стабилизации течения ХП в периоде ремиссии является тщательное соблюдение диетического режима. Диета в стадии ремиссии должна содержать повышенное количество белка — 120—140 г/сут, 60 % белка должно быть животного происхождения. Рекомендуется пони-

Таблица 6.2

Примерное однодневное меню рекомендуемого рациона на 5—6-е сутки от начала атаки панкреатита (по Зикеевой В. Л., с изм. [29])

Наименование продуктов и блюд	Вы- ход, г	Содержание, г		
		белки	жиры	углеводы
<i>Первый завтрак</i>				
Каша овсяная молочная, протертая без сахара и без масла (1/2 порции)	125	4,2	1,9	15,1
Чай	180	—	—	—
<i>Второй завтрак</i>				
Суфле из обезжиренного творога	140	22,4	5,4	10,1
<i>Обед</i>				
Суп перловый слизистый (1/2 порции)	250	3,9	8,6	10,1
Пюре картофельное (1/2 порции)	75	1,9	2,5	13,2
Чай	100	—	—	—
<i>Полдник</i>				
Омлет белковый паровой	75	6,3	2,5	1,7
Боржоми	200	—	—	—
<i>Ужин</i>				
Каша манная молочная жидкая без масла и без сахара (1/2 порции)	125	3,5	2,6	16,3
Чай	180	—	—	—
<i>На ночь</i>				
Кисель из фруктового сока без сахара	180	0,2	—	13,0
<i>На весь день</i>				
Сахар	15	—	—	14,8
Все блюда готовятся без соли				
Всего:	1840	42,6	23,6	94,3

Энергетическая ценность — 758,3 ккал

женное количество жиров (60—80 г/сут), причем количество жира должно быть равномерно распределено на все приемы пищи в течение дня. Жиры в чистом виде из рациона исключаются вовсе. Рацион должен содержать около 350 г углеводов в сутки, главным образом за счет простых легкоусвояемых. Общий калораж должен составлять 2500—2800 ккал/сут. Также ограничивается в рационе поваренная соль (до 6 г в сутки) [29, 47].

Даже при значительном улучшении состояния здоровья и кажущемся благополучии не следует допускать резких нарушений ни со стороны качественного содержания диеты, ни со стороны режима питания. Диета больных в этом периоде включает в основном те же продукты, что и при обострении, только блюда могут быть менее щадящими: протертые супы заменяют обычными вегетарианскими, каши могут быть более густыми, рассыпчатыми, включаются макаронные изделия, растительная клетчатка в сыром виде (овощи и фрукты), могут включаться мягкие неострые сыры, докторская колбаса, отварное мясо кусками, печеная рыба. Пищу готовят в протертом виде, на пару или запекают в духовке [74, 80].

Режим питания дробный (5—6 раз в день), приемы пищи рекомендуются небольшими по объему порциями. Обязательным дополнением этому

Таблица 6.3

Примерное однодневное меню рекомендуемого рациона на 7—8-е сутки от начала атаки панкреатита (по Зикеевой В. Л., с изм. [29])

Наименование продуктов и блюд	Вы- ход, г	Содержание, г		
		белки	жиры	углеводы
<i>Первый завтрак</i>				
Каша гречневая молочная, протертая без масла и са- хара	250	9,1	4,1	36,1
Энпит белковый 25 %	100	11,0	3,5	7,5
<i>Второй завтрак</i>				
Кнели из отварной рыбы паровые без масла	105	20,5	7,7	4,9
Боржоми	200	—	—	—
<i>Обед</i>				
Суп овсяный протертый вегетарианский (1/2 порции)	250	2,0	3,8	13,1
Котлета мясная паровая	50	9,9	4,4	3,6
Пюре морковное	150	3,8	5,1	26,4
Чай	180	—	—	—
<i>Полдник</i>				
Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
Отвар шиповника	180	—	—	—
<i>Ужин</i>				
Каша овсяная молочная, протертая без масла и без сахара	200	8,3	5,2	29,6
Чай	180	—	—	—
<i>На ночь</i>				
Кисель из фруктового сока без сахара	180	0,2	—	13,6
<i>На весь день</i>				
Сахар	30	8,3	1,3	29,6
Сухарики из пшеничного хлеба	100	—	—	48,1
Соль (на руки больному)	5	—	—	—
Всего:	2265	76,6	37,7	214,8

Энергетическая ценность — 1502,0 ккал

принципу является медленное и тщательное пережевывание пищи. Температура горячих блюд рекомендуется не выше 57—62 °С, холодных — не ниже 15-17 °С. [29].

В периоде ремиссии ХП сохраняется принцип химического щажения желудка и органов гепатопанкреатодуоденальной зоны. Исключаются из диеты продукты, обладающие выраженным стимулирующим действием на желудочную и панкреатическую секрецию, оказывающие раздражающее действие на слизистые оболочки и рецепторный аппарат органов пищеварительной системы, а также отрицательно влияющие на паренхиму ПЖ и печени [29].

Таким образом, по-прежнему запрещаются острые, кислые, пряные, консервированные продукты, мясные и рыбные бульоны, острые супы, мороженое, кофе, какао, шоколад, бобы, горох, щавель, шпинат, редис, грибы, кислые сорта яблок, лимоны, клюква, вишня, смородина, кислые фруктовые соки, алкогольные напитки, газированные напитки, квас, изделия из сдобного теста.

Таблица 6.4

Примерное однодневное меню рекомендуемого рациона на 9–15-е сутки от начала атаки панкреатита (по Зикеевой В. Л., с изм. [29])

Наименование продуктов и блюд	Вы- ход, г	Содержание, г		
		белки	жиры	углеводы
<i>Первый завтрак</i>				
Котлета мясная паровая	50	9,9	4,4	3,6
Каша манная молочная без сахара и без масла	250	5,5	3,1	41,0
<i>Второй завтрак</i>				
Творог свежеприготовленный	100	18,0	0,6	1,8
Яблоко печеное без сахара	100	0,5	0,5	12,9
<i>Обед</i>				
Суп картофельный с рисом протертый (1/2 порции)	250	3,6	4,4	18,3
Рыба отварная	105	18,3	4,6	0,1
Пюре морковное	150	2,2	3,8	12,1
Кисель из фруктового сока без сахара	180	0,2		13,6
<i>Полдник</i>				
Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
Отвар шиповника	200	—	—	—
<i>Ужин</i>				
Котлета мясная паровая	50	9,3	4,4	3,6
Каша гречневая молочная, протертая без сахара и без масла	250	9,1	5,0	36,4
Чай	180	—	—	—
<i>На ночь</i>				
Кефир	180	5,0	6,3	8,1
<i>На весь день</i>				
Сахар	30	16,2	2,4	29,8
Хлеб пшеничный	200			96,6
Соль (на руки больному)	5			
Всего:	2400	104,4	41,9	279,5

Энергетическая ценность — 2112,7 ккал

Перечень рекомендуемых продуктов и блюд: хлеб пшеничный, подсушенный, несдобное печенье, вегетарианские овощные супы (капуста исключается), крупяные супы (кроме пшена) протертые или слизистые с добавлением небольшого количества сливочного масла (5 г) или сметаны (10 г). Мясо и рыба нежирных сортов в отварном или паровом виде (котлеты, фрикадельки, бефстроганов, пюре, суфле, рулет и пр.); курица, кролик, индейка, треска, окунь, щука, судак, сазан разрешаются в отварном виде куском или рубленые; белковый омлет, творог свежеприготовленный некислый, паровые пудинги. Сметана и сливки разрешаются в небольшом количестве только в блюдах, кефир — некислый. Сыр голландский, российский. Каши из различных круп, протертые полувязкие, готовятся на воде или пополам с молоком. Овощи отварные и запеченные в протертом виде (морковь, тыква, кабачки, картофель, цветная капуста, зеленый горошек, молодая фасоль, свекла), яблоки в печеном виде, исключаются антоновские. Разрешаются протертые компоты из сухих и свежих фруктов, кисели, желе, мусс на ксилите, сорбите; чай некрепкий с лимоном, фрукто-

Таблица 6.5

Примерное однодневное меню рекомендуемого рациона (вариант диеты с механическим щажением) (по Зикеевой В. Л., с изм. [29])

Наименование продуктов и блюд	Вы- ход, г	Содержание, г		
		белки	жиры	углеводы
<i>Первый завтрак</i>				
Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
Каша рисовая молочная, протертая без сахара	220	6,3	7,3	36,4
Чай	180	—	—	—
<i>Второй завтрак</i>				
Творог свежий, нежирный	100	16,7	9,0	2,0
<i>Обед</i>				
Суп из сборных овощей вегетарианский, протертый, 1/2 порции, без сметаны и капусты	250	1,2	3,8	7,6
Котлеты мясные паровые	110	18,9	8,8	7,2
Пюре морковное	150	2,2	3,8	12,1
Компот из свежих яблок протертый без сахара	180	0,1	—	23,8
<i>Полдник</i>				
Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
Отвар шиповника	180	—	—	—
<i>Ужин</i>				
Кнели из отварной рыбы без масла	100	15,4	2,6	4,8
Пюре картофельное	175	3,8	5,0	26,5
Каша овсяная молочная, протертая без сахара	250	8,3	9,9	30,3
Чай	180	—	—	—
<i>На ночь</i>				
Кефир	180	5,0	6,3	8,1
<i>На весь день</i>				
Хлеб белый пшеничный	200	16,2	2,4	96,6
Сахар	30	—	—	—
Всего:	2490	106,1	64,7	241,0

Энергетическая ценность — 2411 ккал

во-ягодные соки без сахара, разбавленные водой, отвар шиповника или черной смородины [47].

Таким образом, целью назначения указанной выше диеты является [29]:

- обеспечение полноценного питания больного,
- создание функционального «комфорта» ПЖ, что способствует профилактике воспалительно-дегенеративных явлений в рапсгеас и восстановлению ее функциональной способности,
- обеспечение адекватности течения репаративных процессов в органе и усиленный синтез эндогенных ингибиторов протеаз,
- обеспечение химического (в меньшей степени механического) щажения ПЖ и других органов желудочно-кишечного тракта,
- предотвращение развития жировой инфильтрации печени,
- уменьшение рефлекторной возбудимости желчного пузыря.

Примерный вариант диеты приведен в табл. 6.6.

При наличии у больного белково-энергетической недостаточности на-

Таблица 6.6

Примерное однодневное меню рекомендуемого рациона (вариант диеты без механического щажения) (по Зикеевой В. Л., с изм. [29])

Наименование продуктов и блюд	Выход, г	Содержание, г		
		белки	жиры	углеводы
<i>Первый завтрак</i>				
Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
Каша гречневая молочная без сахара	250	9,1	5,0	36,4
Чай	180	—	—	—
<i>Второй завтрак</i>				
Творог свежеприготовленный	100	18,0	0,6	1,8
Кефир	180	5,0	6,3	8,1
Яблоко свежее без кожуры	100	0,3	0,3	8,6
<i>Обед</i>				
Суп-лапша вегетарианская, 1/2 порции	250	3,1	4,5	20,1
Куры отварные	100	20,5	7,9	0,5
Рис отварной	150	3,8	4,1	38,6
Кисель из фруктового сока без сахара	180	0,2	—	13,6
<i>Полдник</i>				
Отвар шиповника	180	—	—	—
Сухари из дневной нормы хлеба	25	—	—	—
<i>Ужин</i>				
Рыба отварная	100	19,2	0,7	—
Картофель отварной	150	3,1	5,6	25,2
Каша овсяная молочная без сахара	250	8,3	9,8	30,3
Чай	180	—	—	—
<i>На ночь</i>				
Кефир с растительным маслом	200	5,0	20,7	7,3
<i>На весь день</i>				
Хлеб пшеничный	200	16,2	2,4	96,6
Сахар	30			
Всего:	2875	117,3	70,3	288,7

Энергетическая ценность — 2656,7 ккал.

значают анаболические гормоны с мультивитамино-минеральными комплексами. При упорной полифекалии и стеаторее показано увеличение дозы полиферментных препаратов (до 150 000 ЕД FIP) и дополнительным введением нутритивной поддержки [47]. Выбор конкретной методики нутритивной поддержки зависит от состояния больного, наличия противопоказаний и других факторов, о чем мы подробно поговорим в разделе 6.1.3.

6.1.3. Нутритивная поддержка

Нутритивная поддержка — процесс обеспечения полноценного питания с помощью ряда методов, отличных от обычного приема пищи [63]. Этот процесс включает в себя дополнительное оральное питание, энтеральное зондовое питание, частичное или полное парентеральное питание.

Основные цели нутритивной поддержки [63]:

1. Обеспечение организма субстратами-донаторами энергии (углеводы и липиды) и пластического материала (аминокислоты).
2. Поддержание активной белковой массы.
3. Восстановление имеющихся потерь.
4. Коррекция гиперметаболических (катаболических) расстройств.

Основные принципы проведения нутритивной поддержки [63]:

1. Своевременное начало (первые 24—48 ч).
2. Оптимальность срока проведения (до нормализации нутритивного статуса).
3. Адекватность (сбалансированность) по составу питательных веществ.

Для достижения поставленных целей и реализации базовых принципов необходимо определить статус питания пациента, критерии белково-энергетической недостаточности, определить потребность больного в энергии и основных нутриентах (см. главу 5).

Нутритивная коррекция у больных с обострением ХП имеет несомненную актуальность. В случае тяжелого течения ХП больные не в состоянии адекватно потребностям принимать пищу в течение 3—6 нед, что, по данным большинства современных публикаций, требует проведения дополнительного парентерального питания. В то же время отсутствие полноценного поступления питательных веществ естественным путем в течение такого длительного срока приводит к бактериальной контаминации тонкой кишки с избыточным бактериальным ростом, что не только ухудшает общее состояние больных и прогноз заболевания, но и угрожает серьезными осложнениями. Длительное ограничение энтерального питания приводит к атрофии слизистой оболочки кишечника и значительным иммунным сдвигам, что увеличивает сроки госпитализации и удлиняет реабилитационный период. Учитывая длительное ограничение энтерального питания, нарушение кишечного пищеварения и невозможность обеспечить при парентеральном введении адекватное поступление витаминов и минералов, больные с тяжелым течением ХП часто страдают от витаминно-минеральной недостаточности; кроме того, отмечается ограничение поступления жиров, необходимых для усвоения жирорастворимых витаминов. Эти механизмы приводят к значительному снижению поступления в организм важнейших компонентов витаминно-минерального антиоксидантного комплекса (витамины А, Е, К, С, каротиноиды, флавоноиды; Zn, Se). Ограничение поступления белков затрудняет осуществление ряда биохимических процессов в организме, в том числе репарационных. При рецидивирующем течении ХП в большинстве случаев развивается экзокринная недостаточность ПЖ, проявляющаяся синдромом мальабсорбции, что приводит к усугублению имеющихся нарушений.

До недавнего времени проблема искусственного питания пациентов с отечным панкреатитом решалась исключительно парентеральным путем. Рекомендовались ежедневные внутривенные инфузии аминокислотных растворов («Полиамин», «Аминостерил», «Аминоплазаль» и др.) в объеме до 1,0 л в сутки; концентрированные растворы глюкозы с инсулином и электролитами от 1,5 до 2,0 л в сутки; жировые эмульсии («Липовенон», «Интралипид» и др.) от 0,5 до 1,0 л в сутки [125].

По мнению В. И. Филина и А. Л. Костюченко (1994), назначение больным отечным панкреатитом внутривенно жировых эмульсий играет тройную роль. Во-первых, липиды являются важным источником энергии для организма в условиях выраженной интолерантности к глюкозе. Во-вторых, введенные в кровоток жирные кислоты являются своего рода «мишенью»

для циркулирующей липазы. В-третьих, по механизму обратной связи подавляется внешнесекреторная функция самой ПЖ [117].

Однако путем назначения только парентерального питания добиться компенсации катаболических потерь организма полностью не удастся. В последние годы в специальной литературе все более широко обсуждается возможность проведения раннего энтерального питания больных ОП и обострением ХП [53, 79, 115, 116, 121, 125, 238, 327]. Это связано также и с тем, что у больных тяжелым панкреатитом при длительном полном парентеральном питании отмечается бактериальная транслокация через атрофированную стенку тонкой кишки, угрожающая тяжелыми гнойными и септическими осложнениями. Энтеральное зондовое питание более физиологично, способствует нормальному функционированию тонкой кишки, предотвращает атрофию ворсинок тонкокишечного эпителия, увеличивает кровообращение в мезентеральных сосудах и создает функциональный покой для ПЖ. Существуют указания, что при использовании методики энтерального зондового питания отмечается более быстрая редукция клинико-лабораторных маркеров обострения ХП с сокращением средних сроков стационарного лечения и реже возникает необходимость в оперативных вмешательствах при некротических формах панкреатита, чем при применении полного парентерального питания. Кроме того, энтеральное зондовое питание менее дорогостоящее, чем парентеральное [354].

Как было описано выше, существует три основные фазы экзокринной стимуляции ПЖ: церебральная, желудочная и кишечная. Первая (церебральная) фаза секреции ПЖ по своей сути сложнорефлекторная. Она начинается с момента сенсорного (зрительного, вкусового) восприятия пищи. Посредством стимуляции блуждающего нерва в ПЖ происходит выработка ферментов и бикарбонатов. Вторая (желудочная) фаза панкреатической секреции начинается с момента поступления пищи в желудок. Растяжение фундального и пилоро-антрального отделов желудка приводит к стимуляции афферентных волокон блуждающего нерва, что вызывает увеличение выработки ферментов ПЖ и, в меньшей степени, бикарбонатов и воды. Заключительная, третья (кишечная) фаза секреции ПЖ наступает после поступления пищевого химуса в двенадцатиперстную кишку и опосредуется местными гормонами слизистой оболочки — секретинном и ХК. Секретин увеличивает секрецию воды, бикарбонатов, натрия, калия и хлоридов эпителием протоков ПЖ. ХК стимулирует ацинарные клетки, вырабатывающие протеолитические (трипсин, химотрипсин, эластаза, карбоксипептидазы А и В), липолитические (фосфолипаза А₂, карбоксилэстераза) и амилолитические (панкреатическая амилаза) ферменты [123].

Таким образом, при энтеральном питании через назоеюнальный зонд, установленный на 30—40 см дистальнее связки Трейца, все три фазы экзокринной стимуляции ПЖ исключаются. С технической точки зрения целесообразно вводить назоинтестинальный зонд во вторую петлю тощей кишки через рабочий канал эндоскопа при помощи проводника [351].

Исключение дуоденального пассажа питательных веществ снижает энтеропанкреатическую стимуляцию, выброс антрального гастрина, секрецию соляной кислоты и, следовательно, секретина, который усиливает гидрокинетическую функцию ПЖ и желчеобразование [53]. По данным исследований J. Namvas и соавт., медленное постоянное вливание питательных веществ в тощую кишку через назоинтестинальный зонд существенно не повышает объем панкреатической секреции и секрецию бикарбонатов [236]. Соответственно, еюнальное введение элементных диет не прекращает, хотя и значительно ограничивает, панкреатическую секрецию.

Углеводные мономерные компоненты такой диеты всасываются в щеточной кайме энтероцитов без секреторного напряжения ПЖ. Отсутствие в составе питательной среды цельного белка уменьшает выделение трипсина, ибо обычно, если секретируемый в кишку трипсин контактирует с белком, уровень свободного трипсина в кишечном соке падает, вызывая усиление его выработки ПЖ. Еюнальное введение свободных аминокислот и простейших пептидов определенно увеличивает объем панкреатического сока и выделение бикарбонатов, но существенно меньше стимулирует секрецию ферментов. Максимальный секреторностимулирующий эффект пищевых смесей на ПЖ достигается при наличии в составе смеси цельных жиров или продуктов их переваривания. Поэтому оптимальная элементная диета должна содержать минимальное количество жирных кислот. Кроме того, существенное влияние на секрецию оказывает осмоляльность питательной смеси, которая у элементных диет достигает 800—1100 мосмоль/кг. Таким образом, наименьшим стимулирующим эффектом обладают диеты на основе олигопептидов с наименьшим содержанием жира, среди них наибольшее внимание привлекает «Композит» [53].

По мнению И. Е. Хорошилова и А. Л. Костюченко, назначение энтерального питания больным с отечным панкреатитом возможно не ранее 3—5 сут от начала атаки, когда уменьшаются явления интоксикации, отек и воспаление ПЖ [125]. В то же время существуют указания, что даже у больных с тяжелыми формами ОП раннее энтеральное питание (до 3 сут от атаки панкреатита) ни в коей мере не ухудшает клиническую картину и не имеет никаких существенных осложнений [327]. По нашим данным, раннее энтеральное питание у больных с обострением ХП позволяет избежать известных осложнений, сократить продолжительность пребывания больного в стационаре и общую стоимость лечения [47, 79].

Противопоказаниями к энтеральному зондовому питанию являются [2, 63]:

- 1) парез кишечника;
- 2) полная тонко- или толстокишечная непроходимость (например, механическая);
- 3) неукротимая рвота;
- 4) высокая кишечная фистула;
- 5) ишемия кишечника;
- 6) несостоятельность межкишечного анастомоза.

Применение энтеральных смесей имеет ряд *преимуществ* по сравнению с традиционной диетой [7, 77]:

- 1) точно известные химический состав и питательная ценность;
- 2) содержание необходимых для организма веществ в сбалансированных соотношениях;
- 3) наличие в составе этих смесей белков с высокой биологической ценностью (полный набор аминокислот в оптимальных количествах);
- 4) отсутствие холестерина, лактозы, сахарозы, глютенa;
- 5) возможность изменять состав применяемой смеси за счет введения различных модулей, а также менять непосредственно смеси, различающиеся как по составу, так и по осмолярности, органолептическим свойствам и т. д.

Считается, что наиболее оправданно начинать энтеральное зондовое питание с соленого энтерального раствора в объеме 0,5—1,0 л в сутки со скоростью 40—60 капель в минуту (табл. 6.7). При отсутствии динамической кишечной непроходимости постепенно переходят к введению 5—10 % растворов питательных смесей под контролем уровня ферментов в

Таблица 6.7

Нутритивная поддержка пациента с отечно-интерстициальной формой панкреатита (по Хорошилову И. Е. и Костюченко А. Л., 2000 [125])

Вводимые растворы и смеси	Сутки лечения				
	1—2-е	3-и	4—5-е	6—9-е	10—15-е
Парентерально:					
Аминостерил КЕ, мл	1000	1000	—	—	—
Липофундин (10 %), мл	500	500	500	—	—
Глюкоза (5 %), мл	1500	1500	1500	1000	—
Итого:	3000	3000	2000	1000	—
Энтерально:					
Солевой энтеральный раствор, мл	—	1000	—	—	—
Портаген (10 % р-р), мл	—	—	1000	—	—
Портаген (20 % р-р), мл	—	—	—	1000	—
Изокал (20 % р-р), мл	—	—	—	—	2000
Итого:	—	1000	1000	1000	2000

крови и моче. Рекомендуются полуэлементные смеси типа «Pepti-2000» (Nutricia, Нидерланды), «Nutricomp peptide F» (B. Braun, Германия), «Stirvimed OPD» (Fresenius, Германия), «Criticare HN» (США), «Reabilan» (США). Особенно показано в первые сутки лечения применение специальных энтеральных смесей «Pregestimil», «Portagen» (обе — Mead Johnson, Нидерланды), содержащих олигопептиды, гидролизированный крахмал и среднецепочечные триглицериды, которые усваиваются в тонкой кишке без наличия липазы и желчных кислот [125].

На наш взгляд, таким требованиям также отвечает сбалансированная гидролизованная питательная смесь «Peptamen» (Nestle), введение которой не требует дополнительного использования ферментных препаратов, полностью обеспечивает организм пациента незаменимыми питательными веществами и энергией (гидролизированные олигопептиды, среднецепочечные триглицериды, жирные кислоты, мальтодекстрин, сбалансированный витаминно-минеральный комплекс), имеет иммуномодулирующий эффект [47, 79].

При наличии сопутствующего сахарного диабета или развившейся на фоне острого панкреатита выраженной интолерантности к углеводам может быть с успехом назначена новая отечественная низкоуглеводная безлактозная и безглютенная питательная смесь «Диабе ТЭН» (Россия).

В последующем возможно назначение полисубстратных сбалансированных смесей типа «Isocal» (Mead Johnson, Нидерланды), «Нутризон» (Нутритек, Россия — Nutricia, Нидерланды), «Berlamin modular» (Berlin-Chemie, Германия), «Nutrodrip standart» (Novartis, Швейцария), «Nutrilan MCT» (Nutrichem, Германия) и другие [125]. Состав некоторых смесей для энтерального питания представлен в табл. 6.8.

Переход от одного типа смеси к другому возможен только при наличии достоверных сведений о сохранении функционального покоя ПЖ (нормальная температура тела, отсутствие нарастания боли, лейкоцитоза, амиллаземии и др.).

Осложнения энтерального зондового питания [2, 53, 63]:

1. Механические (скручивание зонда, обструкция просвета зонда).

Таблица 6.8

Сравнительная характеристика некоторых современных энтеральных смесей на 100 г сухого порошка (по И. Н. Лейдерману и соавт., 2002 [63])

Компоненты	Изо- кал	Нут- ризон	Нутризон стандарт*	Берла- мин	Нут- рен	Среднесуточная потребность
Белок (г)	15,3	18,8	4,0	17,0	18,4	80—100
Жиры (г)	19,7	18,3	3,9	15,2	17,5	70—90
Углеводы (г)	59,0	57,2	12,2	61,2	58,2	350—400
Энергия (ккал)	470	468	100	450	461	2100—2500
Минералы						
Калий (мг)	587	628	140	630	573	5000
Натрий (мг)	235	372	80	350	402	1000—1500
Хлор (мг)	470	581	120	428	551	1500
Кальций (мг)	282	312	67	219	307	800
Фосфор (мг)	235	312	67	148	307	800
Йод (мг)	35	46,5	10	45	46	150
Железо (мг)	4,2	4,7	1	3,3	5,5	10
Цинк (мг)	4,7	4,7	1	2,9	6,5	15
Медь (мг)	0,47	0,7	0,15	0,46	0,65	1,5—3,0
Марганец (мг)	1,17	1,4	0,3	0,81	1,23	2,0—5,0
Хром (мкг)	—	15,4	3,3	9,9	18,0	50—200
Фтор (мкг)	—	0,465	0,1	0,32	—	1,5—4,0
Молибден (мкг)	—	23,3	5,0	32,0	55,0	75—250
Селен (мкг)	—	26,4	5,7	—	18,0	70
Витамины						
А (МЕ)	1174	1030	220	677	1800	3333
В (МЕ)	94	97,6	21	88	130	400
Е (мг)	17,6	5,6	1,2	3,0	13,0	10
К (мкг)	58,7	18,6	4,0	13,5	23,0	80
В ₁ (мкг)	890	465	0,1	200	920	1500
В ₂ (мкг)	1000	527	0,11	450	1100	1700
В ₁₂ (мкг)	3,5	0,9	0,2	0,9	3,7	2
С (мг)	70,4	23,3	5,0	18,0	65,0	60
РР (мг)	11,7	5,6	1,2	4,1	—	19
Фолиевая кислота (мкг)	94	155	33	50	250	200
Пантотеновая кислота (мкг)	5,9	1,9	0,4	2,3	6,5	4—7
Биотин (мкг)	75	46,5	10	27	180	30—100
Холин (мг)	117,4	93	20	—	210	300—400

*На 100 мл жидкой смеси

- Осложнения со стороны пищевода — повреждение слизистой оболочки пищевода при установке зонда, эзофагит, эрозии, язвы и стриктуры пищевода.
- Осложнения со стороны носоглотки — эрозии слизистой оболочки носа, некроз хрящей носа, окклюзия устьев придаточных пазух носа и евстахиевой трубы со стороны установки зонда — развитие синуситов и/или среднего отита.
- Трахеопищеводный свищ (при одновременном введении назотрахеальной или трахеостомической трубки).
- Легочная аспирация желудочного содержимого.
- Желудочно-кишечные осложнения (тошнота, рвота, запор, диарея) чаще всего связаны со смещением зонда. Так, при смещении зонда в дистальном направлении (более 40 см от связки Трейтца) нередко развивается диарея, а смещение в проксимальном направлении спо-

способствует возникновению тошноты и рвоты, появлению болей в эпигастриальной области, ведет к повышению температуры тела и уровня амилазы крови.

7. Метаболические осложнения (гипо- и гипернатриемия, гиперкальциемия, азотемия, гипергликемия, гиперосмолярный и метаболический алкалоз).

Для предупреждения осложнений при проведении энтерального зондового питания следует соблюдать некоторые основные правила [53, 63, 125]:

- головной конец кровати должен быть приподнят на 30°;
- введение смеси должно быть равномерным в течение всех суток (используются инфузоры или питательные насосы — «Питон», «Нутромат» и др.);
- необходимый темп интестинальной инфузии должен достигаться постепенно;
- скорость введения не должна превышать 100—150 мл/ч, поддерживая предельно медленное введение выбранной питательной смеси;
- каждые 3—4 ч необходимо промывать зонд небольшим количеством воды или физиологического раствора;
- следует избегать применения гипертонических питательных растворов;
- следует вводить смеси, подогретые до 34—37 °С;
- обязателен учет потерь (химуса, панкреатического сока, желчи) при наличии наружного дренирования, выраженной рвоты или свищей.

Имеет смысл добавлять в смеси полиферментные препараты, которые не только облегчают усвоение нутриентов (при приеме полуэлементных и негидролизированных смесей), но и тормозят выработку панкреатических ферментов по принципу обратной связи [53, 125].

Завершение энтерального искусственного питания и переход на пероральное питание следует осуществлять только после ликвидации воспалительных явлений в ПЖ, восстановления аппетита и способности пациента поддерживать свои потребности естественным путем. При наличии анорексии, неадекватности белково-энергетического обеспечения пероральное питание сочетают с дополнительным оральным приемом питательных смесей, энтеральным зондовым или парентеральным [63, 125].

При тяжелом панкреатите применяется парентеральное, энтеральное зондовое или смешанное (энтеральное зондовое + парентеральное) питание. Следует напомнить, что энтеральное зондовое питание осуществляется посредством специальных зондов, вводимых за связку Трейтца.

В последние годы в Институте питания РАМН в содружестве с отраслевыми институтами разработаны специальные сухие молочные продукты — энпиты. Они отличаются высокой биологической ценностью и легкой усвояемостью, оказывают положительное влияние на метаболические процессы. Основными компонентами энпитов являются растворимый молочный белок «казецит», сухой жировой компонент, обезжиренное сухое молоко, сухая говяжья кровь, легкоусвояемые углеводы (сахароза, глюкоза).

Для приготовления энпитов сухой порошок тщательно размешивают в теплой кипяченой воде, затем доливают горячей водой и смесь доводят до кипения, после этого энпит готов к употреблению. Обычно на 50 г энпита требуется 200—250 мл воды. При необходимости можно готовить и более концентрированные растворы, однако при этом у больных может возникнуть диарея. Поэтому концентрацию раствора следует подбирать индивидуально в зависимости от толерантности каждого больного [29].

После купирования или уменьшения выраженности болевого абдоми-

нального синдрома с целью уменьшения стимуляции внешнесекреторной функции ПЖ рекомендуется начинать пероральное питание смесью Reptamen порционно в виде коктейля на 6 приемов из расчета 25 ккал/кг в сутки [47, 79]. Такой подход позволяет осуществить плавный переход к традиционному столу № 5 п, предотвращая, таким образом, дефицит питания в первые дни от начала обострения и сводя к минимуму рецидивирование болевого абдоминального и диспепсического синдромов при переходе на смешанное питание.

Помимо смеси Reptamen возможно использование и других гидролизованных питательных смесей в качестве единственного источника перорального питания. Как мы отмечали ранее, отличительной особенностью гидролизованных питательных смесей служит их полуэлементный состав, поэтому при их назначении практически исключаются стимулирующие влияния на ПЖ, не возникает секреторное напряжение органа. Так, белковый компонент в смесях представлен частично гидролизованными белками в виде олигопептидов, углеводный — мальтодекстринами, липидный — среднецепочечными триглицеридами.

По данным И. В. Богданова, В. Б. Гриневиц и соавт. [7], также возможно полное замещение традиционной диеты № 5 п пероральным питанием смесью Reptamen. В результате проведенных авторами исследований было доказано, что преимущества использования питательной смеси Reptamen в программе лечения больных ХП выражаются в более быстром и полном купировании болевого абдоминального и диспепсического синдромов, коррекции статуса питания, нормализации ряда гомеостатических показателей, повышении качества жизни пациентов. При этом вышеуказанные изменения реализуются в условиях достижения физиологического покоя ПЖ. Следовательно, применение полного перорального питания смесью Reptamen можно считать новым подходом к нозологически ориентированному лечению больных ХП.

В случае выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и наличия трофологической недостаточности при переходе на традиционную диету можно рекомендовать дополнительное к столу № 5 п введение 2—3 приемов в сутки различных смесей для энтерального питания, в том числе и негидролизованных (нутрен, нутризон, берламин модуляр и др.). Такой подход позволяет увеличить общий суточный калораж рациона, повысить содержание в нем эссенциальных факторов питания.

Перспективным препаратом для коррекции дефицита жирорастворимых витаминов и эссенциальных жирных кислот является масло зародышей пшеницы — уникальный пищевой продукт, разработанный в России (г. Екатеринбург). Его назначение необходимо у больных с белково-энергетической недостаточностью на фоне длительной неуправляемой стеатореи. Масло получают из отборных натуральных свежих зародышей путем холодного прессования, обеспечивающего полную сохранность полезных веществ, находящихся в масле. В состав входят токоферолы, каротиноиды, кальциферол, 10 полиненасыщенных жирных кислот с наибольшей представленностью линолевой, пальмитиновой, олеиновой и линоленовой — 56,2; 16,9; 15,2 и 8,5 % соответственно. Рекомендуется применять по 2—3 чайные ложки в день (суточная доза 10—15 мл) в качестве добавки в каши, салаты либо отдельно. Масло зародышей пшеницы выпускается и в капсулах, облегчая прием препарата — по 3—5 капсул 3 раза в день во время еды.

Для наиболее адекватной коррекции дефицита макро- и микронутриентов у больных ХП с экзокринной недостаточностью в периоде ремиссии

возможно применение муки зародышей пшеницы, содержащей практически все полезные вещества, необходимые для нормальной жизнедеятельности. Этот природный комплекс содержит необходимые в физиологических для человека дозах минералы (калий, магний, натрий, фосфор, цинк, железо, марганец, селен, хром и литий) и витамины (тиамин, рибофлавин, ниацин, пантотеновая кислота, пиридоксин, кобаламин), а также белки с полным комплексом незаменимых аминокислот, небольшое количество углеводов и полиненасыщенных жирных кислот. Муку зародышей пшеницы применяют по 2—4 столовые ложки в день с кефиром, йогуртом, молоком или в чистом виде.

Таким образом, можно заключить, что на данный момент больным ХП необходимо назначать традиционную диету с дополнительным введением энтерального питания для повышения общего калоража, восполнения дефицита эссенциальных факторов питания и уменьшения стимуляции внешнесекреторной функции ПЖ (последнее относится к обострению ХП). Кроме того, научно-обоснованным является изолированное пероральное питание смесями для энтерального питания (преимущественно гидролизрованными) в ранние сроки от начала обострения ХП. Проведение дальнейших исследований по изучению эффективности полной нутритивной коррекции смесями для энтерального питания у больных ХП в стадии обострения, а также применения пре- и пробиотиков, генетически модифицированных продуктов с исходно заданными свойствами в различные периоды заболевания открывает реальные перспективы к расширению возможностей нутритивной коррекции у больных ХП уже в ближайшем будущем, что позволит дополнить или изменить вовсе классические представления о рациональном питании при данной патологии.

6.2. Фармакотерапия

Главной целью консервативной терапии ХП является уменьшение и/или купирование болевого абдоминального синдрома и предотвращение или компенсация функциональной панкреатической недостаточности [35, 80, 86, 98].

6.2.1. Купирование боли

Купирование боли является наиболее важной задачей в лечении ХП и опирается на следующие основополагающие мероприятия: исключение алкоголя и табакокурения, лечебное питание, заместительная терапия ферментными препаратами, не содержащими желчных кислот, назначение блокаторов H_2 -рецепторов гистамина, ингибиторов протонной помпы, антацидных препаратов, избирательных или неизбирательных секвестрантов желчных кислот, а также применение анальгетиков, спазмолитиков и нейрорелептов.

В первую очередь при рецидиве болевого абдоминального синдрома у больного ХП, особенно при его атипичности и отсутствии эффекта от стандартной терапии, необходимо оценить «свежие» структурные изменения ПЖ (воспаление, псевдокисты, папиллиты, стриктуры или камни, объемные образования), что в целом и будет определять дальнейшую тактику ведения больного — продолжение и/или модификация фармакотерапии, эндоскопическое или хирургическое лечение [353, 354].

6.2.1.1. Диета и исключение алкоголя

В комплексной терапии болевого абдоминального синдрома у больных ХП необходимо строжайшее соблюдение диеты (см. раздел 6.1), исключение алкоголя и табакокурения.

Действительно, достаточно давно существует важнейший клинический афоризм, гласящий, что прекращение приема алкоголя уменьшает частоту и выраженность болевого абдоминального синдрома у больных хроническим алкогольным панкреатитом. Известно сообщение J. E. Trapnell, в котором говорится о существенном уменьшении выраженности болевого абдоминального синдрома у 15 % пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом, отказавшихся от употребления алкоголя [420].

Как мы указывали ранее, патогенез развития панкреатита на фоне приема алкоголя не до конца ясен и, возможно, обусловлен комбинацией различных механизмов, включающих спазм сфинктера Одди [123, 279J, изменения качественного состава панкреатического сока с избыточным количеством белка и низкой концентрацией бикарбонатов [134, 383], угнетение биоэнергетических процессов в клетках с уменьшением их устойчивости к повреждающим влияниям и ускорением некротических процессов [22]. Однако наблюдение J. E. Trapnell в большей степени можно объяснить только стимулирующим эффектом алкоголя на панкреатическую секрецию [162].

Тем не менее, как было описано в главе 2, до сих пор однозначно не решен вопрос о ведущем значении этанола в патогенезе панкреатита в том числе — и проблема зависимости между употреблением алкоголя и болевым абдоминальным синдромом у больных ХП. Ведутся споры о том, является ли этанол прямым «провокатором» рецидивирующей боли у больных алкогольным ХП или нет. Так, P. C. Vognman и соавт. отметили, что среди наблюдаемых ими пациентов, страдающих болевой формой панкреатита, около половины больных продолжали употреблять алкоголь. В то же время примерно такое же количество (порядка 50 %) больных ХП, не страдающих от болей, систематически употребляли алкоголь, причем в обоих случаях авторами не отмечено существенного провоцирования или утяжеления выраженности боли на фоне употребления этанола [162]. Аналогичные наблюдения были сделаны I. N. Marks и соавт. [310]. Существуют данные, что течение хронического алкогольного панкреатита непредсказуемо; у ряда больных алкогольным ХП отмечается усиление болей через 12—24 ч абстиненции, причем функциональные нарушения могут прогрессировать даже на фоне строгой абстиненции. В то же время у некоторых больных длительное время заболевание не прогрессирует даже на фоне употребления алкоголя [68].

Результаты этих наблюдений подвергают сомнению факт взаимосвязи длительного приема алкоголя и абдоминальной боли. Однако логичное объяснение результатам наблюдений P. C. Vognman и соавт. и I. N. Marks и соавт. все же есть. Не вызывает сомнения факт, что боль при панкреатите напрямую связана с экзокринной секрецией ПЖ. У ряда пациентов с сохранной или незначительно сниженной внешнесекреторной функцией ПЖ, болевой абдоминальный синдром действительно может провоцироваться приемом алкоголя, действующего как стимулятор панкреатической секреции. У больных ХП со значительно сниженной панкреатической секрецией (другими словами — с распространенным фиброзом и атрофией паренхимы ПЖ) алкоголь, естественно, уже не будет играть столь существенную роль в механизме боли. Именно это и может объяснить парадоксальный факт купирования этанолом типичной абдоминальной боли, нередко

наблюдаемый у больных с длительным анамнезом хронического алкогольного панкреатита, когда на первое место выходят другие причины болевого абдоминального синдрома, и алкоголь действует по сути как «системный анестетик».

Недавно появились данные, что пациенты с болевыми формами ХП, продолжающие курить, хуже реагируют на терапию, направленную на коррекцию боли [392], что также необходимо учитывать при выборе лечения.

6.2.1.2. Ненаркотические и наркотические анальгетики

До сих пор применение анальгетиков остается одним из главных методов купирования боли у больных ХП. При отечно-интерстициальной стадии панкреатита, т. е. при обострении ХП, анальгетики вводят парентерально, начиная с парацетамола и нестероидных противовоспалительных средств, при их неэффективности могут быть применены наркотические анальгетики, о чем будет сказано ниже.

С учетом того, что у многих больных ХП без отечных изменений со стороны ПЖ, без явлений панкреатической обструкции и осложнений панкреатита (крупные псевдокисты, свищи, дуоденальная непроходимость и др.) нередко сохраняются выраженные абдоминальные боли, обусловленные ишемией [372] и прогрессирующим фиброзом в зонах прохождения сенсорных нервов [160, 166], может потребоваться даже амбулаторная терапия анальгетиками.

Анальгетиками первого выбора являются салицилаты или ацетоминофен, которые необходимо принимать до еды для предотвращения постпрандиального усиления боли. Ввиду того что минимально негативным воздействием на слизистую оболочку желудка обладает парацетамол, показавший хороший эффект для купирования боли у пациентов с ХП, именно этот препарат в последние годы считается наиболее предпочтительным. Однако следует помнить, что именно парацетамол является наиболее гепатотоксичным из всей группы нестероидных противовоспалительных препаратов, что может ограничивать его применение у больных с сопутствующими поражениями печени, в первую очередь алкогольными.

Дозы анальгетиков подбираются индивидуально, причем должна использоваться самая низкая эффективная доза. При неэффективности ненаркотических анальгетиков возможны их применение в максимально допустимых суточных терапевтических дозах, изменение режима приема и пути введения или попытка замены препарата на другой препарат этой группы. В частности, имеются данные, что при ХП эффективны лишь высокие дозы анальгетиков; так, трамадол эффективнее в суточной дозе 800 мг, что в 2 раза превышает максимально рекомендуемую дозу [98]. Другим путем повышения эффективности обезболивающей терапии является дополнительное включение в схему психотропных препаратов (нейролептики, антидепрессанты, транквилизаторы), оказывающих как прямое анальгезирующее, так и потенцирующее действие в отношении ненаркотических анальгетиков. Кроме того, важны и собственные эффекты этих препаратов, поскольку у многих больных наблюдаются пограничные расстройства психики, тревожно-депрессивные и другие невротические расстройства. В случаях резистентности к ненаркотическим анальгетикам могут быть применены опиаты и их синтетические аналоги. Основным ограничением к широкому применению наркотических анальгетиков является развитие лекарственной зависимости.

6.2.1.3. Панкреатические ферменты в купировании боли

Начиная с 70-х годов прошлого века было проведено несколько экспериментальных исследований, предполагающих, что внутрипросветное действие панкреатических протеаз играет важную роль в регулировании панкреатической секреции [227, 299]. Однако основная концепция регулирования обратной регуляции панкреатической секреции опиралась, прежде всего, на результаты исследований на экспериментальных животных (крысах), в которых было показано, что эвакуация панкреатического секрета из двенадцатиперстной кишки стимулирует экспрессию ХК и секрецию панкреатических ферментов. С другой стороны, внутридуоденальное введение трипсина или химотрипсина ингибируют экспрессию ХК и панкреатическую секрецию ферментов.

Позже было доказано, что увеличение уровня в плазме крови ХК и усиление панкреатической секреции после удаления панкреатического сока из двенадцатиперстной кишки обусловлено трипсин-чувствительным субстратом, секретируемым проксимальными отделами кишечника и названным впоследствии холецистокинин-рилизинг-фактор [300].

В присутствии трипсина ХК-рилизинг-фактор, являясь пептидом, разрушается и, таким образом, инактивируется. Белок пищи в тонкой кишке связывает трипсин, условно конкурируя с ХК-рилизинг-фактором за фермент, и только излишек трипсина может инактивировать ХК-рилизинг-фактор [292]. Увеличение концентрации ХК-рилизинг-фактора в просвете тонкой кишки вызывает экспрессию ХК, стимулирующего, в свою очередь, панкреатическую секрецию (рис. 6.1). К настоящему моменту идентифицировано несколько ХК-высвобождающих пептидов, в том числе пептиды, полученные из тонкокишечных экстрактов у свиней со структурой, идентичной диазепамам [241], и пептид, выделенный из дуоденального секрета крыс [404].

Аналогичный механизм обратной связи у человека был впервые описан еще в 1977 г. [252]. Действительно, в дальнейшем несколько групп исследователей подтвердили, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов ПЖ [170, 293, 336, 400]. Таким образом, представляется логичным, что у пациентов с ХП сниженная секреция панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности может приводить к гиперстимуляции ПЖ высокими уровнями ХК в плазме крови и, следовательно, к болевому абдоминальному синдрому.

В ряде дальнейших исследований, действительно, было сообщено о повышенном уровне ХК в плазме крови больных ХП [223, 390, 401]. Однако по крайней мере два других ис-

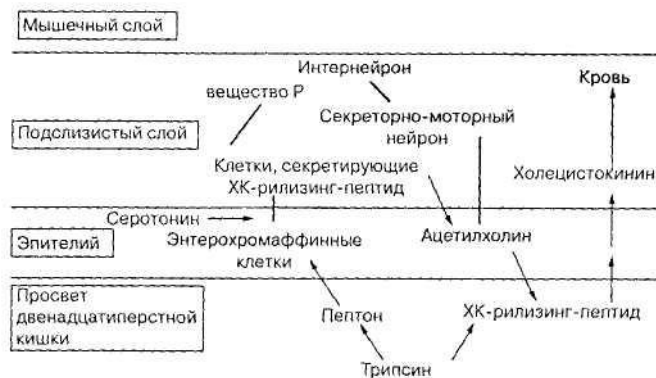


Рис. 6.1. Регуляция секреции поджелудочной железы с помощью рилизинг-пептидов.

следования не выявили высокие плазменные концентрации ХК у пациентов с ХП [217, 259].

Эти факты позволили G. Isakson и I. Ihse еще в начале 80-х годов обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи [256]. Авторы по данным проведенного двойного слепого перекрестного исследования сообщили, что на фоне приема полиферментных препаратов у больных ХП происходит снижение выраженности болевого абдоминального синдрома на 30 %. При этом у 15 из 19 больных отмечено уменьшение числа болевых приступов [256]. Однако следует отметить, что данный подход оказался эффективным только у пациентов с умеренной панкреатической недостаточностью.

J. I. Slaff и соавт. в рамках двойного слепого перекрестного исследования наблюдали 20 пациентов с болевой формой ХП [400]. Уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема полиферментных препаратов наблюдалось у 9 пациентов с легкой и умеренно выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, в то время как аналогичный эффект отмечен только у 2 из 11 больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью pancreas. Необходимо отметить, что большинство больных, ответивших на лечение ферментами, были женщинами с идиопатическим ХП, тогда как резистентными оказались преимущественно пациенты с алкогольным ХП [400].

Хороший эффект при назначении ферментов у больных болевой формой ХП был также сообщен D. J. Ramo и соавт. [370]. В целом, результаты приведенных выше трех двойных слепых исследований оказались весьма позитивными, хороший результат применения полиферментных препаратов у больных болевой формой ХП был достигнут в 73 % случаев (у 36 из 49 наблюдаемых пациентов) [256, 370, 400].

Однако в двойном слепом 4-недельном перекрестном исследовании, проведенном в Дании, пероральное назначение двух капсул панкреазы с каждым приемом пищи лишь незначительно уменьшало выраженность болевого абдоминального синдрома у больных ХП по сравнению с эффектом плацебо [234]. В другом мультицентровом 2-недельном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что прием полиферментных препаратов в кишечнорастворимой оболочке во время еды не влияет на выраженность болевого абдоминального синдрома у больных ХП [326]. Эти результаты, по всей видимости, обусловлены тем, что ингибирование обратной связи зависит от наличия высоких концентраций протеаз именно в просвете двенадцатиперстной кишки. Поскольку энтеросолубильные препараты достигают максимальной активности в дистальной части двенадцатиперстной кишки, они могут быть менее эффективными в разрушении ХК-рилизинг-пептидов, а следовательно, и меньше влияют на снижение уровня ХК и, соответственно, уменьшение боли [171]. Наконец, в 4-месячном двойном слепом перекрестном исследовании применялись кишечнорастворимые микросферы, активирующиеся при более низких значениях pH (> 5), чем ранее использованные микросферы (pH > 6). Несмотря на достигнутый высокий уровень трипсина в двенадцатиперстной кишке, авторами не показано никакого эффекта в отношении купирования болевого абдоминального синдрома по сравнению с плацебо у большого количества больных ХП [305]. Однако в когорты больных в исследованиях было включено небольшое число женщин, причем большинство включенных пациентов были с хроническим, часто рецидивирующим болевым абдоминальным синдромом.

Таким образом, в последнее время укрепилось мнение, что для купирования боли у больных ХП рекомендовано применять таблетированные препараты панкреатина, не имеющие кислотозащитной оболочки, которые начинают активироваться в желудке и верхних отделах двенадцатиперстной кишки. Однако для защиты панкреатина от соляной кислоты эти препараты необходимо принимать с блокаторами желудочной секреции [37]. Также существует мнение, что необходимо начинать лечение неэнтеросолюбивыми препаратами в высокой дозе во время приема пищи в течение нескольких недель у любого пациента с болевой формой ХП. При этом лучшие результаты достигаются при панкреатитах неалкогольной этиологии с легкой или умеренной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [417].

По данным В. Т. Ивашкина и соавт., прием панкреатина в энтеросолюбивой оболочке у больных ХП привел к достоверному купированию болевого абдоминального синдрома, причем степень уменьшения боли по результатам проведенного факторного анализа достоверно зависела от степени подавления экзокринной функции ПЖ. Кроме того, установлена зависимость между дозой ферментного препарата и динамикой купирования боли [37]. Эффективность микролетированных препаратов в энтеросолюбивой оболочке в отношении купирования боли объясняется авторами следующим. Во-первых, генез абдоминальной боли в определенной степени обусловлен наличием дискинетических нарушений кишечника и метеоризма, вызванных вторичными расстройствами всасывания. Во-вторых, достоверное снижение уровня эластазы кала на фоне терапии с использованием энтеросолюбивой формы панкреатина дает все основания считать, что, по крайней мере, отчасти противоболевой эффект панкреатина связан с подавлением панкреатической секреции [37].

Возможно, что активация микролеток происходила в более проксимальных отделах желудочно-кишечного тракта, чем предполагалось ранее, либо функционально значимая зона регуляции секреции ПЖ не ограничивается только двенадцатиперстной кишкой и захватывает также начальные отделы тощей кишки. Действительно, авторы в схеме комплексной терапии использовали антацидные препараты, блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы, комплексный прием которых может повышать рН желудочного содержимого до 5 и выше. Естественно, что при интрагастральном рН выше 5 может происходить активация ферментов уже в желудке, а их галеническая форма позволяет хорошо перемешиваться с химусом, что в комплексе дает поступление активированных панкреатических ферментов в высокой концентрации уже в начальные отделы двенадцатиперстной кишки. В то же время нельзя не учитывать того факта, что параллельный прием больными блокаторов желудочной секреции и спазмолитиков также влиял на выраженность боли.

В исследовании, проведенном на нашей кафедре, применялся полиферментный препарат в энтеросолюбивой оболочке (Креон) в комплексной терапии боли у больных ХП [99]. В исследование было включено 117 больных ХП, в том числе 55 мужчин (47,01 %) и 62 женщины (52,99 %) со средним возрастом $51,7 \pm 2,9$ года.

Болевой абдоминальный синдром разной степени выраженности был отмечен у всех обследованных больных. Боль локализовалась в эпигастрии у 22 больных (18,8 %), в левом подреберье — у 14 больных (11,9 %); чаще встречался опоясывающий характер болей — у 81 больного (69,2 %). Иррадиацию в спину отмечали 52 больных (44,4 %). Наличие постоянных болей

Таблица 6.9

Группы больных ХП, выделенных по выраженности внешнесекреторной недостаточности

№	Группы	n (%)	Данные эластазного теста (мкг/г)
1	Без внешнесекреторной недостаточности	39 (33,3 %)	409,2 ± 11,7 *
2	Умеренная экзокринная недостаточность	53 (45,3 %)	159,4 ± 2,12 *, **
3	Выраженная экзокринная недостаточность	25 (21,4 %)	68,1 ± 3,29 *, **, ***
	Контрольная группа (кг)	30 (100 %)	485,7 ± 22,7

Примечание: * — достоверность отличия от величины в КГ ($p < 0,05$);

** — достоверность отличия от величины в 1-й группе ($p < 0,05$);

*** — достоверность отличия от величины во 2-й группе ($p < 0,05$).

Таблица 6.10

Схемы фармакотерапии у больных выделенных групп в период стационарного лечения

Группы больных	Препарат	Дозировка	Кратность и путь введения	Длительность
1-я	1. Октреотид	50 мг	3 раза, п/к	5 дней
	2. Омепразол	20 мг	2 раза, per os	20 дней
	3. Баралгин	5 мл	2—3 раза, в/м	Индивидуально
	4. Креон	10 000 Ph.Eur.	5 раз, per os	20 дней
2-я	1. Октреотид	50 мг	3 раза, п/к	5 дней
	2. Омепразол	20 мг	2 раза, per os	20 дней
	3. Баралгин	5 мл	2—3 раза, в/м	Индивидуально
	4. Креон	20 000 Ph.Eur.	5 раз, per os	Длительно
3-я	1. Октреотид	50 мг	3 раза, п/к	5 дней
	2. Омепразол	20 мг	2 раза, per os	20 дней
	3. Баралгин	5 мл	2—3 раза, в/м	Индивидуально
	4. Креон	25 000 Ph.Eur.	6 раз, per os	Длительно

отмечали 47 человек (40,2 %), периодических — 70 больных ХП (59,8 %). Связь с приемом пищи (появление или усиление боли) отмечена в подавляющем большинстве случаев — у 112 больных ХП (95,7 %). Выраженность болевого абдоминального синдрома характеризовалась следующим: 1 балл отмечен у 12 (10,3 %) больных ХП, 2 балла — у 38 (32,5 %), 3 балла — у 45 (38,4 %), 4 балла — у 22 (18,8 %).

На основании результатов эластазного теста все больные ХП были разделены на 3 группы — с сохранной экзокринной функцией, с умеренно выраженной и тяжелой степенью экзокринной недостаточности (табл. 6.9).

Всем больным ХП, разделенным на группы, проводилась фармакотерапия выявленной патологии по идентичным схемам с различием только по дозировке полиферментных препаратов в соответствии с имеющимися рекомендациями [86] (табл. 6.10).

Индивидуально использовался баралгин, который вводили внутримышечно 2—3 раза в день в зависимости от выраженности болевого абдоминального синдрома. Вследствие наличия более различной степени выраженности на момент начала исследования у всех больных, баралгин в течение первых суток получали все пациенты. По мере купирования болевого абдоминального синдрома баралгин выводился из схемы терапии. Следует

отметить, что по 11 человек в 1-й и 2-й группах на момент поступления характеризовались высокоинтенсивными болями в животе (4 балла), что определило необходимость использования в течение 1-х суток нейролептаналгезии (фентанил, дроперидол).

На фоне проводимой терапии отмечена отчетливая динамика к уменьшению представленности болевого абдоминального синдрома во всех группах; достоверных различий по темпам купирования болевого абдоминального синдрома в группах нами не выявлено (рис. 6.2). В целом, выбранная комплексная схема терапии, дифференцированная по дозировке Креона в сроки до 3 нед от начала обострения позволяла купировать болевой абдоминальный синдром у 96,2–100,0 % больных [99].

В дальнейшем нами были проведены исследования с аналогичным дизайном, в которых проводилось лечение болевого абдоминального синдрома по приведенной выше схеме у больных билиарнозависимым ХП, не нуждающихся в хирургическом и эндоскопическом лечении. В течение 3 нед дифференцированной в зависимости от степени экзокринной недостаточности терапии Креоном болевой абдоминальный синдром был купирован у 98,1 % больных [75].

В заключение необходимо отметить, что перспективными являются долгосрочные сравнительные исследования, посвященные применению кислотоустойчивых и не покрытых энтеросолюбильной оболочкой ферментных препаратов в группах больных ХП, четко рандомизированных по этиологическому фактору, тяжести течения и степени экзокринной недостаточности ПЖ. Однако отсутствие подобных исследований, по всей видимости, обусловлено тем, что длительная терапия больных ХП с наличием болевого абдоминального синдрома только полиферментными препаратами невозможна по клиническим и этическим соображениям.

6.2.1.4. Соматостатин и октреотид

Соматостатин — природный гормон, одним из действий которого является ингибирование секреции ПЖ [232]. К эффектам соматостатина относят также цитопротективное действие и благоприятное влияние на ретикуло-эндотелиальную систему, что теоретически может быть полезно в лечении ХП [151, 411, 425]. Кроме того, клинические исследования показали, что соматостатин имеет антиноцицептивную активность у человека [176, 317]

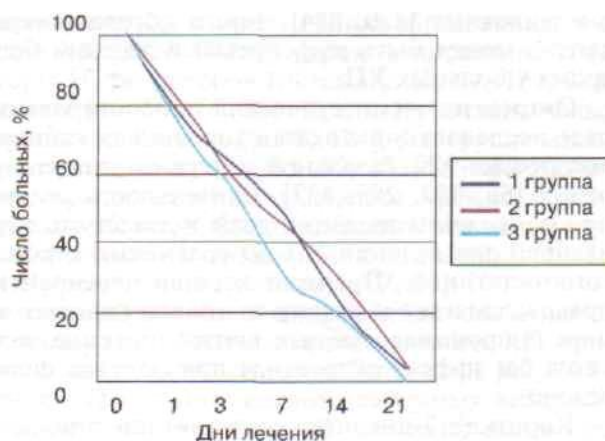


Рис. 6.2. Динамика болевого абдоминального синдрома в группах обследованных больных хроническим панкреатитом на фоне проводимой комплексной терапии, дифференцированной по суточной дозировке Креона. Прослеживается отчетливая динамика к уменьшению боли во всех группах без достоверных различий по темпам купирования.

и у животных [320, 384]. Таким образом, можно предположить, что этот пептид может быть эффективен в лечении болевого абдоминального синдрома у больных ХП.

Октреотид — синтетический пролонгированный аналог соматостатина, в ряде исследований показал хороший ингибирующий эффект в отношении экспрессии ХК, базальной и нервно-стимулируемой панкреатической секреции [66, 182, 288, 437]. Длительность действия октреотида проявляется при подкожном введении дозы и делает это хорошей практической альтернативой для лечения ХП по сравнению с короткодействующим нативным соматостатином. Препарат хорошо переносится, хотя длительная терапия предрасполагает к развитию холестериновых желчных камней. К сожалению, широкомасштабных контролируемых испытаний, в которых оценивался бы эффект октреотида при болевых формах ХП, до сих пор не проведено.

Короткие 3-дневные исследования с использованием 100 и 150 мг октреотида 3 раза в день не показали никакого эффекта в отношении купирования боли [306, 307]. В другом 3-дневном неконтролируемом исследовании применялся октреотид (сандостатин, Sandoz) в суточной дозе 100 мг у 15 больных болевой формой ХП, резистентных к ненаркотическим анальгетикам, спазмолитикам и ингибиторам протеаз. Положительный эффект достигнут у всех больных, причем у 53 % пациентов болевой абдоминальный синдром был купирован, у остальных больных отмечено снижение интенсивности боли [65].

В рандомизированном мультицентровом 4-недельном плацебо-контролируемом исследовании был применен октреотид в дозах 40—100 мг 3 раза в сутки для оценки его эффективности при ХП с выраженным болевым абдоминальным синдромом. Хотя статистически достоверных результатов в этом исследовании получено не было, октреотид в суточной дозе 600 мг оказался наиболее эффективным для купирования боли (65 % против 35 % в плацебо-группе). Кроме того, авторами было отмечено, что октреотид оказался более эффективным у больных с постоянным болевым синдромом, чем у пациентов, характеризовавшихся периодической болью [418].

Несмотря на оптимистичные результаты применения октреотида у больных болевыми формами ХП, перспективность подобных исследований ограничена существенным увеличением побочных эффектов препарата при длительном его использовании. Известно, что при длительном лечении октреотидом усугубляется мальдигестия за счет резкого снижения выделения ферментов ПЖ в двенадцатиперстную кишку, возможно развитие пареза кишечника и ухудшение кровоснабжения в ПЖ. Особенно осторожно применяют октреотид при желчнокаменной болезни из-за увеличения вероятности камнеобразования при создающейся на фоне лечения гипотонии желчного пузыря [21].

6.2.1.5. Антисекреторные препараты

Поскольку у ряда больных болевой абдоминальный синдром обусловлен секреторным напряжением ПЖ с увеличением объема панкреатического сока и концентрации в нем ферментов, то снижение экзокринной функции рапсгеас должно приводить к созданию «функционального покоя» железы, уменьшению протокового и тканевого давления и редукции, таким образом, болевых ощущений. Этого можно достичь прямым подавлением панкреатической секреции и опосредованно через ингибирование синтеза

соляной кислоты, которое приводило бы к уменьшению образования секрета и в определенной мере ХК [282]. С этой целью в последние годы все чаще применяют блокаторы H_2 -рецепторов гистамина [6, 49, 104, 124] и ингибиторы протонной помпы [46, 71, 74, 98]. Среди H_2 -гистаминовых блокаторов предпочтение отдается квамателу [6, 49, 124], а в группе ингибиторов протонной помпы — лансопризолу [30, 83, 87, 132] и рабепразолу [21, 60, 78, 80, 110]. В целом, при проведении сравнения эффективности разных групп антисекреторных препаратов, было выявлено, что ингибиторы протонной помпы более эффективны в отношении купирования боли у больных ХП, чем блокаторы H_2 -рецепторов гистамина [87, 91].

Представленный патогенетический механизм и эффективность включения антисекреторных препаратов в состав комплексного лечения ХП привели к включению ХП в число кислотозависимых заболеваний [62, 109]. Другими словами, причисление ХП к группе кислотозависимых заболеваний обусловлено тем, что эффективное лечение ХП возможно лишь при довольно длительном снижении кислотности желудочного сока. Одной из немногих проблем, возникающих при лечении панкреатитов блокаторами желудочной секреции является резистентность части больных к тем или иным антисекреторным средствам. По данным разных авторов, их частота колеблется от 11,5 до 25 % [64, 93], что требует проведения суточного мониторингирования pH желудочного сока для подбора наиболее эффективного препарата, его дозы и времени приема.

Остановимся подробнее на каждой группе антисекреторных средств.

Среди **блокаторов H_2 -рецепторов гистамина** наибольший интерес вызывают препараты III поколения, к которым относится фамотидин (квамател и гастросидин), поскольку их действие обладает меньшим количеством побочных эффектов по сравнению со своими предшественниками и более выраженным антисекреторным действием. Хотя вопрос о целесообразности включения блокаторов H_2 -рецепторов гистамина в базисную терапию ХП неоднократно обсуждался, контролируемые исследования до сих пор не проведены ни в России, ни за рубежом. Имеются только отдельные неконтролируемые исследования, посвященные применению препаратов этой группы, свидетельствующие об их эффективности [6, 49, 104, 124].

Основное действие H_2 -блокаторов связано с их антисекреторным эффектом, возникающим вследствие блокады H_2 -рецепторов гистамина париетальных клеток, приводящей к угнетению синтеза этими клетками соляной кислоты. Интересно отметить, что фамотидин, в отличие от циметидина и ранитидина, является антиоксидантом, угнетающим ПОЛ. Препарат подавляет генерацию активных форм кислорода в биологических системах, подавляет концентрацию супероксиданиона в нейтрофилах, блокирует реакции, катализируемые миелопероксидазой. Кроме того, сообщается, что фамотидин способен подавлять агрегацию тромбоцитов, улучшая таким образом реологические свойства крови. Действие блокаторов H_2 -рецепторов гистамина опосредовано через мембранные структуры живых клеток. При этом наблюдается специфическое блокирование участков плазматической мембраны, воспринимающих стимулы, активирующие окислительный метаболизм в клетках, тогда как функция рецепторов, ответственных за хемотаксис нейтрофилов и проницаемость их мембран при терапевтических концентрациях препарата практически не затрагивается [124]. Считается, что главная мишень для антиоксидантного действия фа-мотидина — периневральное воспаление в ткани ПЖ, сопровождающееся лейкоцитарной инфильтрацией, что и объясняет его обезболивающий эф-

фект [5]. Следует отметить, что широкомасштабных контролируемых исследований, подтверждающих антиоксидантный эффект фамотидина, нами пока не найдено.

На наш взгляд, именно комбинированное действие фамотидина и объясняет его эффективность в купировании боли у пациентов с ХП. Блокаторы H_2 -рецепторов гистамина действуют достаточно эффективно, устраняя активирующее действие гистамина на секрецию соляной кислоты, однако они имеют ряд недостатков, обусловленных механизмом их действия [379]. К недостаткам блокаторов H_2 -рецепторов гистамина следует отнести:

1. H_2 -блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для обеспечения эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась значительная концентрация лекарства;
2. они блокируют только один из путей активации секреции;
3. после их применения может отмечаться «рикошетная вспышка» секреции;
4. выраженность их эффекта определяется максимальной концентрацией лекарства в крови.

Наиболее эффективными ингибиторами желудочной секреции в настоящее время считаются **ингибиторы протонной помпы**, которые подавляют работу системы, непосредственно обеспечивающей секрецию соляной кислоты.

Как известно, секреция H^+ в слизистой оболочке желудка обеспечивается H,K -АТФазой (протонным насосом или протонной помпой) — белком, встроенным в апикальную мембрану париетальных клеток (рис. 6.3). Протонный насос осуществляет электронейтральный обмен внутриклеточных ионов H^+ на внеклеточные ионы K^+ [240]. Оба иона переносятся против градиента концентраций. Значения рН в секреторных канальцах составляют 0,8—1,0 (концентрация H^+ 10^{-1} М), а в клетке — около 7 (концентрация H^+ 10^{-7} М). Таким образом, разница в концентрации H^+ в растворах, разделенных апикальной мембраной париетальной клетки, обычно превышает 10^6 . Транспорт ионов против градиента концентраций нуждается в энергии: протонная помпа гидролизует АТФ до АДФ и неорганического фосфата (т. е., является АТФазой) и использует освобождающуюся при этом энергию для переноса ионов.

Помимо протонной помпы в секреции соляной кислоты принимают участие также два типа каналов, расположенных в апикальной мембране (калиевый и хлорный канал) и несколько транспортных систем базолатеральной мембраны, в частности HCO_3^-/Cl^- анионообменник (см. рис. 6.3). Ионы K^+ , которые переносятся в клетку протонным насосом, покидают ее по градиенту концентрации вместе с ионами Cl^- через K^- и Cl^- -каналы [397], таким образом суммарно клетка секретирует HCl . В париетальную клетку ионы Cl^- входят через базолатеральную мембрану с использованием HCO_3^-/Cl^- анионообменника [263]. Необходимые для этого обмена анионы HCO_3^- образуются в клетке под действием карбоангидразы (см. рис. 6.3), активность которой в париетальных клетках весьма значительна [226]. Секреция HCl осуществляется благодаря сопряженной работе всех этих систем, однако основной движущей силой процесса является протонный насос (H,K -АТФаза).

H,K -АТФаза относится к семейству АТФаз Р-типа и является ближайшей родственницей Ca,K -АТФазы (Na -насоса), которая присутствует во всех клетках животных, включая и париетальную. В этих клетках Na,K -АТФазы в отличие от H,K -АТФазы, присутствующей в апикальной мембране, располагается исключительно в базолатеральной мембране [70]. H,K -АТ-

Фаза состоит из двух субъединиц, одна из которых (α-субъединица) имеет молекулярную массу около 114 000 Да, а другая (β-субъединица) — около 55 000 Да [380]. Первичная структура субъединиц была определена, исходя из последовательности соответствующих генов [304, 399]. α-субъединица является каталитической, осуществляя гидролиз АТФ и формируя канал, через который ионы пересекают мембрану. β-субъединица — гликопротеин, не принимающий непосредственного участия в процессе транспорта. Однако эта субъединица, содержащая значительное количество углеводов (до $\frac{1}{3}$ от общей массы), играет важную роль в доставке вновь синтезированной α-субъединицы к апикальной мембране и в ее правильном встраивании в последнюю.

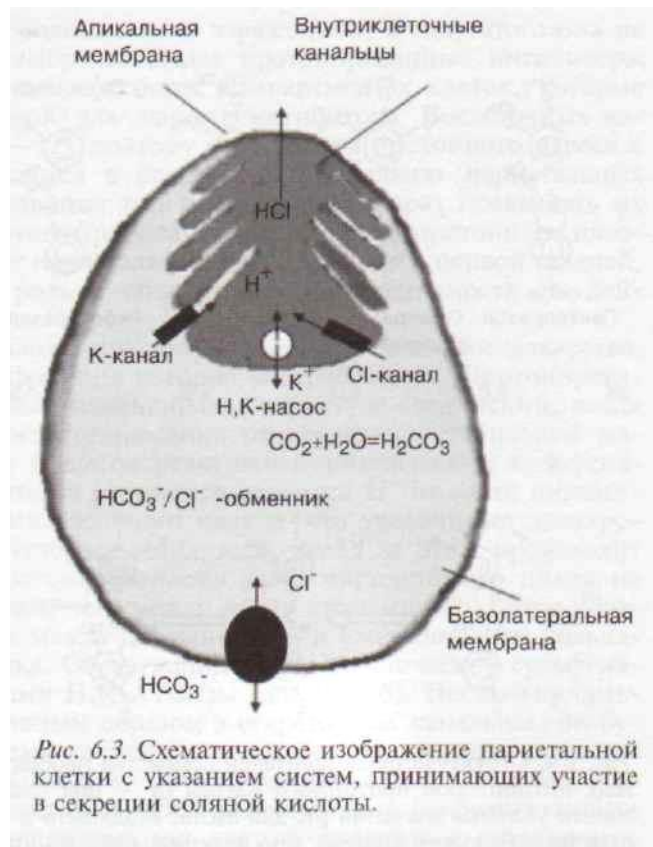


Рис. 6.3. Схематическое изображение париетальной клетки с указанием систем, принимающих участие в секреции соляной кислоты.

Полипептидная цепь α-субъединицы встроена в фосфолипидную мембрану так, что ее N- и C-концы находятся внутри клетки, а сама цепь пересекает мембрану 10 раз, образуя 10 трансмембранных фрагментов. Они довольно плотно прилегают друг к другу, формируя внутри мембраны канал для переносимых катионов. Значительная часть полипептидной цепи располагается в цитоплазме, именно здесь находится центр, обеспечивающий гидролиз АТФ. Возникающие при гидролизе АТФ изменения конформации цитоплазматического домена передаются к каналу, что приводит к его последовательному закрыванию и открыванию с внутренней и наружной стороны клетки [240]. Особенно важную роль в формировании функционирующего канала протонного насоса играют 5-й и 6-й трансмембранные фрагменты и область между ними [321].

В конце 70-х годов прошлого века было обнаружено, что сульфиды пиридилметилбензимидазола являются ингибиторами протонного насоса [203]. Позднее они были модифицированы до сульфоксидов, и в 1979 г. на рынке появился первый из представителей ингибиторов протонного насоса — омепразол, который до настоящего времени эффективно применяется клиницистами для подавления секреции соляной кислоты. Позднее семейство ингибиторов протонного насоса пополнилось другими соединениями, среди которых пантопразол, лансопразол, эзомепразол и рабепразол [70] (рис. 6.4, а). Все используемые в клинике ингибиторы протонного насоса представляют собой 2-пиридилметилсульфонилбензимидазолы, которые

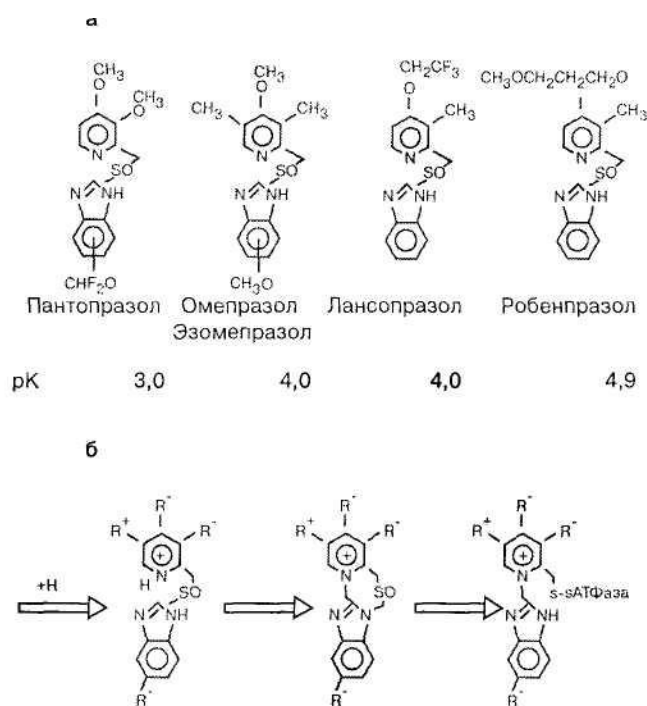


Рис. 6.4. Структура представителей семейства необратимых ингибиторов протонного насоса (а — под названиями указаны значения pK для азота, входящего в состав пиридинового кольца); б — реакции, приводящие к активации замещенных бензимидазолов и к необратимому ингибированию протонного насоса.

действия ингибиторов на протонный насос независимо от их структуры, одинаков, все они (а вернее, соединения, образующиеся из них в кислой среде) ковалентно связываются с SH-группами α-субъединицы H,K-АТФазы за счет образования S—S связи.

Действие всех замещенных бензимидазолов на секрецию соляной кислоты включает следующие этапы [70]:

- 1) всасывание из желудочно-кишечного тракта;
- 2) концентрирование в секреторных канальцах париетальных клеток;
- 3) молекулярная перестройка в кислой среде;
- 4) ковалентное связывание с SH-группами H,K-АТФазы.

Лекарственные формы ингибиторов протонного насоса покрыты оболочкой, которая устойчива в кислой, но растворима в слабощелочной среде. Они в неповрежденном виде проходят через желудок и начинают всасываться в тонкой кишке. При значениях pH выше pK молекулы замещенных бензимидазолов не имеют заряда и достаточно гидрофобны, поэтому они довольно легко проникают через мембраны клеток. Попадая в кровь, замещенные бензимидазолы быстро перераспределяются между различными тканями. Если эти соединения попадают в раствор, значение pH которого ниже pK азота пиридинового кольца, то они протонируются, причем H⁺ связывается с атомом азота пиридинового кольца (см. рис. 6.4, а). Связы-

различаются природой и положением заместителей, расположенных в пиридиновом и бензольном кольцах (см. рис. 6.4, а). Исключение составляет эзомепразол: в отличие от омепразола, который является рацематной смесью двух оптических изомеров (атом серы в молекулах ингибиторов является хиральным), эзомепразол представляет собой чистый S-омепразол. Изменение положения и структуры заместителей в молекулах ингибиторов приводит к изменениям в пиридиновом кольце, что сказывается на значении pK азота этого кольца. Все замещенные бензимидазолы являются слабыми основаниями, т. е., они способны связывать H⁺ в кислой среде. Механизм

вание H^+ делает молекулу положительно заряженной, в силу этого она не может проникать через мембраны. Далее протонированные ингибиторы протонной помпы накапливаются в тех компартментах клеток, которые имеют рН ниже значения рК для данного ингибитора. В клеточных канальцах рН составляет 0,8—1,0, поэтому ингибиторы протонного насоса в первую очередь накапливаются в секреторных канальцах париетальных клеток, причем их концентрация там может в тысячу раз превышать их концентрацию в крови. Концентрирование ингибиторов протонного насоса в секреторных канальцах париетальных клеток является первой стадией, играющей существенную роль в обеспечении избирательности их действия.

Замещенные бензимидазолы являются предшественниками лекарства, т. е. они неактивны в той форме, в которой употребляются. Протонирование приводит к значительным изменениям в структуре соединений, после протонирования происходит превращение относительно стабильной метилсульфенильной группы в высокореактивный циклический сульфенамид. Сульфенамид образуется в результате переноса H^+ от азота пиридинового цикла к азоту имидазольного кольца, что увеличивает электрофильность второго атома углерода имидазола. Вслед за этим происходит нуклеофильная атака непротонированного азота пиридинового цикла на углерод имидазола, вследствие чего между этими атомами образуется ковалентная связь. В результате между пиридиновым и имидазольным кольцами образуется еще один цикл. Образующийся тетрациклический сульфенамид реагирует с SH-группами H,K-АТФазы (рис. 6.4, б). Поскольку сульфенамид накапливается главным образом в секреторных канальцах, он будет реагировать только с теми частями молекул белков, которые экспонированы в пространство канальцев. Биохимический анализ показал, что единственным белком, связывающимся с замещенными бензимидазолами в секреторных канальцах париетальных клеток, является α -субъединица H,K-АТФазы [289J].

Надо отметить, что эзомепразол взаимодействует с H,K-АТФазой так же, как и омепразол [275]. Поскольку циклизация у R- и S-изомеров проходит одинаково, то из обоих изомеров образуется один и тот же тетрациклический сульфенамид, так как атом серы вследствие циклизации перестает быть хиральным. Различия в действии эзомепразола и омепразола на секрецию соляной кислоты проявляются только за счет различий в скорости метаболизирования их системой цитохрома P-450 (R- и S-изомеры утилизируются с разной скоростью, это будет рассмотрено ниже).

S—S связь ковалентна, по этой причине замещенные бензимидазолы являются необратимыми ингибиторами протонного насоса. Устранение ингибирования после ковалентного связывания тетрациклического сульфенамида происходит лишь после того, как молекула протонного насоса элиминируется путем протеолиза. Однако S—S связь может быть восстановлена под действием такого соединения, как глутатион, присутствующего в секреторных канальцах, поэтому время, в течение которого существует заингибированная форма протонного насоса, уменьшается, причем скорость восстановления зависит от химической структуры ингибитора. У человека ингибирование секреции устраняется наполовину через 15 ч после начала действия лансопразола, через 30 ч часов после ингибирования секреции омепразолом и рабепразолом и примерно через 46 ч после действия пантопразола [381].

Изменение структуры и положения заместителей в молекуле замещенных бензимидазолов приводит к изменению скорости их активации в ки-

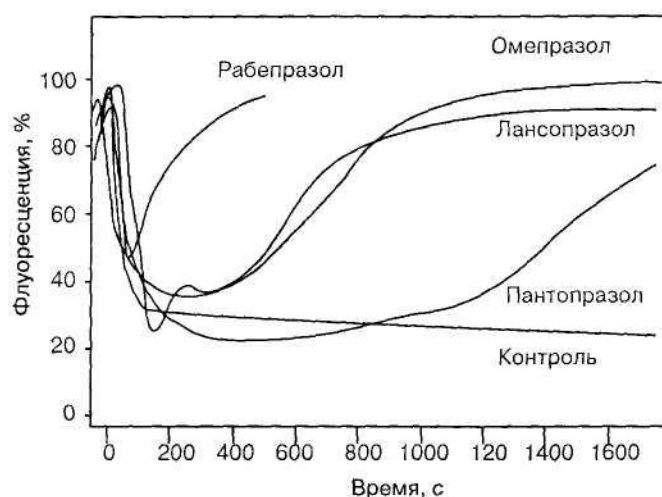


Рис. 6.5. Влияние различных ингибиторов протонного насоса на транспорт кислоты везикулами, полученными из слизистой оболочки желудка (по М. Besanson и соавт. [157]).

везикулярной фракцией, полученной из слизистой оболочки желудка (рис. 6.5). Хотя все ингибиторы в конечном итоге обеспечивают полное ингибирование протонного насоса в этих везикулах, время, в течение которого достигается полное ингибирование, различно. Максимально быстро развивается эффект рабепразола (полное ингибирование происходит через 10 мин). Медленнее, и примерно с одинаковой скоростью действуют лансопразол и омепразол (полное ингибирование через 20 мин). Дольше всего развивается эффект пантопразола, даже через 30 мин транспорт ингибируется лишь на 50 % (см. рис. 6.5). Таким образом, лимитирующей стадией в ингибировании является, по-видимому, скорость активации замещенных сульфенамидов, которая тем выше, чем больше значение рК для атома азота пиримидинового цикла. Кроме того, различия в структуре замещенных бензимидазолов приводят к тому, что ингибирование протонного насоса наблюдается при различных концентрациях ингибиторов. Так, полумаксимальный эффект омепразола наблюдается при его концентрации 0,5 мкМ, тогда как полумаксимальный эффект рабепразола — при концентрации 0,07 мкМ [324]. По-видимому, это также обусловлено различиями в скорости активации ингибитора.

Наибольшая скорость наступления антисекреторного эффекта рабепразола в сравнении с другими ингибиторами протонного насоса показана в многочисленных клинических исследованиях [149, 328, 334, 337, 338, 431]. Так, по данным исследований D. Pantoflickova и соавт. [337] в первые сутки приема разовых доз различных ингибиторов протонного насоса достоверно более мощный антисекреторный эффект по данным суточного мониторингирования рН отмечен в группе рабепразола (рис. 6.6.). Результаты недавно опубликованного исследования P. Jr. Miner и соавт. [315] с аналогичным дизайном подтверждают полученные данные — время с интрагастральным рН выше 4 на фоне приема 20 мг рабепразола в сутки составило 12,1 ч, омепразола (20 мг/сут) — 11,8 ч, лансопразола (30 мг/сут) — 11,5 ч, пантопразола (40 мг/сут) — 10,1 ч. Следует отметить, что авторы сравнива-

слой среде. При значении рН 1,0, которое характерно для секреторных канальцев, все замещенные бензимидазолы превращаются в активные соединения достаточно быстро. Однако при рН 5,0 половина времени, необходимого для превращения соединений в активный сульфенамид (t_{05}) для омепразола и лансопразола составляет 0,3 ч, для пантопразола — 1,2 ч и для рабепразола — 0,01 ч [157]. Это коррелирует со скоростью ингибирования этими соединениями транспорта H^+

ли антисекреторный эффект различных ингибиторов протонного насоса и с эзомепразолом, эффект которого оказался наибольшим — 14 ч с интрагастральным pH выше 4, однако не совсем понятно, в связи с чем авторами была использована двойная доза эзомепразола (40 мг/сут). В то же время, по данным К. Baisley и соавт., одинаковая часть времени суток с внутрижелудочным pH выше 4 достигается применением минимальной дозы рабепразола (10 мг/сут) и стандартной дозы эзомепразола (20 мг/сут) как в первые, так и на 5-е сутки приема препаратов [149]. При сравнении влияния на снижение желудочной секреции рабепразола и эзомепразола, как наиболее эффективных

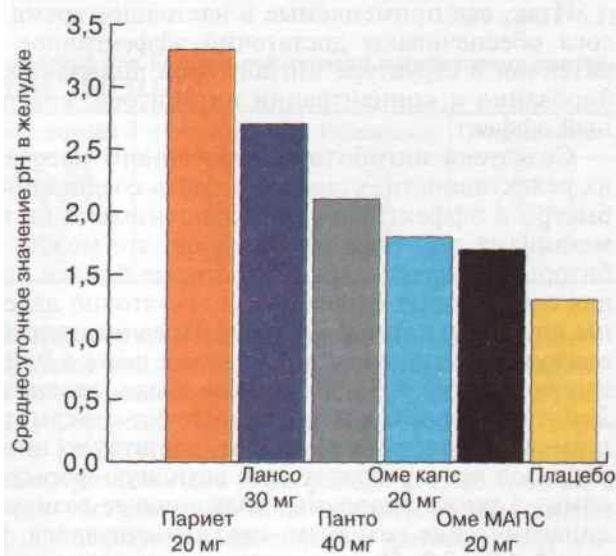


Рис. 6.6. Сравнительный анализ эффективности антисекреторного эффекта различных ингибиторов протонной помпы (по D. Pantoflickova и соавт., 2000 [337])

* $p < 0,04$ vs плацебо.

$p = 0,03$ vs лансопразол; $p < 0,02$ vs пантопразол; $p < 0,02$ vs омепразол; $p < 0,04$ vs плацебо.

в настоящее время препаратов, в дозе 20 мг/сут было выявлено статистически достоверное отличие, заключавшееся в более высокой эффективности рабепразола как на первый (38,5 против 19,4 %), так и на 5-й день применения (52,8 против 42,5 %) [431].

Таким образом, становится понятно, почему при приеме рабепразола отмечается максимально быстрая редукция клинической симптоматики в сравнении с другими ингибиторами протонной помпы при лечении кислотозависимых заболеваний [137, 185].

Установлено, что различные ингибиторы протонного насоса модифицируют разные SH-группы α -субъединицы Н,К-АТФазы: омепразол взаимодействует с 813-м и 822-м остатками цистеина, располагающимися в 5-м и 6-м трансмембранных сегментах, а также с 892-м цистеиновым остатком. Лансопразол, напротив, модифицирует цистеины в положении 321, 813 и 822, пантопразол — цистеиновые остатки 813 и 822, а рабепразол реагирует с последними двумя остатками цистеина, вызывая полное ингибирование протонного насоса, после чего реагирует также с цистеинами, находящимися в положении 321 и 892 [157]. Считалось, что ингибирование лучше всего коррелирует с модификациями 813 и 822 цистеинового остатка, расположенными в 5-м и 6-м трансмембранных сегментах α -субъединицы Н,К-АТФазы, которые формируют канал для катионов. Но данные, полученные с использованием точечного мутагенеза, показывают, что только удаление 822-го остатка цистеина устраняет ингибирование насоса под действием омепразола [276].

По-видимому, связывание ингибитора предотвращает конформационные переходы, необходимые для функционирования канала.

Итак, все применяемые в настоящее время ингибиторы протонного насоса обеспечивают достаточно эффективное его ингибирование, однако различия в структуре ингибиторов приводят к изменению скорости ингибирования и концентрации ингибитора, которая обеспечивает максимальный эффект.

Создатели ингибиторов протонного насоса заботились об обеспечении их селективности, стараясь создать соединение, которое будет действовать быстро и эффективно, но исключительно на протонный насос. Исходя из механизма действия ингибиторов, это можно сделать, синтезировав ингибиторы со значениями pK , которые близки к значениям pH , характерным для секреторных канальцев, и достаточно далеки от pH , которые характерны для других отделов клетки. Предполагалось, что наиболее безопасными окажутся ингибиторы, pK которых ниже 4,0. В то же время от рабепразола, имеющего pK 4,9—5,0, можно было ожидать побочных эффектов [275]. Действительно, в клетке существуют отделы, pH которых, согласно имеющимся литературным данным, достаточно низок для того, чтобы в них рабепразол мог превратиться в активную форму. Это в первую очередь лизосомы, а также эндосомы, клатриновые везикулы, хромаффинные гранулы, синаптические везикулы, где, как считалось, pH может снижаться до значений 4,8—5,0. Правда, экспериментальное измерение pH внутри лизосом показывает, что значения pH колеблются в диапазоне 5,17—6,44 [224]. Кроме того, считается, что достаточно кислые значения pH характерны для некоторых областей почечных канальцев, остеокластов, обеспечивающих резорбцию кости, а также в макрофагах и метастазах раковых опухолей [333]. Можно было бы предполагать, что в этих местах может произойти превращение рабепразола в активную форму, что приведет к его взаимодействию с H,K -АТФазой или другими потенциальными мишенями, содержащими SH -группы. Возникает вопрос, что это за мишени?

В первую очередь необходимо сказать, что в настоящее время нет сколь угодно убедительных доказательств в пользу того, что рабепразол модифицирует SH -группы каких-либо белков, за исключением H,K -АТФазы париетальных клеток желудка, вызывая изменение их функциональных характеристик. Единственное сообщение об ином действии рабепразола касается ингибирования переносчика гистамина в энтерохромаффиноподобных (ЭХП) клетках желудка крысы [442]. Этот переносчик функционирует за счет градиента протонов, который создается на мембранах гистаминсодержащих гранул V -АТФазой [364]. Авторы предположили, что рабепразол ингибирует V -АТФазу. Однако оказалось, что на освобождение гистамина под действием рабепразола не оказывал влияния бафиломицин, ингибитор АТФазы V -типа. При этом спонтанное освобождение гистамина из ЭХП-клеток в этих экспериментах составляло 7 %, рабепразол в концентрации 10^{-6} М обеспечивал освобождение 11 % гистамина, а гастрин в концентрации 10^{-8} М — 24 % гистамина [442]. Итак, под действием рабепразола освобождалось лишь на 4 % больше гистамина, чем при его спонтанном освобождении, причем, по-видимому, рабепразол в этих экспериментах влиял непосредственно на переносчик гистамина. Авторы не сравнили действие рабепразола с действием других ингибиторов протонного насоса, и неясно, вызван ли его ингибирующий эффект молекулярной трансформацией рабепразола в кислой среде. Не исключено, что и другие ингибиторы могут действовать на переносчик гистамина так же, как и рабепразол.

Таким образом, в настоящее время нет экспериментальных данных, позволяющих считать, что рабепразол может обладать существенным побоч-

Таблица 6.11

Частота возникновения побочных явлений при 8-недельной терапии ингибиторами протонного насоса (%) (по Б. Д. Старостину, 2003 [112])

Эффект	Омепразол	Лансопразол	Пантопразол	Рабепразол	Эзомепразол
Головная боль	3,8—6,9	5,2—8,8	1,3	2,4	5,5—8,7
Диарея	3,0—4,7	3,5	3,0	2,4	4,3—4,7
Тошнота	2,2	2,0	2,1	1,3	2,9
Боль в животе	2,4	1,8	1,8	1,2	3,7

ным действием. Это хорошо подтверждается многочисленными клиническими данными. Так, совокупный анализ 63 контролируемых исследований, посвященных клинической переносимости и наличию побочных эффектов рабепразола в Японии, Северной Америке и Европе показал хорошую переносимость препарата [262]. Анализ побочных эффектов, возникающих при приеме различных суточных доз рабепразола (10, 20 и 40 мг в сутки) показал сопоставимость частоты побочных эффектов при приеме плацебо и рабепразола [250]. Существуют убедительные данные, полученные в крупном европейском мультицентровом исследовании, когда при приеме одинаковых доз (20 мг/сут) омепразола и рабепразола частота серьезных побочных эффектов достигла 4 % при приеме омепразола и не превысила 1 % при приеме рабепразола [108].

В табл. 6.11 представлены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты различных ингибиторов протонной помпы, анализ которых позволяет заключить, что одним из наиболее безопасных препаратов является именно рабепразол.

Итак, рассмотрение свойств ингибиторов протонного насоса париетальных клеток желудка свидетельствует о том, что хотя все ингибиторы протонного насоса способны обеспечить достаточно эффективное ингибирование желудочного кислотообразования, максимально быстро развивающимся эффектом, который наступает при низких концентрациях ингибитора, обладает рабепразол. При этом рабепразол, как и другие ингибиторы, действует необратимо, и хотя S—S связь, образуемая этим ингибитором с H,K-АТФазой, способна разрушаться под действием глутатиона, присутствующего в канальцах париетальных клеток, для обеспечения ингибирующего эффекта рабепразола достаточно принятия лекарства один раз в день. В настоящее время нет убедительных доказательств, что рабепразол в организме человека оказывает значимое действие на иные молекулярные мишени, нежели протонный насос париетальных клеток.

Помимо этого, рабепразол несколько иначе, чем другие ингибиторы протонного насоса, метаболизируется в организме. Как омепразол и эзомепразол, рабепразол элиминируется путем окисления главным образом в печени представителями двух изоформ цитохрома P-450: CYP 2C19 и CYP 3A4. Но для рабепразола характерно также неферментативное окисление, что снижает долю лекарства, метаболизирующегося через эти изоформы цитохрома P-450 [398]. В связи с этим по сравнению с омепразолом и лансопразолом уменьшается риск взаимодействия рабепразола с другими лекарственными препаратами, метаболизируемыми главным образом через CYP 2C19, например с варфарином, диклофенаком, фенитоином и толбутамидом [245].

Таким образом, обзор фармакологических и клинических эффектов свидетельствует, что рабепразол (париет, Janssen Pharmaceutica) характери-

зуют хорошая клиническая переносимость и минимум побочных эффектов, улучшенный профиль безопасности, в том числе у лиц пожилого возраста, быстрая конвертация в активную форму и значительная выраженность антисекреторного действия [38, 129, 177], что позволило нам применить его для купирования боли у больных ХП [78].

В исследование было включено 68 больных с обострением ХП, в том числе 26 мужчин (38,2 %) и 42 женщины (61,8 %) со средним возрастом $54,2 \pm 5,6$ года. Средняя длительность анамнеза составила $6,5 \pm 1,8$ года. По этиологическому фактору в структуре обследованных больных было 48,5 % больных алкогольным ХП и 39,7 % — билиарным ХП; у 8,9 % больных — смешанный вариант ХП, а у 2,9 % больных причину развития ХП нам установить не удалось (идиопатический ХП).

Критерии включения в исследование (диагноз считали доказанным и пациент включался в исследование при наличии одного и более признаков из каждой группы критериев):

Анамnestические (регулярное употребление алкоголя и табакокурение и/или доказанная патология желчного пузыря, общего желчного протока, сфинктера Одди).

Клинические и лабораторные (характерный болевой абдоминальный синдром при отсутствии другой причины его возникновения, гиперамилаземия, гиперлипаземия, гипертрипсинемия, гиперамилазурия, эластаза кала не менее 100 мкг/г, стеторея).

Данные лучевых методов диагностики (увеличение размеров поджелудочной железы, дилатация панкреатического протока более 2 мм, неровность контуров и неоднородность паренхимы ПЖ, конкременты или кальцификация паренхимы ПЖ, повышение эхогенности стенок вирсунгова протока).

Критериями исключения из исследования были: наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии в анамнезе, или выявленных впервые; наличие у больного эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в момент проведения исследования, холелитиаз, осложненные формы ХП, наличие выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ (эластаза кала менее 100 мкг/г), резистентность к применяемым ингибиторам протонной помпы.

Всем больным назначалась стандартная терапия — креон из расчета 50 000 Ph.Eur. липолитической активности в сутки и баралгин 5,0 внутримышечно 2 раза в сутки. Все больные были разделены на 3 группы, сопоставимые по полу, возрасту, этиологическому фактору и выраженности болевого абдоминального синдрома; 20 человек получали омепразол 20 мг в сутки, 23 — омепразол 40 мг в сутки (2 приема по 20 мг), 25 больных — рабепразол (париет) 20 мг в сутки (1-я, 2-я и 3-я группы соответственно). В качестве контрольной группы была обследована группа практически здоровых лиц в количестве 18 человек со средним возрастом $46,7 \pm 4,1$ года.

Суточное мониторирование pH желудочного содержимого проводили с помощью портативного ацидогастрометра «Гастроскан-24» («Исток-Система»), автоматически фиксировавшего pH в теле желудка и двенадцатиперстной кишке в течение суток. Контроль установки зонда осуществлялся рентгеноскопически. При первичном обследовании использовалась модифицированная методика пролонгированного (48-часового) pH-мониторирования, разработанная на нашей кафедре [73]. В первые 24 ч проводилось исследование базального кислотообразования, в последующие 24 ч — фармакологическая проба с препаратом для оценки его антисекреторного эф-

фекта [118, 135]. Если по данным фармакологической пробы в теле желудка зафиксирован $\text{pH} > 4,0$ менее 5 ч за сутки, то пациент расценивался как резистентный к данному препарату и исключался из исследования. На 10-е сутки от начала терапии всем больным было проведено контрольное pH -мониторирование по стандартной методике (24-часовое) для отсроченной оценки эффективности антисекреторной терапии.

Критериями оценки антисекреторного эффекта являлись продолжительность латентного периода (время от момента приема препарата до подъема интрагастрального $\text{pH} > 4$ и продолжительность действия препарата по времени с интрагастральным $\text{pH} > 4$).

Динамика болевого абдоминального синдрома оценивалась по методике субъективной оценки выраженности болевого синдрома по десятибалльной шкале [27]. Показателями эффективности терапии также считались изменение уровня панкреатических ферментов в крови и моче, динамика сыровоточных концентраций цитокинов.

Интенсивность болевого абдоминального синдрома до назначения терапии в группах достоверно не отличалась и составляла $6,9 \pm 1,8$; $7,2 \pm 2,1$ и $7,3 \pm 1,5$ баллов соответственно. По истечении 1 сут от начала терапии только в 3-й группе отмечено значительное снижение интенсивности болевого абдоминального синдрома — до $5,3 \pm 0,6$ балла, однако данная тенденция достоверной не оказалась. Начиная со 2-х суток наблюдения и до конца 3-й недели лечения в группе больных, получавших в составе комплексной терапии рабепразол, отмечена достоверно более низкая ($p < 0,05$) выраженность болевого абдоминального синдрома (рис. 6.7).

К 3-м суткам лечения средняя интенсивность болевого абдоминального синдрома на фоне приема париета снизилась до 3 баллов, что в 2 раза ниже выраженности болей на фоне приема 40 мг омепразола. Как видно из рис. 6.7, к окончанию 1-й недели лечения выраженность болей в группе больных ХП, принимавших париет, была в 4,5 и 3,4 раза меньше по сравнению с 1-й и 2-й группами; а к 10-м суткам лечения — уже в 9,5 и 6,0 раза соответственно, почти на порядок превышая эффективность приема 20 мг омепразола.

Уменьшение интенсивности болевого абдоминального синдрома на фоне комплексной терапии у больных ХП позволило производить также и постепенную отмену баралгина (рис. 6.8). Отмечено, что в 3-й группе болевой абдоминальный синдром был купирован в течение 1-х суток у 3

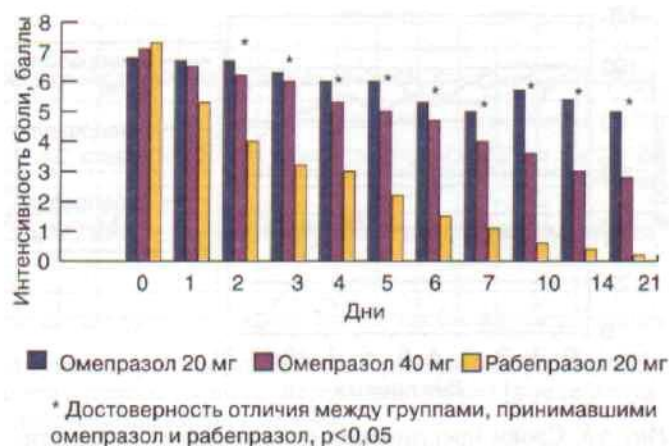


Рис. 6.7. Динамика болевого абдоминального синдрома при хроническом панкреатите по десятибалльной шкале. В группе больных, получавших в составе комплексной терапии рабепразол, прослеживается, начиная со 2-х суток наблюдения и до конца 3-й недели лечения, достоверно более низкая ($p < 0,05$) выраженность болевого абдоминального синдрома.

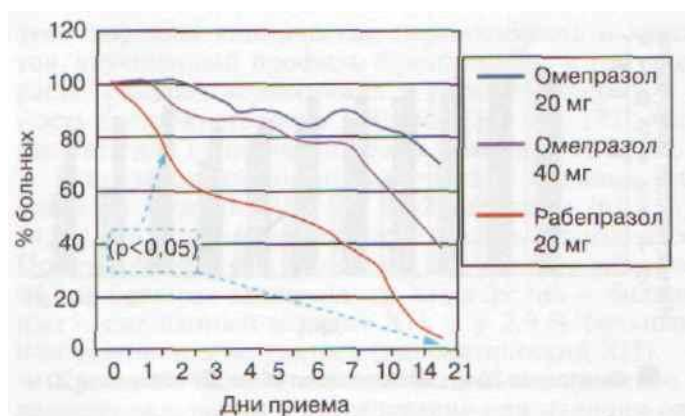


Рис. 6.8. Сроки прекращения использования анальгетиков в схемах комплексной терапии обострения хронического панкреатита. Начиная со 2-х суток и до конца лечения в группе больных, получавших рабепразол, по сравнению с 1-й и 2-й группами прослеживается достоверная тенденция к меньшей потребности больных в обезболивающей терапии ($p < 0,05$).

больных (12 %). Начиная со 2-х суток и до конца лечения в группе больных, получавших рабепразол, по сравнению с 1-й и 2-й группами было достоверно меньшее количество больных, нуждавшихся в обезболивающей терапии ($p < 0,05$).

По данным суточного мониторингирования pH желудочного содержимого (I этап пролонгированной pH-метрии) гипо- и анацидных состояний у больных ХП мы не выявили (рис. 6.9). Гиперацидность отмечена у 60, 56,5 и 64 %

больных соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Отмечено выраженное закисление двенадцатиперстной кишки, средний pH в двенадцатиперстной кишке составил $2,4 \pm 0,75$.

Длительность латентного периода (II этап пролонгированной pH-метрии); (рис. 6.10) при первичном приеме омепразола составила $157,3 \pm 14,2$ мин; при приеме рабепразола — $67,5 \pm 5,3$ мин ($p < 0,05$). Продолжительность действия препаратов с интрагастральным pH > 4 в 1-е сутки лечения составила $504,2 \pm 67,8$ мин, $910,2 \pm 37,2$ мин и $1020,4 \pm 27,0$ мин соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах; продолжительность действия рабепразола была достоверно выше, чем омепразола в дозировке как 20 мг, так и 40 мг ($p < 0,05$).

При контрольном pH-мониторировании через 10 дней от начала антисекреторной терапии (рис. 6.11) продолжительность действия препаратов

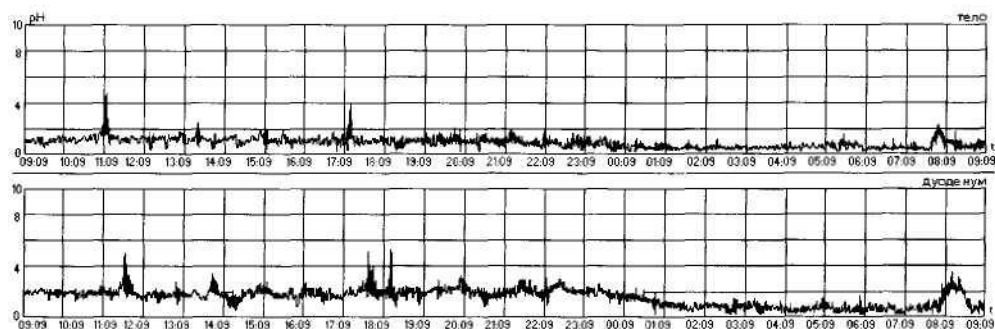


Рис. 6.9. Пролонгированная суточная pH-метрия (I этап): pH-граммы больного С., 37 лет. Гиперацидность, непрерывное кислотообразование. Декомпенсация ощелачивания. Выявленное закисление двенадцатиперстной кишки.

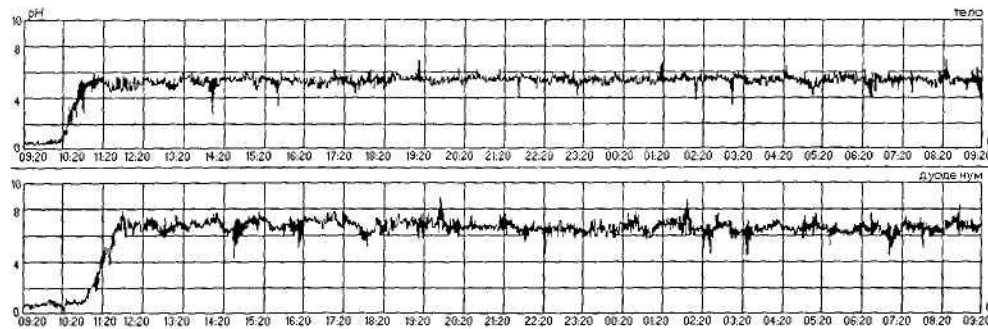


Рис. 6.10. Пролонгированная суточная рН-метрия (II этап): рН-граммы больного С., 37 лет. Эффект после первичного приема париета. Латентный период (в теле желудка) 50 минут, длительность действия превышает 22 часа.

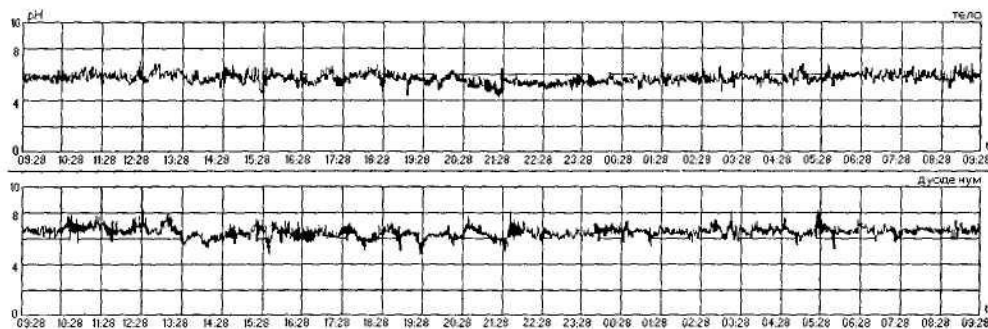


Рис. 6.11. Суточная рН-метрия: рН-граммы больного С., 37 лет. Эффект париета (10-е сутки приема), длительность действия достигает 24 ч.

по времени с интрагастральным $\text{pH} > 4$ увеличилась и составила $577,0 \pm 47,6$; $1070,9 \pm 29,8$ и $1330,5 \pm 24,1$ мин соответственно. Продолжительность действия рабепразола при курсовом приеме также достоверно увеличилась ($p < 0,05$) и продолжала значимо превышать аналогичный показатель в группах, получавших омепразол в дозировке как 20 мг, так и 40 мг ($p < 0,05$). Следует отметить, что $\text{pH} < 2$ на фоне терапии отмечен только в 1-й группе.

Достоверно более выраженный и продолжительный эффект париета приводил к повышению рН в желудке и нормализации рН в двенадцатиперстной кишке, блокируя один из ведущих механизмов гиперстимуляции ПЖ (холецистокинин-секретинный), что и определяло более выраженное снижение интенсивности и купирование болевого абдоминального синдрома. Дополнительными механизмами, сопутствующими вышеуказанному, можно считать также купирование явлений гастродуоденита за счет более выраженного и стабильно стойкого повышения гастродуоденального рН, а также своевременную активацию полиферментных препаратов непосредственно в двенадцатиперстной кишке, воздействующих по механизму отрицательной обратной связи на панкреатическую секрецию. Следует отметить, что ни в одном из случаев каких-либо побочных действий рабепразола нами отмечено не было.

У всех больных ХП имелось исходное достоверное повышение (по срав-

Таблица 6.12

Содержание IL-1, IL-1Ra, TNF- α и IL-10 в сыворотке крови больных ХП, динамика на фоне проводимой терапии

Цито- кины	Сутки от нача- ла лечения	Содержание цитокинов в группах, пг/мл			
		1	2	3	контрольная группа
IL-1	До лечения	199,7 $\pm$ 11,7*	211,7 $\pm$ 14,2*	204,6 $\pm$ 12,8*	22,7 $\pm$ 1,9
	1-е	154,7 $\pm$ 7,4*	109,6 $\pm$ 10,9*	78,9 $\pm$ 7,7*, **	
	5-е	134,2 $\pm$ 5,8*	95,7 $\pm$ 9,8*	64,4 $\pm$ 3,1*, **	
	10-е	112,9 $\pm$ 6,9*	75,6 $\pm$ 4,2*	51,2 $\pm$ 2,2*, **	
	21-е	99,5 $\pm$ 6,1*	57,3 $\pm$ 4,7*	25,4 $\pm$ 1,9**	
IL-1Ra	До лечения	184,2 $\pm$ 12,8*	177,6 $\pm$ 9,7*	185,3 $\pm$ 10,1*	15,1 $\pm$ 1,4
	1-е	174,9 $\pm$ 5,6*	115,8 $\pm$ 7,4*	77,8 $\pm$ 3,7*, **	
	5-е	170,1 $\pm$ 8,8*	98,8 $\pm$ 6,6*	54,1 $\pm$ 3,2*, **	
	10-е	87, $\pm$ 7,3*	45,3 $\pm$ 2,3*	29,7 $\pm$ 1,5*, **	
	21-е	41,2 $\pm$ 3,6*	18,7 $\pm$ 1,7	19,9 $\pm$ 1,5	
TNF- α	До лечения	236,7 $\pm$ 27,2*	219,9 $\pm$ 14,8*	245,2 $\pm$ 21,2*	26,8 $\pm$ 1,4
	1-е	197,5 $\pm$ 14,5*	159,7 $\pm$ 11,2*	135,7 $\pm$ 9,6*	
	5-е	174,5 $\pm$ 13,8*	112,7 $\pm$ 6,9*	78,4 $\pm$ 3,2*, **	
	10-е	168,7 $\pm$ 9,4*	89,1 $\pm$ 3,4*	51,3 $\pm$ 3,1*, **	
	21-е	154,2 $\pm$ 7,8*	79,6 $\pm$ 2,7*	32,1 $\pm$ 0,8*, **	
IL-10	До лечения	97,6 $\pm$ 7,6*	101,7 $\pm$ 8,7*	109,8 $\pm$ 9,9*	18,6 $\pm$ 0,8
	1-е	90,4 $\pm$ 6,4*	76,5 $\pm$ 7,7*	69,8 $\pm$ 4,5*	
	5-е	75,9 $\pm$ 6,6*	74,7 $\pm$ 5,3*	33,2 $\pm$ 3,3*, **	
	10-е	71,9 $\pm$ 5,4*	54,8 $\pm$ 4,9*	23,9 $\pm$ 1,8**	
	21-е	37,6 $\pm$ 4,2*	21,8 $\pm$ 1,5	17,1 $\pm$ 1,4	

*Достоверность отличия показателей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$);

**достоверность отличия показателей в группах, получавших омепразол и рабепразол ($p < 0,05$).

нению с контрольной группой) сывороточных концентраций исследуемых цитокинов: IL-1 и IL-10, антагониста рецепторов интерлейкина 1 (IL-1Ra), фактора некроза опухоли (TNF- α). На фоне терапии во всех группах отмечена позитивная тенденция к снижению плазменных концентраций провоспалительных и регуляторных цитокинов (табл. 6.12), наиболее отчетливо проявляющаяся в 3-й группе. Так, по истечении 1-х суток от начала лечения в 3-й группе отмечено достоверно более выраженное снижение IL-1 по сравнению с 1-й и 2-й группами ($p < 0,05$). Аналогичная картина прослеживается на фоне всего периода лечения, к окончанию 3-й недели терапии уровень IL-1 приблизился к контрольным значениям, в то время как в 1-й и 2-й группах показатель оставался повышенным в 4 и 2 раза соответственно.

Нами отмечено более чем десятикратное увеличение IL-1Ra до начала проводимой терапии во всех группах; на фоне лечения отмечено достоверное его снижение уже по окончании 1-х суток во 2-й и 3-й группах по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$). Однако в 3-й группе снижение показателя на 1-е, 5-е и 10-е сутки было достоверно более быстрым, чем в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$), только к окончанию лечения показатели IL-1Ra во 2-й и 3-й группах сблизилась с контрольными, в то время как в 1-й группе оставались выше контрольных почти в 3 раза. Отмечена прямая корреляционная связь между редукцией болевого абдоминального синдрома и уровнями IL-1 и IL-1Ra в крови больных ХП, получавших в составе комплексной терапии рабепразол ($r = 0,74$ и $r = 0,68$; $p < 0,05$).

Наиболее выраженное снижение TNF-а отмечено во 2-й и 3-й группах, однако показатели в 3-й группе, начиная с 5-х суток лечения, были достоверно более низкими по сравнению не только с 1-й группой, но и со 2-й ($p < 0,05$). Несмотря на столь позитивную динамику, к окончанию проводимой терапии ни в одной из групп средние значения сывороточной концентрации TNF-а не достигли контрольных значений, достоверно от них отличаясь ($p < 0,05$).

Анализируя динамику IL-10, можно отметить, что к 5-м суткам от начала лечения уровень IL-10 достоверно снизился во всех группах, однако в 3-й группе отмечена более выраженная динамика показателя, уровень которого достоверно отличался от значений IL-10 в 1-й и 2-й группах ($p < 0,05$). Аналогичная тенденция отмечена и на 10-е сутки, к моменту окончания лечения уровни IL-10 во 2-й и 3-й группах сблизились с контрольными значениями и достоверно не различались.

Повышение в крови панкреатических ферментов отмечено у 82,4 % больных. Панкреатическая амилаза крови до начала лечения была достоверно повышена по сравнению с контрольными значениями — $135,4 \pm 15,9$ против $72,5 \pm 13,6$ ед/л в контроле ($p < 0,05$). По истечении 1-х суток от начала лечения во всех группах отмечена недостоверная тенденция к снижению показателя. Нормализация панкреатической амилазы отмечена к 5-м суткам во 2-й и 3-й группах, и к концу 3-й недели лечения — в 1-й группе. Исходный уровень липазы был повышен до $386,2 \pm 32,7$ ед/л; на фоне терапии отмечено снижение показателя во всех группах, достигшее уровня контрольных значений к 10-му дню только в 3-й группе, в то время как в 1-й и 2-й группах уровни липазы к окончанию лечения достоверно превышали контрольные значения.

Более выраженная редукция плазматических концентраций маркеров воспаления ПЖ на фоне приема ингибиторов протонной помпы происходит из-за уменьшения панкреатической секреции вследствие описанных выше механизмов (холецистокинин-секретинный и повышение активности капсулированных ферментных препаратов в двенадцатиперстной кишке при $pH > 5,5$). Длительное действие и наиболее выраженный антисекреторный эффект париета способствуют более адекватной реализации вышеуказанных механизмов.

Повышение в крови иммунореактивного трипсина отмечалось у 70,6 % больных, средние значения его активности составили $88,9 \pm 10,6$ мкг/л, достоверно превысив контрольный показатель ($32,7 \pm 3,8$; $p < 0,05$). На фоне лечения отмечена недостоверная тенденция к снижению активности трипсина до $74,2 \pm 9,6$, при анализе средних значений показателя по группам также не отмечено достоверно значимых различий его величин, что, по-видимому, было связано с использованием заместительной полиферментной терапии.

Таким образом, по результатам проведенных нами исследований можно сделать следующие выводы [78]:

Использование рабепразола в комплексной терапии обострения ХП безопасно и высокоэффективно за счет наиболее раннего, длительного и стойкого угнетения желудочного кислотообразования.

На фоне использования рабепразола отмечена более быстрая редукция болевого абдоминального синдрома, биохимических и иммунологических маркеров воспаления ПЖ.

С учетом полученных данных можно рекомендовать рабепразол в суточной дозе 20 мг для включения в схему комплексной терапии обострения ХП.

Таким образом, антисекреторные препараты необходимо вводить в схему комплексного лечения обострения ХП, поскольку они существенно уменьшают выраженность болевого абдоминального синдрома. Кроме того, нам удалось показать, что сама интенсивность болевого абдоминального синдрома у больных ХП может расцениваться как своеобразный маркер состояния гиперацидности [91].

В то же время необходимо отметить, что у исследованных пациентов был достаточно эффективен и омепразол в суточной дозе 40 мг. Это позволяет рекомендовать и его применение, особенно ввиду значительно меньшей стоимости (хелол, 40 мг в сутки; Yamanouchi Europe). Вместе с тем нами пока не найдены контролируемые фармакоэкономические исследования, сравнивающие схемы применения омепразола и рабепразола.

6.2.1.6. Другие подходы к купированию боли при хроническом панкреатите

При отработке тактики лечения болевого абдоминального синдрома у больных ХП необходимо учитывать наличие нарушений моторики желчного пузыря, модификация которой обеспечивает нормальный пассаж секрета ПЖ. Гипермоторные нарушения требуют назначения спазмолитиков — бускопана, но-шпы, галидора и др., при гипомоторных нарушениях применяют прокинетики — метоклопрамид и домперидон в терапевтических дозах до периода стабилизации моторики. В последнее время широко используются комбинированные препараты с холеретическим и спазмолитическим действием — одестон, гепабене, гепатофальк, обладающие также и гепатостабилизирующим эффектом, что особенно показано для профилактики полипрагмазии — нередкой ситуации в практике панкреатолога.

Отток желчи и панкреатического секрета может быть затруднен вследствие воспаления большого дуоденального сосочка, что требует назначения антибактериальной терапии с использованием полусинтетических пенициллинов, препаратов тетрациклинового ряда, цефалоспоринов, макролидов, выделяющихся в достаточных концентрациях с желчью.

При дисфункции сфинктера Одди и дискинетических расстройствах кишечника, играющих, как известно, немалую роль в генезе болевого абдоминального синдрома у больных ХП, хороший эффект показал селективный миотропный спазмолитик мебеверин (дюспаталин, Solvay Pharma). Препарат обладает двойным механизмом действия — блокирует натриевые каналы клеточных мембран и поступление натрия и кальция в клетку, а также — депо кальция, ограничивая выход калия из клетки, что препятствует развитию гипотонии (рис. 6.12). Поэтому при приеме дюспаталина не отмечается развития атонии кишечника, наблюдаемой, в ряде случаев, при применении других спазмолитиков.

Таким образом, терапевтические дозы мебеверина гидрохлорида обеспечивают эффективное спазмолитическое действие на желудочно-кишечный тракт и бил парную систему [69, 84]. Высокая селективность в отношении гладкой мускулатуры ЖКТ и отсутствие системных побочных эффектов позволяют использовать дюспаталин у самого широкого круга пациентов, в том числе и при лечении больных, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, глаукому, аденому предстательной железы [24]. По экспериментальным данным, мебеверин в короткий срок нормализует моторную функцию билиарного тракта, моторику сфинктеров и сократительную способность желчного пузыря, способствует снижению ли-

тогенных свойств желчи и улучшению ее коллоидной стабильности [81]. Соответственно, отмечен хороший эффект мебеверина в лечении функциональных расстройств и купировании боли у больных желчнокаменной болезнью [41] и после холецистэктомии [39, 81], при остром холецистите, холедохолитиазе и ОП [24], что в целом открывает новые возможности применения дюспаталина в панкреатологии, особенно у пациентов с билиарно-зависимыми формами ХП.

Важнейшим свойством мебеверина является практически полное отсутствие побочных эффектов, обусловленное в большей степени его селективностью [255, 426], что позволяет применять его длительно.

Нами было обследовано 19 больных ХП (средний возраст 57,3 года), у которых по данным эластазного теста и копрологического анализа выявлена недостаточность экзокринной функции ПЖ тяжелой степени (1-я группа). Все больные 1-й группы по достижении клинико-инструментальной ремиссии после выписки из стационара получали в течение 6 мес дюспаталин 400 мг/сут и креон 150 000 ед/сут. Группу сравнения составили 17 больных ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ тяжелой степени (2-я группа), получавшие монотерапию креоном 150 000 ед/сутки. К концу периода наблюдения у больных 1-й группы отмечались достоверно более редкие проявления симптомов кишечной диспепсии ($p < 0,05$). Так, дискомфорт в животе отмечали 31,6 и 94,1 % больных, схваткообразные и коликообразные боли по ходу толстой кишки — 21,1 и 88,2 % больных в 1-й и 2-й группах соответственно. Представленность диарейного синдрома в группах была примерно одинаковой и статистически не различалась — у 26,3 и 35,3 % больных соответственно. Стабилизация массы тела отмечена у 15,8 и 17,6 % больных, прибавка в весе — у 63,2 и 64,7 % больных соответственно. Обострение ХП, потребовавшее стационарного лечения, развилось только у одного больного 2-й группы (5,8 %). Таким образом, при введении в состав комплексной терапии дюспаталина достоверно уменьшалась частота развития симптомов кишечной диспепсии и болевого абдоминального синдрома, способствуя улучшению качества жизни больных [59].

Не так давно в Японии разработано новое направление в лечении болевого абдоминального синдрома у больных ХП — применение селективных блокаторов рецепторов ХК ацинарных клеток ПЖ. Эти препараты (локсиглюмид, девазепид и др.) за счет блокады рецепторов ХК на ацинарных клетках ПЖ резко снижают секрецию панкреатитов, а следовательно и внутрипанкреатическое давление, приводя к купированию боли [267, 313]. Хотя данных о проведенных крупномасштабных исследованиях по приме-

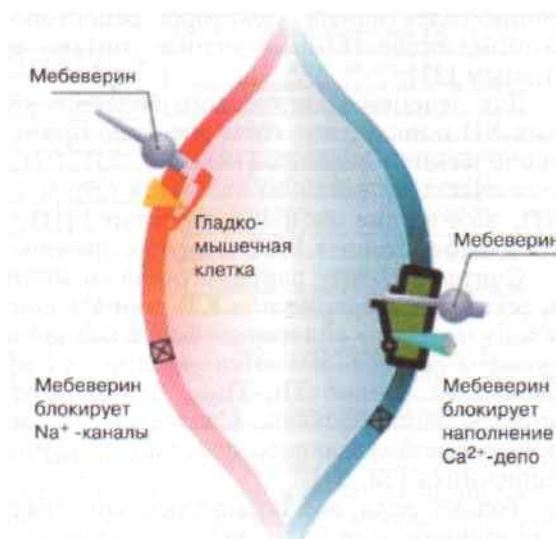


Рис. 6.12. Механизм действия дюспаталина.

нению селективных блокаторов рецепторов ЖК нами пока не найдено, некоторые отечественные ученые считают это направление весьма перспективным [21].

Для лечения хронического болевого абдоминального синдрома у больных ХП в последние годы все чаще применяются малоинвазивные и эндоскопические методики [181, 219, 231, 271, 312, 402]. Показаниями к эндоскопическому лечению являются преимущественно обструктивные формы ХП, возникшие на фоне стриктур ГПП, протоковых и ампулярных конкрементов, стеноза БДС и других причин.

Считается, что альтернативой наркотическим анальгетикам является чрескожное введение под КТ- или УЗ-контролем этанола и других веществ в зону чревного сплетения; более подробно на этом мы остановимся в следующем разделе. Имеются указания на эффективность паравертебральных блокад на уровне Th_v-Th_{x1}, блокад круглой связки печени, длительной эпидуральной блокады. Считается, что эпидуральный блок оказывает хорошее обезболивающее действие и улучшает микроциркуляцию в стенке кишечника [28, 54].

Только если все возможные консервативные методики, примененные для купирования боли, включая малоинвазивные вмешательства, истощены, должны быть использованы возможности хирургического лечения. Вариант оперативного пособия выбирается в зависимости от этиологии панкреатита, клинико-инструментальной картины заболевания и предполагаемого патомеханизма боли, о чем более подробно будет изложено в разделах, посвященных эндоскопическим и хирургическим методам лечения ХП.

В заключение необходимо отметить, что при лечении болевых неструктурных форм ХП необходимы диетотерапия и прием экзогенных панкреатических ферментов в больших дозах в комбинации с блокаторами желудочной секреции, при необходимости назначаются ненаркотические анальгетики. Если данная последовательность консервативных мероприятий оказывается неэффективной, возникают показания для чрескожной блокады чревного сплетения. При неэффективности вышеуказанных этапов рекомендуется оперативное лечение.

6.2.1.7. Алгоритмы купирования боли при хроническом панкреатите

Практическому врачу достаточно сложно разобраться в огромном перечне различных препаратов, применяемых для купирования боли у больных ХП. Поэтому мы сочли необходимым дать наиболее известные и адекватные, на наш взгляд, алгоритмы, упрощающие и стандартизирующие работу врачей в условиях современной медицины.

В первую очередь необходимо привести алгоритм, рекомендованный ВОЗ для лечения панкреатической боли [439]. Следует отметить, что данный алгоритм в настоящий момент можно считать несколько устаревшим, поскольку он разрабатывался с позиций медицины, основанной на доказательствах, с учетом данных о патофизиологии боли и эффективности различных препаратов, имевшихся 15 лет назад:

Степень 1: этиотропная терапия, включая лечение алкоголизма, диета.

Степень 2а: периферические анальгетики (парацетамол).

Степень 2б: периферические + слабодействующие центральные анальгетики (трамал, стадол).

Степень 2в: степень 2а + нейролептик или антидепрессант.

Степень 3: опиоиды, факультативно ограниченные степенью 2а.

В 1998 г. Американская гастроэнтерологическая ассоциация предложила алгоритм лечения ХП с болевым синдромом, ориентируя врача на выбор оперативной или консервативной коррекции заболевания по результатам диагностических тестов [139].



Рис. 6.13. Алгоритм лечения больного хроническим панкреатитом с болевым синдромом по рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации, 1998 [139].

Для купирования боли рекомендуется прием высокой дозы традиционных полиферментных препаратов в сочетании со средствами, ингибирующими желудочную секрецию. При неэффективности вышеуказанных мероприятий проводится выбор между продолжительным приемом наркотических анальгетиков и инвазивным лечением. Согласно классическим представлениям, для купирования болевого синдрома следует применять полиферментные препараты в сочетании с антисекреторными средствами как для защиты ферментов от разрушения под действием желудочного сока, так и для создания физиологического «покоя» железы [151, 171].

6.2.2. Консервативная терапия отечной формы хронического панкреатита

Больные с отечным (интерстициальным) панкреатитом должны лечиться в хирургическом отделении, однако в клинической практике бывает трудно выявить отечные изменения ПЖ, особенно при отсутствии панкреатической гиперферментемии, и больные нередко оказываются в терапевтических и гастроэнтерологических отделениях стационаров. Поэтому всем больным ХП с малейшим подозрением на развитие отечно-интерстициальных изменений ПЖ показана базисная терапия. Если на фоне проводимого базисного лечения состояние больного не улучшается в течение 48—72 ч, появляются признаки эндогенной интоксикации и органной дисфункции, то следует заподозрить развитие деструктивных изменений в ПЖ.

В целом, консервативная терапия отечно-интерстициальной формы ХП (можно рассматривать как эквивалент обострения ХП) должна обеспечивать решение следующих основополагающих задач:

1. Создание функционального покоя ПЖ и блокирование экзокринной функции pancreas с последующей постепенной подготовкой органа к функциональным нагрузкам.
2. Купирование болевого синдрома и предотвращение прогрессиру-

ния отечно-интерстициальной формы ХП во избежание развития деструктивного панкреатита и хирургических осложнений.

3. Дезинтоксикационная терапия.
4. Коррекция катаболических процессов.
5. Профилактика инфекционных осложнений.
6. Коррекция эндокринной недостаточности ПЖ.

6.2.2.1. Блокада экзокринной функции и создание функционального покоя поджелудочной железе

Ведущим направлением медикаментозного воздействия при обострении ХП является уменьшение секреторного напряжения ПЖ с уменьшением объема панкреатического сока и концентрации в нем ферментов, так как ведущая роль в патогенезе обострения и формировании клинических симптомов и осложнений принадлежит повреждающему действию собственных протеолитических ферментов (трипсиногена, химотрипсина, проэластазы и фосфолипазы А), что ведет к отеку ПЖ с последующим развитием коагуляционного некроза и фиброза. Снижение внешнесекреторной функции ПЖ должно приводить к созданию «функционального покоя» железы, уменьшению протокового и тканевого давления и редукции, таким образом, болевых ощущений. Достигнуть это можно прямым подавлением панкреатической секреции и опосредованно через ингибирование синтеза соляной кислоты, которое приводило бы к уменьшению образования секретина и, в определенной мере, ХК [282]. Теоретические положения для данного утверждения были положены еще сотрудниками лаборатории И. П. Павлова — И. Л. Долинским и Л. Д. Попельским, открывшими в 1894—1896 гг. наличие тесной сопряженности между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в двенадцатиперстную кишку. В дальнейшем были выделены эффекторные субстанции — гормоны секретин и ХК, оказывающие стимулирующее влияние на ПЖ.

Одним из главных направлений для создания функционального покоя ПЖ, как было указано выше, является классический подход в лечении — назначение голода на 2—5 сут с постепенным переходом на 1-й вариант диеты 5 п. С учетом высокой потребности в микро- и макронутриентах у больных отечной формой ХП целесообразна нутритивная поддержка — энтеральное зондовое (тонкокишечное) и/или парентеральное питание, применение которых не вызывает секреторного напряжения ПЖ.

Существуют данные, что внутривенное и внутриартериальное введение панкреатической рибонуклеазы в дозе 2—3 мг/кг массы тела нормализует биосинтетические процессы в ациноцитах и создает функциональный покой органа. Кроме того, препарат оказывает отчетливое болеутоляющее действие, снижает ферментную токсемию, уменьшает развитие парапанкреатических осложнений [28]. К сожалению, препарат крайне дефицитен в России.

На сегодняшний день основным лечебным воздействием, направленным на уменьшение давления в протоковой системе ПЖ за счет непосредственного влияния на функциональную активность органа, а также за счет уменьшения желудочной секреции (подавление секреции гастрина), является применение синтетического аналога соматостатина — октреотида [16, 83]. Считается, что применение синтетических аналогов соматостатина (сандостатина, октреотида, стиламина) может являться и профи-

лактической мерой развития деструктивных и осложненных форм панкреатита [28].

Октреотид нормализует спланхничный кровоток, стабилизирует мембраны ацинарных клеток, стимулирует активность ретикулоэндотелиальной системы и играет регуляторную роль, в основном ингибирующую, в модулировании иммунной реакции через аутокринные и нейроэндокринные каналы. Установлена способность соматостатина блокировать высвобождение цитокинов периферическими мононуклеарными клетками.

Сандостатин (октреотид, Novartis) вводят по 50—100 мг подкожно с интервалом 8—12 ч на протяжении 2—3 дней. Стиламин (соматостатин ацетат, Ares-Serono) в связи с коротким периодом полувыведения (2—3 мин) назначают в виде непрерывной инфузии: его вводят на протяжении 12 ч через отдельный инфузионный тракт в центральную вену со скоростью 3—3,5 мкг/кг массы тела больного в час, т. е. в среднем взрослому пациенту вводится 250 мкг/ч. Стиламин и октреотид улучшают общее состояние больного, стабилизируют показатели гемодинамики, разрешают кишечный парез, нормализуют высокие показатели амилазы в моче и крови.

Сроки, дозы и кратность введения зависят от тяжести процесса, эффективности и переносимости препарата. Возникновение побочных эффектов вследствие резкого подавления функциональной активности ПЖ, таких как резкое вздутие живота, послабление стула следует купировать полиферментными препаратами и уменьшением дозы октреотида или его отменой [74, 83].

Необходимо отметить, что в последнее время стали появляться данные, свидетельствующие о некоторой переоценке эффектов октреотида. Так, в недавнем метаанализе, посвященном сравнению эффективности человеческого соматостатина (6 исследований) и октреотида (7 исследований) при лечении ОП, было показано, что такой важный показатель, как снижение смертности, отмечен только при лечении нативным соматостатином [423].

Сообщается, что регуляторный пептид 5-лейэнкефалина — даларгин угнетает панкреатическую и желудочную секрецию, способствует активной регенерации тканей ПЖ и слизистой оболочки желудка, обладает обезболивающим и гепатопротекторным действием, подавляет экзокринную функцию ПЖ и желудочную секрецию. При приеме внутрь он разрушается кислым содержимым желудка, поэтому вводится только парентерально. Взрослым—1—2 мг препарата вводят внутримышечно 2 раза в сутки, предварительно разведя его в 1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия.

В первые часы заболевания, особенно при ОП и обострениях ХП тяжелой степени, сопровождающихся выраженной гиперферментемией и наличием мультиорганных поражений, рекомендуют внутривенное применение поливалентного ингибитора протеаз апротинина (гордокс, контрикал, трасилол), инактивирующего циркулирующие в кровотоке панкреатические ферменты [21, 28, 56, 74, 130]. Однако при ХП их эффективность сомнительна; большинство проводимых исследований не подтвердили их терапевтического эффекта [82, 131]. Существуют указания, что эффективность ингибиторов протеаз не отличается от эффекта плацебо [122, 175], что объясняется отсутствием дефицита эндогенных протеаз при атаке панкреатита [98]. В то же время необходимо отметить, что в последнее время большое количество публикаций указывает на то, что апротонин является в большей степени антикининовым, а не антитрипсиновым средством, эффективно снижающим в периферической крови активность калликреина с последующим уменьшением синтеза брадикинина [21, 130, 131]. По мнению Н. Б. Губергриц, именно этот механизм позволяет рекомендовать апрото-

Таблица 6.13

Преимущества и недостатки аprotонина (по Н. Б. Губергриц, 2003, с измен. [21])

Апротонин	
За	Против
Подавляет активность калликреина крови	Не влияет на динамику повреждения ПЖ, так как не проникает в ее ткань и не блокирует внутрипротоковую активацию ферментов
Подавляет контактную активацию тромбоцитов	Обладает выраженной аллергенностью
Стимулирует скорость регенерации	Способствует развитию гиперчувствительности замедленного типа к панкреатической ткани, ускоряя фиброз ПЖ
Временно угнетает внутриклеточный синтез белка	

нин при гиперферментемических панкреатитах, поскольку данный препарат предотвращает «кининовый взрыв» в первые часы атаки панкреатита, и, по мнению автора, купирует боль. Итоговые аргументы «за» и «против» естественных ингибиторов протеаз приведены в табл. 6.13.

Начальная доза контрикала (апротонина) составляет 100—200 тыс. ЕД, суточная — 300—400 тыс. ЕД препарата. Можно применять контрикал в виде парентерально вводимых смесей следующего состава [131, 247, 130]:

1. Апротонин 30—50 тыс. ЕД, гепарин 5 тыс. ЕД, прокаин 0,25 % — 200,0 мл, реополиглюкин 100 мл, атропина сульфат 0,1 % — 1,0 мл, дифенгидрамин 1 % — 2,0 мл, промедол 2 % — 2,0 мл (для внутривенных инфузий).

2. Апротонин 20 тыс. ЕД, прокаин 0,25 % — 100,0 мл, физиологический раствор NaCl — 100 мл, промедол 2 % — 1,0 мл, фторафур 4 % — 20 мл, гепарин 10 тыс. ЕД, преднизолон и октреотид (для внутриартериальных инфузий).

Начальная доза трасилола равна 500 тыс. ЕИК, а затем его вводят внутривенно медленно по 200 тыс. ЕИК с интервалом 4 ч. Гордокс вначале вводят внутривенно капельно в дозе 500 тыс. ЕД, а затем по 50 тыс. ЕД каждый час, суточная доза составляет 1,5 млн. ЕД. В последующие 5—7 дней дозу гордокса уменьшают до 300 тыс. ЕД. Мощным ингибитором протеаз является габексат мезилат, 100 мг препарата разводят в 500 мл 5 % раствора глюкозы или Рингера и вводят со скоростью 7—8 мл в минуту 1—3 раза в сутки. Считается, что введение ингибиторов протеаз на более поздних стадиях течения заболевания и в меньших дозировках не только экономически невыгодно, но и патогенетически не обосновано [28].

Следует отметить, что из всех приведенных блокаторов протеаз только габексат — низкомолекулярный ингибитор трипсина — проникает в паренхиму ПЖ и парапанкреатические ткани, блокируя активированные протеазы. Препарат назначают по 100 мг внутривенно капельно на 500 мл 5 % глюкозы в течение 7—10 дней от начала атаки панкреатита.

Остальные препараты не оказывают никакого воздействия на панкреатическую секрецию, возможно, связывая ферменты только в сыворотке крови [424]. Кроме того, контрикал, гордокс, трасилол являются естественными ингибиторами протеаз, т. е. они изготавливаются из ПЖ, слюнных желез и легких животных. Соответственно, все эти препараты содержат «балластный» чужеродный белок, очень часто оказывая аллергические

реакции. Существует мнение, что частое, в большей степени необоснованное применение апротонина у больных ХП способствует прогрессированию внешнесекреторной недостаточности ПЖ [14], что, возможно, связано с аутоиммунными нарушениями, которые он провоцирует [21].

Интересны экспериментальные данные, представленные Т. J. Hevalain-еп, согласно которым местные анестетики и нейролептические препараты являются ингибиторами фосфолипазы А2 и оказывают заметное воздействие на ее активность при экспериментальном ОП [242]. Однако, несмотря на то что были разработаны агенты, ингибирующие активность фосфолипазы А2 посредством различных механизмов, ни один из них пока не признан подходящим для широкого клинического применения [174, 269].

Создание функционального покоя ПЖ достигается максимально полной блокадой желудочной секреции, что обеспечивает снижение синтеза естественных стимуляторов ее активности — ХК и секретина. Для эффективного лечения атаки ХП интрагастральный pH на протяжении всего периода лечения обострения должен быть не ниже 4,0. Ранее это контролировалось проведением непрерывной аспирации желудочного содержимого тонким зондом, однако в последние годы в связи с появлением высокоактивных антисекреторных средств такой подход используется только при наличии других показаний к его применению (фармакологически неуправляемый дуоденостаз, парез кишечника и др.) [424].

В последние годы для блокады желудочной секреции применяют блокаторы H₂-рецепторов гистамина [6, 49, 104, 124] и ингибиторы протонной помпы [46, 71, 74, 98], однако предпочтение отдается последней группе препаратов ввиду более мощного и длительного антисекреторного действия. Учитывая, что различные поколения ингибиторов протонной помпы оказывают сходный эффект и имеют разную динамику и продолжительность действия, предпочтение отдается лансопризолу [30, 83, 87, 132] и рабепразолу [21, 60, 78, 80, ПО].

Блокаду желудочной секреции осуществляют введением селективных блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов — ранитидина (0,05—0,1 г внутримышечно или внутривенно каждые 6—8 ч), фамотидина (20 мг на 100 мл 0,9 % раствора хлорида натрия или 5 % раствора глюкозы внутривенно капельно 2 раза в сутки); блокатора М₁-холинорецепторов гастропепина (5—10 мг в 5 % растворе глюкозы внутривенно капельно или внутримышечно каждые 12 ч в течение 2—3 дней); ингибиторов протонной помпы (20—60 мг/сут) внутривенно или перорально (препараты выбора).

С учетом того, что наиболее эффективный препарат из группы H₂-гистаминовых рецепторов — фамотидин — при внутривенном введении имеет период полураспада 2—4 ч, был предложен метод непрерывной длительной (48—72-часовой) струйной инфузии с помощью инфузомата [104]. Авторами было показано, что при этом режиме введения адекватная суточная доза составляет всего 40 мг, причем повышение дозы до 60 мг не имеет никаких преимуществ. Применение фамотидина в режиме пролонгированной инфузии способствовало более быстрому купированию болевого абдоминального синдрома, симптомов диспепсии и имело фармакоэкономический эффект в виде сокращения средних сроков пребывания больного в стационаре по сравнению с контрольной группой, получавшей только стандартное лечение [104].

Продолжение приема блокаторов секреции является основным в реабилитационном периоде, и отмена этих препаратов должна быть постепенной под контролем клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальных исследований и общего самочувствия пациента [74].

Уменьшение панкреатической секреции достигается введением антитаболитов, поскольку цитостатики 5-фторурацил и фторафур избирательно накапливаются в ПЖ, угнетая синтез белков. Считается, что раннее однократное или двукратное применение инфузии 5-фторурацила в дозе 10 мг/кг массы тела больного в сутки в сочетании с другими компонентами комплексной терапии приводит к регрессу клинических симптомов заболевания и снижению панкреатической гиперферментемии [28, 56]. Однако эти препараты обладают выраженным токсическим действием (супрессия гемопоэза и регенераторных процессов, гепатотоксичность), поэтому показания к их применению в последние годы ограничиваются, в случае их назначения могут быть рекомендованы только короткие курсы.

6.2.2.2. Купирование боли и спазмолитическая терапия

В соответствии с изложенным в предшествующем разделе материалом для купирования боли рекомендуется парентеральное введение ненаркотических анальгетиков: кетанола (0,1—0,2 г в 100—500 мл 0,9 % раствора натрия хлорида внутривенно капельно или 100 мг 1—2 раза в сутки внутримышечно), стадола (2 мг каждые 3—4 ч внутривенно или внутримышечно), трамала (0,05—0,1 г через каждые 6 ч внутривенно или внутримышечно), баралгина (5 мл внутривенно или внутримышечно 2—3 раза в сутки). Повышает эффективность ненаркотических анальгетиков применение блокаторов Н₁-рецепторов гистамина (димедрол, супрастин, пипольфен), имеющих помимо синергичного эффекта с анальгетиками и собственное патогенетическое действие, проявляющееся в блокировании эффектов гистамина и гистаминаподобных веществ. Наряду с этим антигистаминные препараты обладают противорвотным и седативным действием [56], кроме того, недавние экспериментальные исследования выявили, что антигистаминные препараты (фенкарол) изменяют внешнюю секрецию ПЖ [45].

Купирование болей особенно эффективно при сочетании ненаркотических анальгетиков с инъекциями спазмолитиков (атропина — 1,0 мл 0,1 % раствора и 1,0 мл 0,1 % раствора метацина — подкожно или внутривенно через каждые 6 часов; но-шпы — по 2,0 мл внутримышечно через 4 ч, платифиллина по 1—2 мл 0,2 % раствора 2 раза в день). Наиболее выраженным эффектом обладает хлорозил, который по спазмолитическим эффектам превосходит все М-холинолитики, в том числе атропин примерно в 10 раз [126]. В комплексном лечении болевого абдоминального синдрома также используют ганглиоблокаторы в общепринятых дозах (ганглерон, кватерон, пентамин), прерывающие проведение нервных импульсов через Н-холинореактивные системы. Они оказывают обезболивающее, антиспастическое и антисекреторное действие. При использовании ганглиоблокаторов необходимо помнить о их выраженном гипотензивном действии.

М-холинолитики имеют большое количество побочных эффектов, из-за которых они противопоказаны при тахикардиях, глаукоме, аденоме предстательной железы и других заболеваниях. Поэтому в последнее время отдают предпочтение селективному М-холинолитику, о котором мы уже писали выше, — гастроцепину. Этот препарат оказывает влияние преимущественно на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, обладая комплексом необходимых лечебных свойств — помимо упомянутого выше блокирующего эффекта на желудочную и панкреатическую секрецию, гастроцепин регулирует гастроинтестинальную моторику, снижает

тонус сфинктера Одди и даже улучшает микроциркуляцию в ПЖ. Ограничением к применению гастропепина является дуоденостаз [21].

Не следует забывать, что регионарная искусственная гипотермия области ПЖ снижает активность метаболических процессов в ней, приостанавливает активацию панкреатических ферментов и кининовой системы, уменьшает отек органа и в связи с этим обладает обезболивающим эффектом [54]. Охлаждение зоны ПЖ до 30—35 °С осуществляют с помощью специальных аппаратов («Гипотерм») или пузыря со льдом [21].

К препаратам немедленного действия, особенно при ишемических панкреатитах, относят нитроглицерин и амилнитрит, способные уменьшить или купировать спазм сфинктера Одди и улучшить микроциркуляцию в ПЖ. Нитроглицерин назначают внутривенно капельно в виде медленной инфузии (5—10 мг нитропола или перлинганита на 400 мл солевого раствора) под контролем системного артериального давления и частоты сердечных сокращений.

Целесообразно введение новокаина (100—250 мл 0,25 % раствора внутривенно с частотой 20—40 капель в 1 мин) под контролем гемодинамических показателей. Кроме анестезирующего эффекта новокаин тормозит активность фосфолипазы A₂, уменьшает внутрипротоковое давление и тонус сфинктера Одди [14, 21]. В случае низкого артериального давления, тахикардии можно использовать пероральную микстуру глюкозо-новокаиновой смеси, обладающую хорошим эффектом для купирования боли (5 % глюкоза + 0,5 % новокаин — по 2 десертные ложки каждые 2—3 ч).

Выраженный болевой приступ, не купирующийся перечисленными выше препаратами, требует подключения наркотических средств. При этом следует помнить, что морфин при лечении панкреатита противопоказан, поскольку он вызывает спазм сфинктера Одди. При выраженном болевом синдроме чаще используют промедол (1—2 мл 2 % раствора подкожно). При необходимости промедол можно вводить каждые 4 ч в сочетании со спазмолитиками внутривенно капельно [28, 56].

При отсутствии эффекта от использования ненаркотических средств и промедола в течение 3—4 часов можно назначить нейролептаналгезию: 2,5—5,0 мг дроперидола вместе с 0,05—0,1 мг фентанила [74].

Существует мнение, что при выраженном болевом абдоминальном синдроме целесообразно сразу назначать наркотические анальгетики в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами, которые позволяют несколько уменьшить разовые и суточные дозы наркотических средств [35].

6.2.2.3. Инфузионная и дезинтоксикационная терапия

Основными задачами инфузионной терапии считаются дезинтоксикация, коррекция волеми и гемореологии, электролитного равновесия и кислотно-основного состояния. Гемодилюция улучшает микроциркуляцию в ПЖ и, следовательно, предупреждает развитие панкреонекроза. На первом этапе основную массу инфузионных сред должны составлять коллоидные кровезаменители. Оптимальным следует считать сочетание декстранов (полиглюкин, реополиглюкин) и желатиноля 1:1. Препараты крахмала (гелофузин, инфукол, оксиамал, волекам) оказывают хорошее волемическое действие, улучшают реологические свойства крови, микроциркуляцию в тканях и функцию почек, инертны к системе гемостаза. Исходя из этого, им следует отдавать предпочтение перед декстранами, которые способны

нарушать функции тромбоцитов и почек. После достижения гемодилюции и восстановления нормального уровня гематокритного числа (0,43—0,45) возможно применение глюкозированных полиионных растворов и сбалансированных солевых растворов в соотношении 2:1. Вначале внутривенно инфузируют 7 мл/кг кровезаменителей в течение 20—30 мин, а затем переходят на капельное введение в дозе 10—15 мл/кг. Общая потребность в жидкости составляет 3,0 л в сутки и выше. Вливание кровезаменителей осуществляется под контролем частоты сердечных сокращений и центрального венозного давления (60—120 мм вод. ст.), диуреза (40—60 мл/ч), артериального давления (систолического артериального давления не ниже 90 мм рт.ст.), исследования уровня молочной кислоты, содержания бикарбоната и pH крови. Трансфузия эритроцитсодержащих сред и свежезамороженной плазмы показана только при снижении гематокрита ниже 20 %.

После компенсации объема циркулирующей крови необходимое количество вводимой жидкости устанавливают из расчета количества выделенной мочи + потери (патологические) + перспирация (800—1000 мл) за вычетом 500 мл за счет образования эндогенной жидкости. Для компенсации щелочных резервов вводят раствор натрия бикарбоната (или лактата), однако при составлении инфузионной программы следует учитывать необходимость одновременной коррекции гипохлоремии и алкалоза [28].

Дезинтоксикационная инфузионная терапия может включать изотонические растворы натрия хлорида и глюкозы, но более эффективно применение полиионных растворов, моделирующих состав внеклеточной жидкости (рингер-лактат, рингер-ацетат, хлосоль, ацесоль и др.). Коллоидные кровезаменители (гемодез, неогемодез, полидиз, желатиноль) увеличивают плазменный объем и улучшают микроциркуляцию, связывают некоторые виды эндогенных токсичных веществ, способствуют перемещению жидкости между секторами внеклеточного жидкостного пространства и увеличению поступления альбумина из интерстиция в кровеносное русло, стимулируют диурез. Хороший дезинтоксикационный эффект оказывает 10 % раствор альбумина (100—200 мл/сут). Поливисолин, в состав которого входит комбинация поливинилового спирта с глюкозой и глутамином, предназначен для иммобилизации и биотрансформации эндогенных токсичных веществ в связи со стабилизацией детоксикационной функции печени. Де-токсицирующая доза таких растворов составляет 5—10 мл/кг массы тела для гемодеза и неогемодеза, 10—20 мл/кг массы тела для полидиза и поли-висолина и не менее 20—25 мл в сутки для желатиноля.

Существует мнение, что при проведении инфузионной терапии диуретики не показаны большинству больных, поскольку олигурия разрешается при исчезновении гипervолемии и нормализации функции почек [98], однако достаточно давно существует мнение, что некоторые мочегонные (триампур и диакарб) уменьшают отек, и, соответственно, болевой абдоминальный синдром [22].

Форсированный диурез проводится при отсутствии выраженных дистрофических и некробиотических изменений в фильтрационном отделе нефрона и канальцевом аппарате почек, а также при сохранении адекватной реакции системы кровообращения на инфузионную нагрузку, гипervолемию и гемодилюцию. В проведении форсированного диуреза выделяют три этапа: этап гидратации и гемодилюции достигается поочередным введением в катетеризированную центральную вену солевых кристаллоидных растворов (Рингера—Локка, лактасол, ацесоль) и глюкозированных полиионных растворов с одновременной стабилизацией плазменного объема крови гемодезом и желатинолем, а при выраженной гиповолемии

альбумином или протеином, препаратами оксиэтилкрахмала (волекам или оксиамал), реже — полиглюкином и реополиглюжином. Этот этап завершают буферированием внутренней среды вливанием натрия гидрокарбоната или трисаминала. Этап непосредственного форсирования мочеотделения осуществляется 15—20 % раствором маннита или сорбита в дозе 1,0—1,5 г вещества на 1 кг массы тела больного, а при отсутствии надлежащего эффекта дополнительно вливают салуретики (фуросемид или лазикс) в дозе 1—3 мг/кг массы тела. Детоксикационный эффект форсированного диуреза достаточно хорош, если темп мочеотделения не менее 4—5 мл/кг массы тела в час. Третий этап — поддержание диуреза — осуществляется инфузией полиионных растворов и состоит в поддержании гомеостаза, точном учете диуреза. Задержка воды в организме за один сеанс форсированного диуреза не должна превышать 2 % массы тела больного [28].

6.2.2.4. Антибактериальная терапия

Профилактика инфекционных осложнений при отечном панкреатите остается вопросом серьезных дискуссий. Ряд авторов считают, что антибактериальная профилактика показана на короткий период от начала атаки [26, 90, 134], другие считают необходимым ввести антибактериальные средства в состав базисного лечения [22, 175, 405], третьи, напротив, находят такой подход чрезмерным, более того — вредным [103].

Сложность ситуации обусловлена тем, что при тяжелых атаках панкреатита частота инфекционных осложнений достигает $\frac{1}{3}$ случаев [119, 120], в то время как доказанной является возможность бактериальной контаминации ПЖ различными путями: гематогенным, лимфогенным, восходящим из двенадцатиперстной кишки и билиарного тракта, из системы портальной вены [175].

При выборе антибиотика необходимо учитывать степень его проницаемости через гематопанкреатический барьер в ПЖ и окружающие ее ткани, эффективность в отношении большинства возбудителей при панкреатогенной инфекции, побочные реакции. Установлено, что концентрация аминогликозидов, аминопенициллинов и цефалоспоринов I поколения после внутривенного введения не достигает терапевтических доз в тканях ПЖ и минимальной подавляющей концентрации для большинства бактерий. Защищенные пенициллины широкого спектра действия (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавулант), цефалоспорины III поколения (цефоперазон, цефотаксим) и цефалоспорины IV поколения (цефепим) создают минимальную подавляющую концентрацию антибиотиков для некоторых возбудителей и могут быть использованы для профилактики и лечения панкреатической инфекции. Фторхинолоны (ципрофлоксацин, пефлоксацин), карбапенемы (меропенем, имипенем/циластатин), метронидазол, а также комбинации (цефалоспорины III—IV поколений и метронидазол) обеспечивают высокие концентрации для большинства аэробных и анаэробных возбудителей, обладают надежным лечебным воздействием [28, 102, 103]. Поскольку эффективность профилактического применения антибиотиков при ОП не установлена [35], при отечном неосложненном панкреатите без тяжелых сопутствующих заболеваний антибактериальная терапия не рациональна. При малейшем подозрении на развитие осложнений, лихорадки, прогрессировании симптомов интоксикации антибактериальная терапия назначается незамедлительно. С учетом тяжести возможных инфекционных осложнений (см. главу 7), отсутствием возможности

неинвазивного забора материала для бактериального исследования и необходимостью максимально быстрого назначения антибактериальных средств, не дожидаясь результатов бактериального исследования, целесообразно использование мощных антибиотиков широкого спектра действия, малорезистентных к известным штаммам возможных возбудителей. Так, по данным ряда исследований, применение тиенама эффективно в 98 % внутрибрюшных инфекций [89]. Антибактериальная терапия показана при билиарнозависимых панкреатитах, протекающих на фоне холангита, хламидийного и лямблиозного холецистита, папиллита, при бактериальной контаминации тонкой кишки и синдроме избыточного бактериального роста. В последнем случае предпочтение следует отдать кишечным антисептикам, не обладающим системными эффектами (интетрикс и его аналоги). Для селективной деконтаминации желудочно-кишечного тракта высокоэффективны фторхинолоны (норфлоксацин и пefлоксацин в суточной дозе 800 мг/сут), высокие концентрации которых создаются в просвете желудочно-кишечного тракта на фоне нарушения всасывания при парезе кишечника. Низкой абсорбционной способностью обладают тетрациклины (гентамицин) — 320 мг/сут, полимиксин Е (колистин) или М — 200—400 мг/сут, амфотерицин В — 2000 мг/сут, флуконазол — 50—150 мг/сут [15]. С учетом данных, свидетельствующих о позитивном эффекте эрадикационной терапии на течение ХП у НР-ассоциированных больных, можно считать целесообразным применение тройной или квадротерапии, особенно у больных с сопутствующей ХП язвенной болезнью и эрозивными поражениями гастродуоденальной зоны [11, 42, 44, 127]. Хорошо зарекомендовавшей себя схемой является апробированная нами комбинация хелола (40 мг/сут), флемоксин солютаба (2000 мг/сут) и де-нола (480 мг/сут) [43, 109].

Тройная терапия с препаратом де-нол остается одной из наиболее часто применяемых схем. Прогресс в лечении больных, инфицированных штаммами НР, резистентными к производным нитроимидазола или каротидам, связывают с новыми схемами на основе де-нола. В нескольких рандомизированных исследованиях убедительно показана одинаковая [161] или более высокая эффективность тройной терапии на основе де-нола [144, 208] по сравнению с терапией ИПП и классической квадротерапией у больных со штаммами НР, резистентными к метронидазолу. При этом отмечена практически одинаковая переносимость терапии, основанной на препаратах висмута и ИПП [144, 208].

6.2.2.5. Другие лечебные подходы

При парезе желудочно-кишечного тракта, наличии тошноты и рвоты может потребоваться установка назогастрального зонда для эвакуации желудочного содержимого и периодического промывания его ледяной водой. Существуют указания, что можно дважды в день вводить по зонду в просвет желудка по 100 мл 40 % раствора глюкозы для предотвращения развития острых эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны [28]. Однако в большинстве случаев назогастральная интубация не требуется, поскольку диспепсический симптомокомплекс купируется введением метоклопрамида по 2,0 мл внутримышечно 2—4 раза в день, иногда 4,0 мл внутривенно капельно на 100—150 мл изотонического раствора натрия хлорида. Перспективным в данной ситуации можно считать применение лингвальных форм мотилиума (30—40 мг/сут) ввиду его

большей эффективности по сравнению с церукалом. Важным моментом в применении прокинетиков является тот факт, что эти препараты закономерно устраняют гастро- и, что более важно, дуоденостаз, чрезвычайно часто наблюдаемые при обострении ХП, прерывая, таким образом, один из возможных патогенетических кругов текущей атаки панкреатита. Применение этой группы препаратов в комплексной терапии ХП благотворно сказывается на билиарном тракте, что особенно актуально у больных билиарнозависимым панкреатитом. Так, мотилиум уменьшает спазм сфинктера Одди, не изменяя его тонус, нормализует моторику желчного пузыря и облегчает отхождение желчи [35].

В течение многих лет традиционно при обострении ХП используются антациды, лечебные эффекты которых складываются из недолгого кислотоподавляющего и адсорбирующего действия, что проявляется в уменьшении давления в желудке и двенадцатиперстной кишке и редукции дуоденогастрального рефлюкса [51]. Поэтому буферные антациды в виде суспензии или геля широко применяют при обострениях ХП, особенно протекающих с дуоденостазом [18, 105]. Существуют указания, что антациды показаны всем больным с обострением ХП, за исключением случаев с ахилией [22]. Современными препаратами, рекомендуемыми к употреблению, могут быть фосфалюгель, рутацид, альмагель-НЕО и маалокс.

Для коррекции катаболических процессов рекомендуется нутритивная поддержка, о которой мы писали ранее; обязательно вводят никотиновую кислоту (100 мг/сут), тиамин хлорид (50—100 мг/сут), цианокобаламин (500—1000 мг/сут), АТФ (1,0 мл 1—2 раза в день), кокарбоксилазу (150—200 мг/сут). Дефицит ионов калия компенсируют введением 7,5 % раствора калия хлорида в 250 мл 5 % или 10 % раствора глюкозы или Рингера—Локка в течение 1,5—2 ч.

При обострении ХП часто отмечается декомпенсация инкреторной недостаточности ПЖ, что также требует коррекции. Необходимо подключение дробной инсулинотерапии с введением инсулина короткого действия в зависимости от уровня гликемии, количества вводимой глюкозы, потребления углеводов и других факторов [74].

Поскольку важным патогенетическим звеном в развитии ХП и ОП является практически не зависящее от этиологии заболевания развитие оксидативного стресса с последующим повреждением тканей [124], чрезвычайно важным является применение препаратов, обладающих антиоксидантным действием [28, 207]. Рекомендуется назначение токоферола (по 400—600 мг/сут), унитиола (по 5 мл 2—3 раза в день), аллопуринола (300—600 мг/сут), аскорбиновой кислоты (3 мг/кг массы тела в сутки) [28]. Считается, что раннее использование антиоксидантов существенно снижает тяжесть морфологических изменений ПЖ [124].

Важными компонентами антиоксидантного витаминно-минерального комплекса являются также каротин, ретиноиды, флавоноиды, селен, медь, цинк, железо, магний и марганец, которые вводятся в схему терапии в виде витаминно-минеральных комплексов при переходе больного на пероральное питание. В период голодания потребность в антиоксидантах может быть покрыта за счет введения энтерального зондового питания, кроме того, большинство необходимых витаминов и микроэлементов имеются в современных растворах для парентерального питания (аминосол и др.).

Имеются данные об эффективности отечественного препарата мексидо-ла у больных ОП. В исследованиях Ю. В. Иванова и соавт. мексидол вводился в суточной дозе 600—800 мг внутримышечно, внутривенно и интра-дуктально, что позволило существенно снизить количество ранних и позд-

них осложнений, сроки пребывания в стационаре и летальность. По мнению авторов, мексидол, обладающий выраженными антиоксидантными свойствами, воздействуя на плазматическую мембрану клеток, изменяет микроокружение мембранных липидозависимых рецепторов, расположенных на клеточной поверхности. Этот эффект изменяет конформацию и способность мембранных рецепторов связывать биологически активные вещества. В результате диффузного распределения антиоксиданта по клетке происходит его воздействие на мембранные структуры, приводящие к ингибированию процессов ПОЛ и замедлению выхода его продуктов из мембраны. Из полученных данных следует, что мексидол оказывает примерно одинаковое ингибирующее воздействие на ферментативное и неферментативное ПОЛ и способен нормализовать функцию антиоксидантных систем организма [33]. Важным является и тот факт, что мексидол обладает противотревожным действием, что бывает полезно у многих больных ХП с болевым абдоминальным синдромом. Кроме того, препарат хорошо зарекомендовал себя при лечении абстинентного синдрома у больных алкоголизмом.

Новым направлением в лечении отечных панкреатита является разработка препаратов — антагонистов фактора активации тромбоцитов. Принцип действия этих средств состоит в уменьшении выброса тромбоцитами медиаторов воспаления и в улучшении микроциркуляции [21]. Представителем этой группы является лексипафент, который вводится при панкреатите внутривенно в дозе 100 мг/сут в течение 7 дней. По данным ряда проведенных исследований, лексипафент эффективнее сандостатина при сравнении количества осложнений, снижения летальности и купирования боли при ОП [261, 416, 441]. Включение лексипафанта в терапию панкреатита позволяет избежать развития системного воспалительного синдрома и мультиорганной недостаточности, что более актуально при ОП [254, 261].

Проводится разработка воздействия на медиаторы воспаления при панкреатите в следующих направлениях: подавление активности макрофагов, блокада цитокиновых рецепторов, антител к цитокинам и их рецепторам, противовоспалительных цитокинов [8]. Имеются единичные экспериментальные исследования, демонстрирующие эффективность моноклональных антител к фактору некроза опухоли (инфликсимаб) при отежном панкреатите [335]. В настоящее время известно, что торможение цитокинового каскада при обострении ХП способен вызывать и традиционно применяемый при панкреатите пентоксифиллин, оказывающий противоотечное действие и улучшающий микроциркуляцию в ПЖ [358]. Указывается, что антицитокиновым действием обладают также глюкокортикостероиды, цитостатики и эстрогены, однако применение этих препаратов ограничено их побочными эффектами [21].

Ингибирующее действие на панкреатическую секрецию оказывает трипсин, который, инактивируя ХК-рилизинг-фактор, блокирует продукцию ХК, являющегося основным стимулятором секреции ПЖ. Однако применение полиферментных препаратов у больных отежными формами ХП остается вопросом множества дискуссий. Противники назначения полиферментных препаратов при отечных формах ХП постулируют свой основной аргумент — панкреатические ферменты, в том числе и экзогенные, всасываются в дистальных отделах тонкой кишки и усиливают, таким образом, панкреатическую ферментемию со всеми вытекающими из этого последствиями [21, 22]. Этот механизм, описанный нами в главе 5, позволяет согласиться с мнением о нежелательном назначении ферментных препаратов у больных гиперферментемическими панкреатитами, по край-

ней мере, до периода реконвалесценции [32]. Однако более часто мы наблюдаем атаки ХП, сопровождающиеся отечно-интерстициальными изменениями без выраженной гиперферментемии. По данным, полученным на нашей кафедре, применение креона (50 000 ЕД FIP в сутки) в комплексной терапии обострения ХП при наличии умеренной панкреатической гиперферментемии ни в коей мере не усилило последнюю, однако эффективность купирования боли в большей степени зависела от типа и суточной дозы антисекреторных препаратов [78]. В дальнейшем при дифференцированном назначении полиферментных препаратов в зависимости от степени внешнесекреторной недостаточности (50, 100 и 150 тыс. ЕД FIP — при сохранной экзокринной функции, умеренной и тяжелой экзокринной недостаточности соответственно) нам удалось купировать болевой абдоминальный синдром в сроки до 4 нед у 98 % больных [75]. Безусловно, следует учитывать тот факт, что терапия была комбинированная, исследование не носило характер сравнительного, и его дизайн был составлен для несколько других целей, однако анализ полученных результатов косвенно свидетельствует об эффективности полиферментных препаратов в купировании боли у больных с обострением ХП.

Таким образом, наши данные согласуются с мнением, имеющим широкую поддержку среди гастроэнтерологов, что у больных отечными формами ХП без выраженной гиперферментемии обоснованно назначение полиферментных препаратов с момента начала перорального питания [85, 86].

Более того, существуют данные, что в разгар атаки панкреатита при соблюдении больным голода можно назначать панкреатические ферменты с целью блокады экзокринной функции ПЖ [98, 134], поскольку даже у больных ОП применение ферментов реализует механизм отрицательной обратной связи, приводя к ограничению зоны некроза [4]. Это мнение укрепилось после появления экспериментальных данных, свидетельствующих, что интрадуоденальное зондовое введение панкреатических ферментов при ОП эффективно угнетает панкреатическую секрецию [92]. Недавно предложен терапевтический алгоритм для купирования боли в период голодания при обострении ХП [134]. Предлагается назначать микрокапсулированные и микрокапсулированные препараты панкреатина по 1 капсуле каждые 3 ч (при этом конкретная доза не указывается — 10 или 25 тыс. ЕД FIP) или по 2 капсулы 4 раза в день, а после возобновления приема пищи — по 1 капсуле в начале и в конце приема пищи [134]. При обзоре последних публикаций мы отметили, что препараты панкреатических ферментов все чаще стали включать в схемы терапии отечных форм ОП и обострения ХП [3, 6, 20, 30, 37, 91, 94, 99].

В значительном количестве работ указано, что назначение панкреатических ферментов, содержащих компоненты желчи, противопоказано при обострении ХП, поскольку последние способны усиливать секреторное напряжение ПЖ [35, 37, 80, 98, 101, 134 и др.]. Поэтому препаратами выбора при ХП являются препараты панкреатина в чистом виде.

6.2.3. Заместительная полиферментная терапия

Панкреатические ферменты назначают для купирования боли и в качестве заместительной терапии при внешнесекреторной панкреатической недостаточности. При попадании ферментов ПЖ (прежде всего трипсина) в двенадцатиперстную кишку по принципу отрицательной обратной связи снижается панкреатическая секреция и внутритрипотовое давление, и, соот-

ветственно, купируется болевой синдром. Кроме того, симптоматический эффект ферментных препаратов объясняется нормализацией пищеварения в тонкой кишке, которое страдает при внешнесекреторной недостаточности [37]. Регуляция функции ПЖ, осуществляемая панкреатическими энзимами, лежит в основе лечения и профилактики значительных нарушений процесса пищеварения и образования панкреатического сока.

Показаниями для проведения заместительной ферментной терапии при ХП с внешнесекреторной недостаточностью являются [95]:

- 1) стеаторея при условии потери с калом более 15 г жира в сутки;
- 2) прогрессирующая трофологическая недостаточность;
- 3) стойкий диарейный синдром и диспепсические жалобы.

В связи с чрезвычайно большой представленностью различных по составу и клиническим эффектам полиферментных препаратов на фармакологическом рынке мы вначале остановимся на общих характеристиках полиферментных препаратов, а затем с позиций патофизиологии и доказательной медицины осветим современные принципы заместительной полиферментной терапии.

6.2.3.1. Общая характеристика полиферментных препаратов

Полиферментные препараты — это комбинированные многокомпонентные лекарственные средства, преимущественно животного происхождения, основным действующим субстратом которых является панкреатин в чистом виде или в комбинации с дополнительными компонентами (желчными кислотами, гемицеллюлазой, симетиконом, адсорбентами и др.) [76].

Соответственно, основным компонентом полиферментных препаратов является экстракт ПЖ — панкреатин, содержащий протеазы (в основном трипсин), липазу и амилазу. Липаза участвует в гидролизе эмульгированного желчью нейтрального жира (преимущественно в двенадцатиперстной кишке, в тонкой кишке ее активность резко снижается). Протеазы расщепляют белки на аминокислоты; амилаза расщепляет внеклеточные полисахариды и практически не участвует в гидролизе растительной клетчатки [17].

Полиферментные препараты, в зависимости от комбинации входящих в их состав компонентов, можно разделить на несколько групп [31, 76, 101, 133]:

1. Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, пепсидил, ацидинпепсин).
2. Панкреатические энзимы, в состав которых входит амилаза, липаза и трипсин (панкреатин, панцитрат, мезим-форте, панкурмен, креон, трифермент, пангрол и т. д.).
3. Комбинированные препараты, содержащие помимо панкреатина компоненты желчи, гемицеллюлазу, симетикон и др. (фестал, дигестал, панстал, энзистал, панкреофлат и др.).
4. Комбинированные ферменты, содержащие животные энзимы (панкреатин) в сочетании с растительными ферментами, витаминами (вобэнзим), комбицин (панкреатин и экстракт рисового грибка).
5. Собственно растительные энзимы, представленные папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и другими ферментами (пепфиз, ораза).

6. Ферменты, содержащие лактазу (лактраза, тилактаза).

Применение первой группы ферментов в основном направлено на коррекцию секреторной дисфункции желудка. Содержащиеся в их составе пепсин, катепсин, пептидазы расщепляют практически все природные белки. Эти препараты используются преимущественно при атрофическом гастрите; их не следует назначать при заболеваниях, протекающих на фоне нормального или повышенного кислотообразования. У больных панкреатитами эти препараты применяются достаточно редко — при сочетании тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ и атрофического гастрита.

Препараты 2—4-й групп содержат животный панкреатин, но в связи с различным составом и, соответственно, фармакологическим эффектом они не являются взаимозаменяемыми и имеют четкие показания к применению.

На наш взгляд, наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, являются препараты панкреатина, не оказывающие влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника (табл. 6.14). Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности и способствуют купированию таких клинических признаков, как тошнота, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорея. Входящая в полиферментный комплекс амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды (крахмал, гликоген, пектины) до простых Сахаров — сахарозы и мальтозы, практически не участвуя в гидролизе растительной клетчатки. Протеазы в ферментных препаратах панкреатина преимущественно представлены химотрипсином и трипсином. Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира в двенадцатиперстной и тонкой кишке.

Комбинированные препараты наряду с панкреатином содержат желчные кислоты, гемицеллюлазу, симетикон, растительные желчегонные (куркума) и др. Введение в препарат желчных кислот существенно изменяет его действие на функцию пищеварительных желез и моторику желудочно-кишечного тракта. Препараты, содержащие желчные кислоты, увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. Желчные кислоты увеличивают осмотическое давление кишечного содержимого. В условиях микробной контаминации кишечника происходит их деконъюгация, что в некоторых случаях способствует активации цАМФ энтероцитов с последующим развитием осмотической и секреторной диареи.

Одновременно желчные кислоты, метаболизируясь в печени, повышают ее функциональную нагрузку, а в деконъюгированном состоянии повреждают слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Поэтому при гепатитах и циррозах печени, язвенной болезни использовать эти препараты надо с крайней осторожностью.

Необходимо помнить, что ферментные препараты, содержащие желчные кислоты, противопоказаны больным с отечными и болевыми формами ХП, поскольку они увеличивают секрецию ПЖ, стимулируют перистальтику кишечника и моторику желчного пузыря, увеличивают внутрикишечное осмотическое давление и, следовательно, болевой абдоминальный синдром.

На наш взгляд, применение желчесодержащих препаратов показано и эффективно только при изолированных синдромах, не сочетающихся с заболеваниями печени и ПЖ — гипомоторной дискинезией желчного пузыря, симптомами диспепсии при переедании, при снижении концентрации желчных кислот в двенадцатиперстной кишке [76].

Соответственно, можно сделать вывод, что наличие в составе комбинированных препаратов наряду с панкреатином компонентов желчи, пепсина и гидрохлоридов аминокислот (панзинорм форте) также существенно ограничивает применение ферментных препаратов с таким составом в панкреатологии. Многие ферментные препараты содержат симетикон или диметикон, которые уменьшают поверхностное натяжение пузырьков газа, вследствие чего они распадаются и поглощаются энтероцитами.

Ферментные препараты растительного происхождения содержат папаин или грибковую амилазу, протеазу, липазу (пепфиз, ораза). Папаин и протеазы гидролизуют белки, грибковая амилаза — углеводы, липаза, соответственно, — жиры [101]. При наличии лактазной недостаточности дополнительно назначают тилактазу.

Основные характеристики полиферментных препаратов приведены в табл. 6.14.

Ацидин-пепсин — препарат, содержащий протеолитический фермент. Получают из слизистой оболочки желудка свиней. Таблетки по 0,5 и 0,25 г содержат 1 часть пепсина, 4 части ацидина (бетаина гидрохлорида). Назначаются при гипо- и анацидных гастритах по 0,5 г 3—4 раза в сутки во время еды. Таблетки предварительно растворяют в $\frac{1}{2}$ стакана воды.

Вобэнзим — комбинированный препарат, содержащий высокоактивные ферменты растительного и животного происхождения. Кроме панкреатина содержит папаин (из растения *Carica papaya*), бромелаин (из ананаса обыкновенного) и рутозид (группа витамина Р). Занимает особое место в ряду ферментных препаратов, так как наряду с выраженными ферментативными свойствами обладает противовоспалительным, противошоковым, фибринолитическим и вторично-аналгезирующим действием. Спектр применения очень широк. Используется при неспецифическом язвенном колите, болезни Крона, панкреатите, травмах, аутоиммунных, онкологических, урологических, гинекологических заболеваниях. Дозу устанавливают индивидуально — от 5 до 10 драже 3 раза в сутки.

Дигестал — содержит панкреатин, экстракт желчи крупного рогатого скота и гемицеллюлазу. Препарат назначают по 1—2 драже 3 раза в день во время или после еды.

Креон — препарат, в желатиновой капсуле которого содержится большое количество панкреатина в устойчивых к соляной кислоте микросферах. Препарат характеризуется быстрым (в течение 4—5 мин) растворением желатиновых капсул в желудке, высвобождением и равномерным распределением устойчивых к желудочному соку микросфер по всему химусу, которые беспрепятственно проходят через пилорический сфинктер одновременно с химусом в двенадцатиперстную кишку, полностью защищают ферменты панкреатина при пассаже через кислую среду желудка и характеризуются быстрым высвобождением ферментов при поступлении препарата в двенадцатиперстную кишку.

Ликреаза — ферментный препарат на основе вытяжки, полученной путем измельчения, обезжиривания и высушивания свежей или замороженной поджелудочной железы свиньи. Капсулы содержат микросферы диаметром 1 — 1,2 мм, включающие панкреатин, стабильны и не разрушаются в среде желудка с pH ниже 5,5. При диспепсических расстройствах назначают по 1—3 капсулы в сутки, при ХП — 3—6 капсул в сутки.

Мезим-форте — чаще назначают для коррекции кратковременных и незначительных дисфункций ПЖ. Драже мезим-форте покрыты специальной глазурной оболочкой, защищающей компоненты препарата от агрессивной

Таблица 6.14

Характеристика основных полиферментных препаратов (по О. А. Саблину и Е. В. Бутенко, 2004 [101], с изм.)

Препарат	Форма вы- пуска	Состав					Дополнительные ком- поненты (включая фер- менты растительного происхождения)
		Ами- лаза (Ед FIP)	Липа- за (Ед FIP)	протеазы (Ед FIP)			
				Пеп- син	Трип- син	Химо- трип- син	
Ацидинпеп- син	Таблетки	—	—	0,1 г		—	Бетаина гидрохлорид 0,4 г
Вобэнзим	Драже	Панкреатин 100 мг, трипсин 24 мг, химотрипсин 1 мг					Рутозид 50 мг, папаин 60 мг, бромелаин 45 мг
Дигестал	Драже	5000	6000		300		Желчь 0,025 г, геми- целлюлаза 0,05 г
Панзинорм форте	Драже	7500	6000	50	450	1500	Гидрохлориды амина- кислот 0,1 г, холевая кислота 13,5 мг
Панзинорм форте-Н	Таблетки	12 000	20 000	900			—
Ипентал	Таблетки	Панкреатин 193 мг					Желчь 0,025 г, геми- целлюлаза 0,05 г
Креон 10 000	Микросферы	8000	10 000	600			—
Креон 25 000	Микросферы	18 000	25 000	1000			—
Ликреаз	Микросферы	14 000	12 000	660			—
Мезим-форте	Таблетки	4200	3500	250			—
Мезим-фор- те 10 000	Таблетки	9000	10 000	500			—
Меркэнзим	Драже	Панкреатин 400 мг					Желчь 30 мг, бромела- ин 75 Ед
Нигедаза	Таблетки	—					Растительная липаза 20 мг
Ораза	Гранулы	—					Протеазы, мальтаза, липаза и амилаза гриб- ковая
Панзистал, энзистал	Таблетки	5000	6000	300			Желчь 0,025 г; геми- целлюлаза 0,05 г
Панкреатин (ICN)	Драже	3500	4300	200			—
Панкреатин	Драже	Панкреатин 250 мг					—
Панкреофлат	Таблетки	5500	6500	400			Симетикон 80 мг
Панкурмен	Таблетки	1050	875	63			—
Панцитрат	Микротаб- летки	9000	10 000	500			—
10 000	Микротаб- летки	22 500	25 000	1250			—
Панцитрат 25 000	Таблетки	—	—	—			Амилаза грибковая 30 мг, папаин 84 мг, симетикон 27,5 мг
Пепфиз	Таблетки	—	—	—			—
Солизим	Таблетки	—	20 000	—			Лактаза 250 мг
Тилактаза	Капсулы	—	—	—			Желчь 0,025 г, геми- целлюлаза 0,05 г
Ферестал	Таблетки	Панкреатин 200 мг					Желчь 0,025 г, геми- целлюлаза 0,05 г
Фестал	Драже	4500	6000	300			—
Фестал Н	Драже	4500	6000	300			Желчь 0,025 г, геми- целлюлаза 0,05 г
Энзистал	Таблетки	4500	6000	300			—

го воздействия кислой среды желудка. Применяют по 1—3 драже 3 раза в день перед едой.

Меркэнзим — комбинированный препарат, который содержит 400 мг панкреатина, 75 Ед бромелаина и 30 мг бычьей желчи. Бромелаины представляют собой концентрированную смесь протеолитических ферментов, экстрагированных из свежих плодов ананаса и его ветвей. Препарат двухслойный. Наружный слой составляют бромелаины, которые высвобождаются в желудке и проявляют протеолитическое действие. Внутренний слой устойчив к соляной кислоте желудка, поступает в тонкую кишку, где высвобождаются панкреатин и желчь. Бромелаины остаются эффективными в широком диапазоне pH (3,0—8,0), поэтому препарат можно назначать независимо от количества соляной кислоты в желудке. Меркэнзим назначается по 1—2 таблетки 3 раза в день после еды.

Нигедаза — препарат в таблетках по 0,02 г, содержащий фермент липолитического действия. Получен из семян чернушки дамасской. Нигедаза вызывает гидролитическое расщепление жиров растительного и животного происхождения. Препарат активен в условиях повышенной и нормальной кислотности желудочного сока и наполовину менее активен в условиях пониженной кислотности. Назначают внутрь по 1—2 таблетки 3 раза в день за 10—30 мин до еды. В связи с отсутствием в препарате протеолитических и амилолитических ферментов прием нигедазы целесообразно сочетать с приемом панкреатина.

Ораза — кислотоустойчивый комплекс протеолитических и амилолитических ферментов (из культуры гриба *Aspergillus oryzae*), состоящий из амилазы, мальтазы, протеазы, липазы. Препарат не разрушается в желудке, растворяется в кишечнике (при щелочном pH). Назначают по $\frac{1}{2}$ —1 чайной ложке 3 раза в день во время или сразу после еды. Одна чайная ложка содержит 2 г гранул, что соответствует 0,2 г оразы.

Панзинорм форте — препарат, состоит из экстракта слизистой оболочки желудка, экстракта желчи, панкреатина, аминокислот. Экстракт слизистой оболочки желудка содержит пепсин и катепсин с высокой протеолитической активностью, а также пептиды, которые содействуют высвобождению гастрина, последующей стимуляции желез желудка и выделению хлороводородной кислоты. Панзинорм является двухслойным препаратом. Наружный слой содержит пепсин, катепсин, аминокислоты. Этот слой растворяется в желудке. Внутренний слой является кислотоустойчивым, растворяется в кишечнике, содержит панкреатин и экстракт желчи. Панзинорм — один из немногих препаратов, который наряду с заместительным обладает стимулирующим пищеварение действием, что дает возможность его применения у больных с атрофическими формами гастритов, особенно в пожилом возрасте. Препарат принимают по 1—2 драже во время еды 3—4 раза в день. Важно, что панзинорм изготовлен на говяжьем субстрате. Это дает возможность его назначения пациентам с аллергией на свиной белок и лицам, не употребляющим в пищу свинину по религиозным канонам.

Панзинорм форте-Н — отличительной особенностью препарата является оптимальное сочетание и высокое содержание ферментов ПЖ, заключенных в таблетку, покрытую кислотоустойчивой оболочкой. Кроме того, препарат не содержит желчные кислоты, гидрохлориды аминокислот, говяжий белок, поэтому его могут принимать больные с обострением ХП, тяжелой патологией гепатобилиарной системы, гиперацидными состояниями, больные диабетом, пациенты с аллергией на говяжий белок. Применяют по 1 таблетке во время еды.

Панкреатин — препарат поджелудочной железы крупного рогатого ско-

та, содержащий ферменты. Суточная доза панкреатина составляет 5—10 г. Панкреатин принимают по 1 г 3—6 раз в день перед едой.

Панкурмен — комбинированный препарат, в 1 драже которого содержится панкреатин и экстракт куркумы (желчегонное средство). Принимают по 1—2 драже до еды 3 раза в день.

Панцитрат — препарат нового поколения с высоким содержанием панкреатина. Имеет фармакодинамику, сходную с креоном. Желатиновые капсулы содержат микротаблетки в специальной энтеросолюбильной оболочке, резистентной к желудочному соку, что гарантирует освобождение всех ферментов в кишечнике. Назначают по 1 капсуле 3 раза в день.

Пепфиз — содержит растительные ферменты (папаин, диастазу) и симетикон. В отличие от других ферментных препаратов пепфиз выпускается в виде шипучих растворимых таблеток с апельсиновым вкусом, которые при растворении в воде высвобождают цитрат натрия и калия. Они нейтрализуют соляную кислоту в желудке и уменьшают изжогу. Препарат применяется при переедании, обильном употреблении пива, кофе, кваса, газосодержащих напитков, пищи, богатой углеводами, резкой перемене характера питания. Применяют по 1 таблетке 2—3 раза в день после еды.

Солизим — липолитический фермент, полученный из *Perucillium solitum*, гидролизует растительные и животные жиры, что приводит к купированию стеатореи, нормализации содержания общих липидов и липазной активности сыворотки крови. Препарат принимают по 2 таблетки 3 раза в день во время или сразу после еды.

Тилактаза — пищеварительный фермент представляющий собой лактазу, которая находится в щеточной кайме слизистой оболочки тощей кишки и проксимального отдела подвздошной кишки. Расщепляет лактозу на простые сахара. Назначают внутрь по 250—500 мг перед употреблением молока или молочных продуктов. Препарат можно добавлять в пищу, содержащую лактозу.

Фестал, энзистал, панзистал — комбинированные ферментные препараты, содержащие основные компоненты поджелудочной железы, желчи и гемицеллюлазу. Применяют по 1—3 драже во время еды 3 раза в день [101].

6.2.3.2. Патофизиологические аспекты заместительной ферментной терапии

На первый взгляд, лечение синдрома мальабсорбции, возникающего у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, кажется достаточно легким. Действительно, банальный пероральный прием экзогенных панкреатических ферментов с заместительной целью должен быть весьма эффективным. Однако полная коррекция стеатореи достигается не так часто. Это связано с множеством факторов, учет которых необходим для адекватного лечения больных с экзокринной недостаточностью ПЖ.

Как было описано выше, в физиологических условиях ПЖ продуцирует около 2 л панкреатического сока в сутки. Этот объем содержит в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи — это так называемая физиологическая гиперсекреция [189, 193].

При прогрессирующей атрофии ацинарной ткани и развитии экзокринной недостаточности ПЖ наиболее быстро развивается недостаточность

панкреатической липазы, снижение интрадуоденальной активности которой до критически низких цифр может быть объяснено следующим:

1. Считается, что у больных ХП в первую очередь снижается панкреатическая секреция именно липазы, а уже в дальнейшем происходит снижение секреции амилазы и протеаз [190, 193], однако причины этих нарушений не совсем понятны.

2. Липаза по сравнению с амилазой и протеазами в большей степени подвергается инаktivации протеолитическим гидролизом [280, 283].

3. Недостаточность панкреатических протеаз может быть компенсирована кишечными протеазами и пептидазами, поэтому креаторея представляет собой редкое и позднее проявление экзокринной недостаточности ПЖ. Снижение активности панкреатической амилазы также может быть скорректировано амилазами слюны и кишечника. Считается, что компенсаторные возможности слюнной и желудочной липазы относительно других панкреатических ферментов значительно ниже и не могут предотвратить появление стеатореи [281, 374, 444].

4. При экзокринной недостаточности ПЖ наряду со снижением синтеза панкреатических ферментов наблюдается снижение секреции бикарбонатов, что приводит к прогрессирующему падению pH в двенадцатиперстной кишке. При pH ниже 5,0 липаза разрушается быстрее, чем другие ферменты. Кроме того, при снижении интрадуоденального pH происходит снижение преципитации желчных кислот, нарушается формирование мицелл, вследствие чего дополнительно нарушается всасывание жиров [443, 444].

Таким образом, клиническая манифестация экзокринной недостаточности ПЖ зависит от ряда вторичных факторов, включающих особенности гастроинтестинальной моторики, желудочной, билиарной и тонкокишечной секреции, абсорбции, секреции гормонов и последствий абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка и гастрэктомии, холецистэктомии, билиодигестивного шунтирования и др.). Коррекция вышеуказанных нарушений может не только способствовать уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатической недостаточности, но и полному ее купированию. Поэтому многие авторы предпочитают разделение экзокринной недостаточности ПЖ на 2 типа — первичную и вторичную. Вторичная панкреатическая недостаточность развивается, когда ферменты ПЖ не активируются либо инаktivируются в кишечнике) [77]. Следует отметить, что у больных ХП вторичная панкреатическая недостаточность может развиваться как на фоне сохранной экзокринной функции ПЖ, так и на фоне первичной внешнесекреторной недостаточности, значительно усугубляя ее.

Как было обсуждено в главе 3, экзогенное поступление липазы в двенадцатиперстную кишку, превышающее 5—10 % от нормальной концентрации фермента должно сопровождаться редукцией стеатореи [373]. Однако в эксперименте у пациентов коррекция экзокринной недостаточности ПЖ достигалась вне зависимости от принимаемого препарата и его дозы, определяясь только концентрацией липазы в двенадцатиперстной кишке [253, 440], что и объясняет выделение вторичной недостаточности ПЖ.

Несмотря на широкий перечень причин развития вторичной экзокринной недостаточности ПЖ, наиболее частыми причинами являются гиперсекреция соляной кислоты и инаktivация ферментов в просвете двенадцатиперстной и тощей кишки [286].

6.2.3.3. Фармакологические аспекты заместительной полиферментной терапии

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке.

Поскольку воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к снижению до 90 % их активности, способом преодоления кислотного желудочного барьера стало создание галенических форм полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке. Использование препарата, имеющего такую оболочку, увеличивало всасывание жиров в среднем на 20 % по сравнению с сопоставимой дозой панкреатина без оболочки [277].

Если постпрандиальный pH в желудке зависит от индивидуальных особенностей секреции и от количества пищи и времени ее нахождения в желудке, то интрадуоденальный pH определяется остаточной секрецией бикарбонатов ПЖ, секрецией бикарбонатов тонкой кишкой, разведением объемом, а также количеством соляной и желчных кислот. Использование кислотоустойчивых форм панкреатических ферментов ставит два существенных условия:

1. Интрагастральный pH не должен превышать 5, так как в этом случае ферменты будут освобождаться от энтеросолюбильной оболочки уже в желудке. Если это произойдет, то часть ферментов будет необратимо разрушена при реацидификации (у пациентов с нарушенной моторной функцией). С другой стороны, внутрижелудочное высвобождение панкреатических ферментов может сдвигать баланс защиты слизистой оболочки желудка в сторону усиления факторов агрессии, провоцируя эрозивно-язвенные поражения. Этот механизм часто реализуется у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом, являющимся самостоятельным агрессивным фактором за счет негативного влияния желчных кислот, лизолецитина и фосфолипидов на слизистую оболочку желудка.

2. Интрадуоденальный pH должен быть не ниже 5,5 для адекватного высвобождения ферментов в двенадцатиперстной кишке.

Важнейшим фактором, затрудняющим проведение эффективной заместительной ферментной терапии, является асинхронный гастродуоденальный транспорт ферментных препаратов и пищевого комка, что наблюдается при нарушениях пассажа (сахарный диабет, стеноз привратника, состояние после ваготомии, автономные нейропатии и т. д.), а также при применении препаратов сравнительно большого размера.

Таким образом, галеническая форма препарата является важным фактором, определяющим эффективность лечения. Большинство ферментных препаратов выпускается в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения соляной кислотой желудочного сока. Размер большинства таблеток или драже составляет 5 мм и более. Тем не менее известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм при оптимальном размере 1,4 мм [314]. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в двенадцатиперстной кишке. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения [101]. Если таблетка или драже длительное время находится в

желудке, энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются [4].

Одним из вариантов возможного решения этой задачи явилось появление на фармакологическом рынке препаратов, содержащих кислотоустойчивые ферменты растительного и грибкового происхождения, не нуждающихся в кислотозащитной оболочке. Однако эффективность применения кислотоустойчивой липазы грибкового происхождения значительно уступает препаратам панкреатина [391]. По данным А. Suzuki и соавт., в экспериментах на собаках бактериальная липаза оказалась в 75 раз менее эффективной, чем свиная: стеаторею удавалось устранить назначением 240 мг бактериального фермента или 18 мг фермента свиного происхождения [410].

Поскольку максимальное физиологическое постпрандиальное поступление панкреатической липазы составляет приблизительно 140 000 ЕД/ч в течение 4 ч после еды [189], а мальабсорбция не развивается, если в двенадцатиперстную кишку попадает более 5 % от нормальной максимальной продукции фермента, то для коррекции стеатореи необходимо обеспечить поступление около 28 000 ЕД липазы в течение 4 ч постпрандиального периода. В настоящее время имеется большое количество различных полиферментных препаратов, содержание липазы в которых достаточно сильно варьирует (в пределах 0—25 000). Соответственно для коррекции стеатореи необходимо использовать препараты только с высоким содержанием липазы [191, 225, 435]. Однако на практике наиболее часто применяемыми оказываются коммерчески доступные препараты с содержанием липазы в одной таблетке (драже) в пределах 3500—6000 ЕД. Соответственно, минимальной эффективной разовой дозой для коррекции стеатореи будет прием по крайней мере 5—8 драже или таблеток. Однако, данные относительные расчеты, несмотря на свою показательность, не учитывают того факта, что большая часть применяемой липазы может быть не активирована либо инактивирована у больных с преимущественно вторичным механизмом панкреатической недостаточности. В этом случае следует говорить не о 5—8 таблетках, а скорее о 20—30 таблетках на прием пищи, что невозможно по психологическим причинам. Таким образом, становится понятно, почему традиционно используемое меньшее количество экзогенно принимаемых ферментов уменьшает стеаторею, но не ликвидирует ее.

Поэтому применение энтеросолюбильных таблетированных полиферментных препаратов панкреатина, особенно в традиционных дозах, и ферментных препаратов растительного происхождения для лечения экзокринной недостаточности ПЖ часто оказывается неэффективным [195, 346].

В дополнение к кислотной инаktivации панкреатических ферментов была исследована роль протеолитических ферментов в инаktivации липазы [191, 373]. Клиническое значение такой инаktivации липазы протеазами до сих пор не доказано. В экспериментах *in vitro* было установлено, что быстрая инаktivация липазы различными панкреатическими препаратами обратно коррелировала с активацией трипсина, а ингибирование трипсина его ингибитором значительно увеличивало время функционирования липазы [266]. Предположительно протеолитическая инаktivация липазы может быть предотвращена при увеличении соотношения липаза/трипсин до физиологического уровня и улучшением смешивания панкреатина с белком, содержащимся в пище [341, 346] и связывающим трипсин как в качестве субстрата, так и за счет природных ингибиторов трипсина, в обилии содержащихся в продуктах, особенно растительных [266].

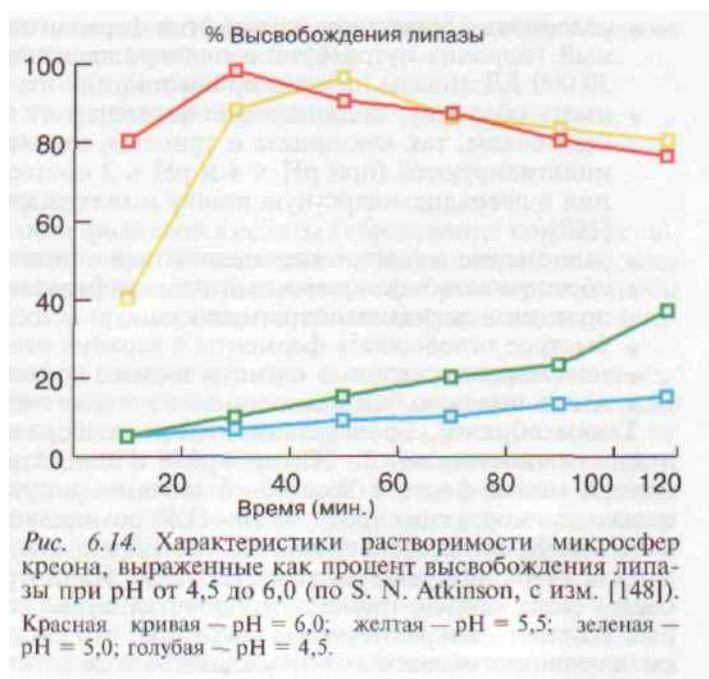
У пациентов с алкогольным ХП соотношение активности протеаз к липазе в дуоденальном соке высокое ввиду значительного превалирования трипсина и химотрипсина в панкреатическом секрете. Протеолитическая инактивация липазы у этих пациентов в патогенезе экзокринной недостаточности более важна, чем при нормальной функции ПЖ. Следует отметить, что у больных алкогольным ХП часто используют панкреатические ферменты с высоким содержанием протеаз для купирования боли, однако, при этом усиливается инактивация эндогенной липазы [296, 341, 346, 413]. Этот факт достаточно часто отмечен в различных публикациях, где анализировались причины низкой эффективности коррекции стеатореи у больных ХП [195, 341, 345, 346, 376, 391, 445].

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и адекватного пассажа из желудка в двенадцатиперстную кишку были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде микротаблеток (панцитрат) и микросфер (креон, ликреаз), диаметр которых не превышает 2 мм. Препараты покрыты энтеросолюбильными оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микросферы или микротаблетки смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При pH дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большей поверхности (рис. 6.14). [148].

При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка. Препарат креон также характеризуется оптимальным соотношением активности липазы и колипазы, высоким содержанием карбоксилэстералипазы и фосфолипазы A_2 для наиболее эффективного расщепления жиров [67].

Таким образом, именно микрокапсулированные и микротаблетированные препараты можно отнести к наиболее совершенным полиферментным средствам для заместительной ферментной терапии, в том числе отвечающим современным требованиям к принципам лечения, сформулированным на основании экспериментальных, теоретических, биохимических и клинических работ, описанных выше [4, 48, 76, 95, 123, 316]:

- препараты должны быть животного, преимущественно свиного происхождения;



- содержать достаточное количество ферментов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в полости двенадцатиперстной кишки (до 30 000 ЕД липазы на один прием пищи);
- иметь оболочку, защищающую ферменты от переваривания желудочным соком, так как липаза и трипсин, входящие в их состав, быстро инактивируются (при $\text{pH} < 4$ и $\text{pH} < 3$ соответственно), и до попадания в двенадцатиперстную кишку может разрушаться до 92 % липазы [192];
- равномерно и быстро перемешиваться с пищей;
- обеспечивать одновременный пассаж ферментов с пищей через привратник в двенадцатиперстную кишку;
- быстро освобождать ферменты в верхних отделах тонкой кишки;
- не содержать желчные кислоты в своем составе;
- иметь высокую безопасность и отсутствие токсичности.

Таким образом, препаратами первого выбора при ХП с экзокринной недостаточностью можно считать креон и панцитрат [17]. Широко используемый мезим-форте в дозах 3—6 таблеток в сутки можно использовать только для коррекции дисфункции ПЖ, возникающей при погрешностях в питании. Креон с активностью 25 000 ЕД липазы способен полностью заменить экзокринную функцию ПЖ [133]. Панцитрат, характеризуется высоким содержанием трипсина в одной капсуле (от 500 до 1250 ЕД), который угнетает панкреатическую секрецию, что сопровождается уменьшением внутрипротокового и внутритканевого давления, снижением повреждающего действия собственных панкреатических ферментов на ткань ПЖ и, следовательно, болей [136]. Однако, как было показано выше, протеазы и прежде всего трипсин, являются главными ингибиторами липазы. Известно, что в средствах с высоким содержанием протеаз липаза интенсивно разрушается содержащимися в этом же препарате протеазами [95]. Этот эффект несколько ограничивает применение панцитрата для лечения экзокринной недостаточности.

Соответственно, лекарственным средством, полностью удовлетворяющим вышеуказанным требованиям и используемым в последнее время, является высокоактивный полиферментный препарат в виде минимикросфер (креон 10 000 и креон 25 000), покрытый кислотозащитной (энтеросолю-бильной) оболочкой. Этот препарат выгодно отличается от своего предшественника креона 8000 и аналогичных препаратов других производителей тем, что средний размер минимикросфер уменьшен до 1 мм. Это обеспечивает иную, чем при применении микросфер и микроtabletок, фармако-кинетику, способствует оптимальному перемешиванию с пищей и, соответственно, повышает эффективность препарата в среднем на 25 % [4]. Решение уменьшить размер микросфер опиралось на результаты исследований J. H. Meuer и соавт., показавших в эксперименте на здоровых добровольцах, что из желудка быстрее эвакуировались микросферы диаметром 1 мм независимо от количества принимаемой с ферментом пищи [314].

Побочные эффекты полиферментной терапии возникают нечасто и обычно не носят тяжелого характера. Наиболее показательны в этом отношении исследования H. Friess и соавт., применявших у здоровых добровольцев в течение 4 нед панкреатин в суточной дозе 360 000 ЕД липолитической активности. По данным проведенных исследований, авторами не только не найдено адаптационных изменений экзо- и эндокринной функции ПЖ и изменений ее размеров, но и не было отмечено существенных побочных эффектов [59], что лишний раз характеризует препараты панкреатина как достаточно безопасные.

К редким возможным побочным эффектам, возникающим при приеме полиферментных препаратов, следует отнести [95]:

- болезненные ощущения в ротовой полости;
- раздражение кожи в перианальной области;
- дискомфорт в животе;
- гиперурикемию;
- аллергические реакции;
- нарушение всасывания фолиевой кислоты (образование комплексов).

Наиболее тяжелое осложнение, возникающее при длительном приеме очень высоких доз полиферментных препаратов,— фиброз терминальной части подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки, или фиброзная колонопатия.

Хотя патогенез фиброзной колонопатии до сих пор не известен, появление этой нозологии однозначно связано с длительным приемом высоких доз полиферментных препаратов, превышающих 50 000 Ед липазы на 1 кг массы тела в сутки [145, 150, 204, 375, 403, 407]. До установления данной взаимосвязи было зарегистрировано всего около 60 случаев во всех странах [296]. Фиброзная колонопатия наиболее часто проявляется метеоризмом и болевым абдоминальным синдромом, на рентгенограммах выявляется утолщение стенки кишечника и сужение просвета кишки [433]. При биопсии определяется выраженное разрастание в подслизистом слое зрелой фиброзной ткани [428].

Считается, что это ятрогенное осложнение обусловлено кополимерами метакриловой кислоты, являющимися компонентами энтеросолюбильных оболочек большинства полиферментных препаратов [371, 427]. Поскольку в креоне кишечнорастворимая оболочка состоит из гидроксипропилметилцеллюлозы, а не из кополимеров метакриловой кислоты, его прием является более безопасным [362].

В заключение следует отметить, что разработанные в последние годы галенические формы ферментных препаратов, существенно улучшающие смешивание и сегрегацию протеаз и липазы непосредственно с их субстратом, значительно повышают качество заместительной терапии при панкреатической недостаточности. Применение таблетированных полиферментных средств, покрытых оболочкой, защищающей их от соляной кислоты в желудке, оказывается малоэффективно: только препараты последних поколений, содержащие минимикросферы панкреатина, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, достоверно и дозозависимо уменьшают стеаторею [195, 346].

6.2.3.4. Стратегия заместительной ферментной терапии

Лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ носит комплексный характер и включает специфическую нутритивную коррекцию, этиотропную и заместительную терапию экзокринной недостаточности, а также симптоматические средства [77].

Этиотропная терапия ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ имеет значение только при некоторых его этиологических формах. Это обусловлено тем, что при развитии панкреатической недостаточности происходит потеря до 90 % функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ, а этиотропная терапия направлена преимущественно на предотвращение прогрессирования заболевания с максимальным сохранением оставшейся функциональной паренхимы, особенно эндокринного аппарата ПЖ. Клас-

сическим примером этиотропных подходов к терапии является исключение приема алкоголя у больных алкогольным ХП. Возможно проведение оперативного лечения у больных желчнокаменной болезнью, вентильными конкрементами фатерова сосочка, Рубцовым стенозом сфинктера Одди и другими формами обструктивного ХП. В отношении прочих причин развития ХП этиотропная терапия не разработана, либо не эффективна на данной стадии заболевания [77].

Нутритивная поддержка складывается из рекомендаций общего характера: исключение алкоголя и табакокурения вне зависимости от этиологии заболевания, высокое содержание белка в рационе (до 150 г/сут), снижение на 50 % от нормы содержания в пище жиров. Рекомендуются преимущественно среднецепочечные триглицериды, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, которые легче перевариваются панкреатической липазой и всасываются без образования мицелл [77]. Пищевой рацион обогащается витаминами, в первую очередь жирорастворимыми. Рекомендуются принимать витаминно-минеральные комплексы, содержащие высокие дозы витаминов и микроэлементов, с дополнительным применением антиоксидантных комплексов (триовит, тривиплюс, масло зародышей пшеницы и т. д.). Считается, что на фоне длительной адекватной заместительной терапии симптомы недостаточности жирорастворимых витаминов постепенно стихают, поэтому параллельное назначение жирорастворимых витаминов показано только в случаях их выраженной недостаточности [9]. Мы позволим себе не согласиться с этой точкой зрения, поскольку микронутриенты с антиоксидантным эффектом (витамины, минералы и биологически активные вещества) необходимы в больших количествах, нежели диктует физиологическая потребность в них, описанная для здоровых лиц.

У больных с развитием трофологической недостаточности в зависимости от тяжести состояния назначается парентеральное, энтеральное либо комбинированное питание. В качестве парентерального питания используются растворы аминокислот, глюкозы, электролитов и микроэлементов, жировые эмульсии, витамины. Для энтерального питания используются специальные смеси, которые можно применять для зондового питания (в тяжелых случаях), в качестве добавки к пище либо единственного источника перорального питания.

Ферментные препараты при ХП с внешнесекреторной недостаточностью назначают пожизненно, однако доза может варьировать в зависимости от многих факторов, в том числе и от соблюдения больным диеты. Таким образом, решение о выборе дозы ферментного препарата должно приниматься индивидуально для каждого больного. Мы считаем, что при выборе показателя активности ферментов, входящих в состав препарата, необходимо руководствоваться данными активности фекальной эластазы, снижение содержания которой свидетельствует о нарушении экзокринной функции ПЖ и, соответственно, о выраженности экзокринной недостаточности ПЖ. Эластазный тест в настоящее время — самый информативный из неинвазивных методов диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ, и в то же время он широко доступен. Ряд проведенных нами исследований, где использовалась методика подбора дозы полиферментного препарата у больных ХП, показал клиническую целесообразность ориентации на уровень фекальной эластазы при первичном выборе дозы [75, 76, 99]. В зависимости от уровня диагностированной по данным эластазного теста внешнесекреторной недостаточности назначается дифференцированная полиферментная терапия (табл. 6.15). Согласно табличным данным, больным ХП с нормальной экзокринной функцией ПЖ

Таблица 6.15

Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата* у больных хроническим панкреатитом в соответствии с данными фекальной эластазы

№	Группы	Данные эластазного теста (мкг/г)	Рекомендуемая доза препарата ЕД FIP липазы в сутки
1	Нормальная экзокринная функция ПЖ	Более 200	50 000 (по 1 капсуле креона 10 000 — 5 раз в день)
2	Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100—199	100 000 (по 2 капсулы креона 10 000 — 5 раз в день)
3	Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	150 000 (по 1 капсуле креона 25 000 — 6 раз в день)

*Только для микрокапсулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке (креон, ликреаз)

можно назначать курсовой прием креона в дозе до 50 000 ЕД липазной активности в сутки с целью коррекции симптомов диспепсии, при метеоризме и болевом абдоминальном синдроме. Больным с экзокринной недостаточностью рекомендуются более высокие стартовые дозы полиферментных препаратов.

Поскольку большинство больных, страдающих панкреатитом с внешнесекреторной недостаточностью, соблюдают диету, придерживаясь рекомендации частого дробного питания, у них, как правило, все приемы пищи равнозначны, и можно принимать ферменты по схеме, указанной в табл. 6.15. Если же диета пациента состоит из 3 традиционных приемов пищи и 2—3 промежуточных, то рекомендуется прием креона до 30 000 ЕД липазы в основные приемы пищи и 10 000—20 000 ЕД — в промежуточные в зависимости от степени экзокринной недостаточности ПЖ. Для достижения максимального эффекта ферментные препараты должны приниматься в самом начале еды и, по возможности, фракционно во время еды (при приеме более 1 капсулы) [9].

Несмотря на правильный выбор ферментного препарата для заместительной терапии и его стартовой дозы, последнюю нередко приходится корректировать, как ввиду ее возможной неэффективности, так и при ее эффективности — с целью попытки уменьшения суточной дозы для достижения более экономичной схемы лечения.

Для этого больные должны быть детально проинструктированы о режиме приема препаратов, поскольку для обеспечения оптимального воздействия лекарственных средств нужны определенные усилия со стороны пациентов — четкое выполнение данных им рекомендаций. Поэтому в последнее время большое значение придается достижению комплайенса — хорошей совместной работы врача и пациента. Подробно алгоритм назначения полиферментных препаратов больным ХП с экзокринной недостаточностью представлен на рис. 6.15.

При клинически выраженной панкреатической недостаточности обычно не удается полностью устранить стеаторею даже с помощью высоких доз препаратов, поэтому критерием адекватности подобранной дозы пищеварительных ферментов служит увеличение массы тела, нормализация стула (менее 3 раз в день), уменьшение метеоризма [98].

Причины неэффективности заместительной ферментной терапии могут быть следующими:

- неправильно установленный диагноз;

наличие сопутствующей ХП патологии, утяжеляющей синдром мальабсорбции и требующей специфического лечения (глютеновая энтеропатия, воспалительные заболевания кишечника, тиреотоксикоз, глистные инвазии и т. д.); назначение пре-

- препаратов панкреатина, не имеющих кислотозащитной оболочки (панкреаль Киршнера) без блокаторов желудочной секреции;
- назначение таблетированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке (асинхронный гастродуоденальный транспорт);
- назначение желчесодержащих препаратов, усиливающих перистальтику и вызывающих осмотическую диарею;
- назначение неадекватно низких доз ферментов (в том числе микрокапсулированных) для снижения общей стоимости лечения;
- нарушение комплайенса (нарушения в диете, произвольное изменение доз, времени и кратности приема полиферментных препаратов),
- недоучет возможных механизмов, приводящих к вторичной панкреатической недостаточности (желудочная гиперсекреция с ацидификацией двенадцатиперстной кишки, цирроз печени, синдром избыточного бактериального роста, гипермоторные кишечные нарушения, постгастрорезекционные расстройства и т. д. — подробно см. в главе 3).

К сожалению, наиболее частой причиной неэффективности заместительной ферментной терапии являются именно врачебные ошибки.

У части больных с синдромом внешнесекреторной недостаточности ПЖ ускорен транзит содержимого по кишечнику, что требует назначения препаратов, ослабляющих кишечную перистальтику (имодиум, дюспаталин и др.). С симптоматическими целями могут применяться короткие курсы вяжущих и обволакивающих средств. Следует помнить, что моторика кишечника очень часто нарушена у больных сахарным диабетом и у пациентов, перенесших ваготомию (обе ситуации у пациентов с ХП, к сожалению, не редкость), кроме того, часто встречается синдром избыточного бактериального роста, снижающие эффективность заместительной полиферментной терапии [303]. Поэтому считается, что для наиболее адекватной терапии экзокринной недостаточности необходимо обязательное включение в состав лечебного комплекса препаратов, устраняющих нарушения микробиоценоза кишечника (про-, пре-, сим- и синбиотики) [100, 111]. Предпочтение следует отдавать препаратам с пребиотическими свойствами, стимулирующим, в отличие от пробиотиков, рост собственной микрофлоры, что не вызывает лишней антигенной нагрузки на организм, а следовательно, не способствует риску присоединения аллергической энтеропатии [19].

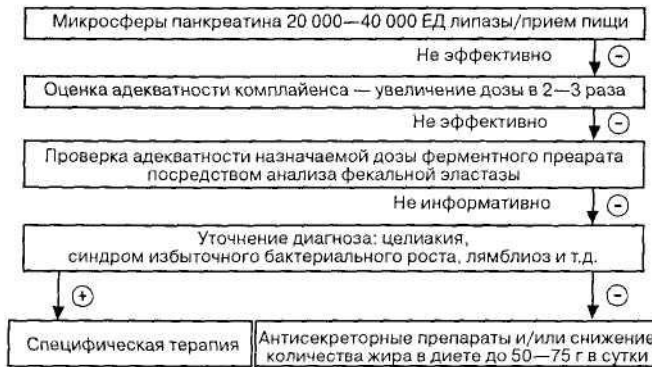


Рис. 6.15. Алгоритм заместительной ферментной терапии.

Как мы отмечали ранее, при первичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ снижается секреция бикарбонатов, способствуя ацидификации двенадцатиперстной кишки. Низкие значения интрадуоденального pH приводят к инаktivации принимаемых с заместительной целью полиферментных препаратов. Даже в случае приема микросфер креона при интрадуоденальных значениях pH менее 4, растворение энтеросолюбильной оболочки произойдет только в проксимальном отделе тощей кишки, что не приведет к адекватной коррекции мальдигестии.

Кроме того, при низких значениях дуоденального pH уменьшается концентрация мицелл желчных кислот и липидов, что вызывает преципитацию желчных кислот даже при нормальной постпрандиальной секреции желчи у пациентов с экзокринной недостаточностью ПЖ. Подъем интрадуоденального pH на фоне приема блокаторов желудочной секреции предотвращает осаждение желчных кислот и улучшает переваривание липидов [374]. Поэтому для достижения максимального терапевтического действия ферментов рекомендуется сочетать их прием с антацидами, блокаторами H_2 -рецепторов гистамина или ингибиторами протонной помпы [22, 48, 61, 67, 68, 98, 374, 376], причем дозы и режим приема этих препаратов подбираются индивидуально [19].

Было даже предложено ввести блокаторы H_2 -рецепторов гистамина в качестве адъювантной терапии у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, однако опубликованные результаты были неоднозначны и отчасти противоречивы [376]. Полная редукция стеатореи на фоне применения данных препаратов достигалась редко, хотя желудочный и дуоденальный pH поддерживался на уровне 5 в течение долгого времени [354, 373].

В случае если блокаторы H_2 -рецепторов гистамина не эффективны в купировании стеатореи, показано применение ингибиторов протонной помпы [239], которые к настоящему времени стали препаратами выбора в комплексной терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ [194, 368, 387]. По данным E. P. DiMagno, в случае неэффективности заместительной ферментной терапии (прием до 90 000 ЕД липазы на прием пищи) в отношении стеатореи введение омепразола в комплексную терапию увеличивает всасывание жиров на 40 % [194].

Однако в некоторых исследованиях не был выявлен позитивный эффект при дополнительном назначении блокаторов желудочной секреции к курсу заместительной полиферментной терапии [209]. Данный неожиданный результат требует подробного анализа. Так, по данным M. P. Francisco и соавт., при назначении блокаторов H_2 -рецепторов гистамина и омепразола не получено достоверной редукции стеатореи у больных муковисцидозом. При этом следует отметить, что авторы проводили плацебо-контролируемое исследование всего на 22 больных, 12 из которых были детьми, а анализируемый срок приема антисекреторных препаратов составил всего 3 дня. Подобные ошибки дизайна исследования не позволяют использовать его для отработки рекомендаций для лечения больных с экзокринной недостаточностью ПЖ.

По нашим данным [61], у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ тяжелой степени, резистентных к терапии креоном в высоких дозах, достаточно эффективным оказался современный ингибитор протонной помпы — рабепразол. В исследование включались пациенты, находящиеся на амбулаторном диспансерном учете по поводу ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, получавшие в качестве заместительной терапии креон 100—150 тыс. ЕД FIP липазы в сутки.

Критериями включения в исследование были эластаза кала менее 100 мкг/г; сохраняющаяся стеаторея; прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность; диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе; отсутствие эффекта при увеличении дозы креона до 30 тыс. ЕД FIP липазы на прием пищи; отсутствие эффекта при дополнительном приеме антацидных препаратов.

Критериями исключения из исследования явились низкий комплаенс в период амбулаторного лечения; наличие гепатита, цирроза печени любой этиологии, эрозивно-язвенного поражения слизистой оболочки гастродуоденальной зоны в момент проведения исследования; обструктивный ХП и синдром мезентериальной ишемии.

Дальнейшее исследование проходило в 2 этапа.

На I (предварительном) этапе в соответствии с имеющимися критериями было отобрано 92 больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, в том числе 19 мужчин (20,7 %) и 73 женщины (79,3 %) со средним возрастом $57,5 \pm 3,8$ года. Средняя длительность анамнеза составила $8,7 \pm 1,3$ года. В когорте включенных в исследование у 17,4 % больных был алкогольный ХП, у 62,0 % — билиарнозависимый ХП, у 5,4 % — смешанный вариант ХП (алкогольный, билиарнозависимый); у 15,2 % больных причину развития ХП установить не удалось (идиопатический ХП).

Всем больным помимо стандартного физикального и лабораторного обследования, эзофагогастродуоденоскопии, ультразвукового исследования органов брюшной полости, копрологического исследования проведен суточный мониторинг pH желудочного содержимого. Суточное мониторирование pH проводили с помощью портативного ацидогастрометра «Гастро-скан-24» («Исток-Система»), автоматически фиксировавшего pH в теле желудка и двенадцатиперстной кишке в течение суток. Контроль установки зонда осуществлялся рентгеноскопически.

По данным суточного мониторирования pH желудочного содержимого анацидных состояний у больных ХП выявлено не было. Гипацидность отмечена у 11 из обследованных 92 больных (12,0 %), которые также были исключены из исследования. У оставшихся 81 пациента как на фоне нормацидности, так и на фоне гиперацидности отмечена ацидификация двенадцатиперстной кишки, со среднесуточным pH в двенадцатиперстной кишке от 1,8 до 4,4. Средний pH в двенадцатиперстной кишке составил $2,7 \pm 0,31$. В подавляющем большинстве случаев отмечен непрерывный тип кислотообразования в желудке.

С учетом выявленных изменений больным дополнительно назначались ингибиторы протонной помпы омепразол и рабепразол (II этап исследования). Все больные (81 пациент) были рандомизированы на 3 группы:

- 1-я группа (30 человек) получали рабепразол 20 мг/сут,
- 2-я группа (31 человек) получали рабепразол 10 мг/сут,
- 3-я группа (20 человек) получали омепразол 40 мг/сут.

Достоверных различий по полу, возрасту, этиологическому фактору, выраженности стеатореи и симптомов кишечной диспепсии между группами отмечено не было.

Всем больным с заместительной целью была назначена терапия креоном из расчета 100 тыс. ЕД FIP липолитической активности в сутки. У пациентов, принимавших до начала исследования более высокие дозы полиферментных препаратов, для чистоты эксперимента дозировка была уменьшена до 100 тыс. ЕД FIP.

Критериями оценки эффективности терапии служили: редукция диареи, метеоризма; отсутствие стеатореи; стабилизация/увеличение ИМТ.

Исходно диарейный синдром отмечен у 95 % больных. На фоне проводимой терапии отмечена достоверная тенденция к нормализации стула во всех группах (рис. 6.16).

К 5-му дню от начала лечения нормализация стула отмечена у 33,3; 35,5 и 55,0 % больных соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах. Как видно из рис. 7.16, в группах, получавших рабепразол, отмечена большая частота

нормализации стула вне зависимости от суточной дозы препарата. Однако достоверных различий по частоте купирования диареи между анализируемыми группами к данному сроку не отмечено. К 10-м суткам терапии разница в частоте редукции диареи в группах, получавших рабепразол и омепразол, стала достоверной ($p < 0,05$), причем сохранилась отмеченная ранее тенденция, демонстрирующая эквивалентную эффективность рабепразола в обеих выбранных суточных дозах. К 20-м суткам прослеживалась прежняя тенденция — частота редукции диарейного синдрома при назначении рабепразола достигла 64,6—66,7 %, тогда как в группе больных, получавших омепразол, данный показатель не превысил 35 %.

Метеоризм исходно был отмечен у всех больных. На фоне проводимой терапии отмечена достоверная тенденция к редукции метеоризма во всех группах (рис. 6.17).

К 5-му дню от начала лечения метеоризм сохранялся у 30,0; 32,3 и 50 % больных соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах, а к 20-м суткам от начала лечения — у 26,6; 22,5 и 50,0 % соответственно. Как видно из рис. 6.17, в группах, получавших рабепразол, отмечена большая частота редукции метеоризма вне зависимости от суточной дозы препарата. Однако, несмотря на кажущуюся значительную разницу полученных данных, достоверных различий по частоте купирования синдрома метеоризма между анализируемыми группами не отмечено на протяжении всего периода исследования, что, по-видимому, связано с относительно небольшим количеством больных в группах, а не с близостью эффектов применяемых схем лечения.

Исходно на фоне заместительной ферментной терапии нейтральный

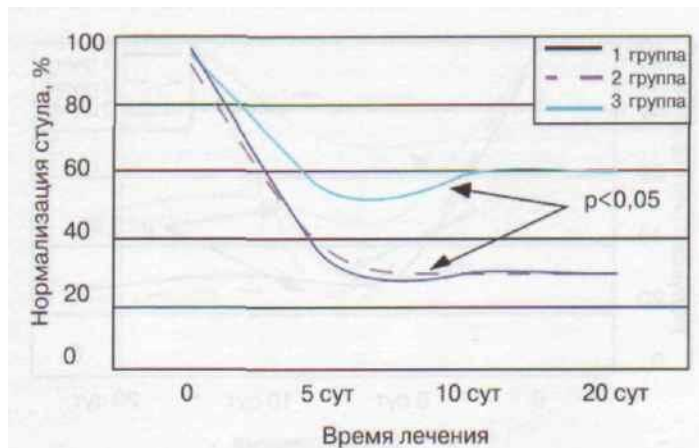


Рис. 6.16. Нормализация стула у больных хроническим панкреатитом на фоне проводимой терапии. Прослеживается достоверная тенденция к нормализации стула во всех группах. С 10-х суток степень редукции диареи у больных, получавших рабепразол, стала достоверно ($p < 0,05$) более выраженной по сравнению с пациентами, получавшими омепразол, причем сохранилась отмеченная ранее тенденция, демонстрирующая эквивалентную эффективность рабепразола в обеих выбранных суточных дозах. Данная картина прослеживается вплоть до окончания лечения.



тенденции к моменту окончания исследования. Как видно из рис. 6.18, уже к 5-м суткам стеаторея редуцировалась достоверно чаще у больных, получавших в составе терапии рабепразол без значимых различий между 1-й и 2-й группами.

Таким образом, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, проявляющаяся в частности снижением секреции бикарбонатов, характеризуется декомпенсацией механизмов ощелачивания в двенадцатиперстной кишке, даже у больных с нормальным уровнем кислотообразования в желудке. Прием полиферментных препаратов в энтеросолюбивой оболочке, защищающей минимикросферы креона в желудке, в данных условиях далеко не всегда является адекватной мерой. С учетом ацидификации в двенадцатиперстной кишке, растворение кислотозащитной оболочки большинства гранул полиферментного препарата происходит в проксимальных отделах тощей кишки, где не отмечается выявленное в двенадцатиперстной кишке повышение активности липазы желчными кислотами. Нельзя исключить и тот факт, что в результате высвобождения части ферментов непосредственно в двенадцатиперстной кишке, большинство последних инактивируется при $pH < 4,0$.

С учетом вышеуказанных механизмов, эндогенно синтезируемые ферменты в условиях первичного их дефицита также частично инактивируются при низких значениях pH в двенадцатиперстной кишке, что приводит к вторичной панкреатической недостаточности, еще более усугубляя первичную внешнесекреторную недостаточность ПЖ.

Данный факт косвенно подтверждается отсутствием эффекта от повышения дозы полиферментных препаратов и приема антацидов у части больных, поскольку в первом случае дозозависимый эффект не реализуется по указанным выше причинам, а антациды в силу их механизма действия и имеющихся нарушений не способны адекватно повысить интрадуоденальный pH .

Назначение ингибиторов протонной помпы привело к редукции стеатореи, диарейного синдрома и метеоризма более чем у 70 % больных, причем у части пациентов дозы полиферментного препарата были уменьшены. Достигнутый эффект также доказывает значимость ацидификации двенадцатиперстной кишки как одной из причин вторичной панкреатической

жир в стуле определялся у всех больных. К 5-м суткам терапии во всех группах отмечено достоверное снижение частоты стеатореи ($p < 0,05$). Так, отсутствие стеатореи на фоне лечения ингибиторами протонной помпы и креоном по данным копрологического исследования отмечено у 66,7; 74,2; и 30,0 % соответственно в 1-й, 2-й и 3-й группах (рис. 6.18) с сохранением наметившийся

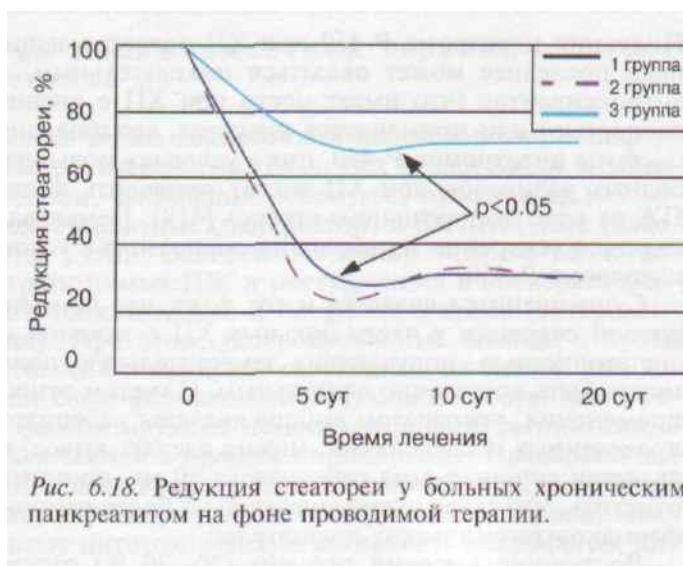
недостаточности и частичной инактивации принимаемых полиферментных препаратов.

Таким образом, весьма обоснованным является включение суточного мониторингирования pH желудочного и дуоденального содержимого в схему комплексного обследования больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью; а введение антисекреторных препаратов в комплексную терапию больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью — достаточно эффективным.

Следует остановиться на эффективности выбранных схем терапии, прослеживаемой на всех этапах исследования. Так, в группах, получавших в составе терапии рабепразол, отмечен наибольший клинический эффект по сравнению с омепразолом, не зависящий от выбранных суточных доз препарата, т. е. эффект рабепразола в суточной дозе 10 и 20 мг оказался близким.

Конечно, полученные результаты трудно поддаются анализу с учетом относительно небольшого количества больных в группах и требуют проведения дальнейших исследований, однако логичное объяснение полученным данным все же есть. Во-первых, большое число больных характеризовалось нормацидностью, что, по всей видимости, требует половинной дозы антисекреторного препарата для адекватного предотвращения ацидификации двенадцатиперстной кишки. Во-вторых, при меньшем количестве ингибированных париетальных клеток сохранялись условия для своевременного растворения наружной капсулы ферментного препарата в желудке и необходимого смешивания минимикросфер с химусом до поступления в двенадцатиперстную кишку. В-третьих, у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ отсутствует необходимость круглосуточного подавления кислотообразования в желудке, поскольку холецистокинин-секретинный механизм патогенеза ХП в данной стадии заболевания уже давно реализован и не имеет патогенетического значения. Кроме того, выраженное ингибирование секреции соляной кислоты приводит к снижению темпов желудочного кислотного протеолиза и вносит существенные помехи в многофакторную роль соляной кислоты в регуляции гастродуодено-панкреатобилиарных функций [52].

Данные положения могут быть в полной мере применены к относительно более низкой эффективности омепразола. Конечно же, обращает на себя внимание существенная разница анализируемых показателей в группах, получавших омепразол и рабепразол. По всей видимости, ведущим фактором является то, что омепразол в отличие от рабепразола метаболизируется преимущественно системой цитохромов Р-450. Как известно, при ХП имеются существенные изменения (индукция) системы цитохрома Р-450 [143J.



Индукция цитохрома Р-450 при ХП является защитным механизмом, однако последнее может оказаться нежелательным, если истощены запасы антиоксидантов (что имеет место при ХП с внешнесекреторной недостаточностью) или применяется препарат, метаболизирующийся посредством системы цитохромов Р-450, что в условиях повышенного образования свободных радикалов при ХП может приводить к повреждению паренхимы ПЖ за счет оксидативного стресса [419]. Немаловажным фактором может являться ускорение метаболизма омепразола в условиях индукции системы цитохрома Р-450.

Существенным является и тот факт, что применение блокаторов желудочной секреции у части больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, получающих заместительную полиферментную терапию, может быть достаточно длительным. С учетом относительной безопасности применения, препаратом выбора является рабепразол. Опираясь на данные проведенных исследований, можно сделать вывод, что вполне достаточной является суточная доза рабепразола 10 мг, принимаемая утром. Нельзя не отметить, что такая схема значительно более рациональна и с точки зрения фармакоэкономических показателей.

Достаточно высокий процент (20—30 %) отсутствия эффекта лечения даже на фоне применения рабепразола свидетельствует о существовании дополнительных механизмов, усугубляющих синдром мальабсорбции при ХП. К числу последних может быть отнесена бактериальная контаминация тонкой кишки, билиарная дисфункция и нарушения мембранного пищеварения в тонкой кишке [22].

Средние значения ИМТ к моменту начала комбинированной терапии ингибиторами протонной помпы и полиферментным препаратом в 1-й, 2-й и 3-й группах составили соответственно $16,9 \pm 0,65$; $17,1 \pm 0,47$ и $17,3 \pm 0,97$. В целом на фоне проводимой терапии у больных в анализируемых группах на фоне купирования симптомов диспепсии, нормализации полостного пищеварения, пассажа кишечного содержимого и редукции диареи и стеатореи отмечена стабилизация ИМТ у 86,7, 90,3 и 80 % больных соответственно. К 20-му дню лечения отмечена недостоверная тенденция к увеличению ИМТ во всех группах, средние значения показателя в группах составили $17,4 \pm 0,57$; $17,3 \pm 0,29$ и $17,4 \pm 0,61$ соответственно. Следует отметить, что оценка коррекции нутритивного статуса в столь короткий срок на основании динамики ИМТ мало информативна, что требует длительного периода мониторинга эффекта данной схемы лечения, проводимого в настоящее время.

Таким образом, применение ингибиторов протонной помпы у больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью на фоне нормо- и гиперацидности достоверно повышает эффективность заместительной полиферментной терапии; использование рабепразола (париета) у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ на фоне ХП безопасно и высокоэффективно, что позволяет рекомендовать рабепразол в суточной дозе 10 мг для включения в схему комплексного лечения больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью.

Необходимо отметить, что у больных с внешнесекреторной и инкреторной недостаточностью ПЖ и расстройствами нутритивного статуса даже монотерапия креоном достоверно увеличивает индекс массы тела, при этом отмечается стабилизация уровня глюкозы крови и/или нормализация уровня гликозилированного гемоглобина [221, 318, 319], что лишний раз подтверждает взаимосвязь эндокринного и экзокринного аппарата ПЖ [318, 319].

6.2.3.5. Перспективы полиферментной терапии при панкреатите

В последние годы появились новые возможности использования полиферментных препаратов в гастроэнтерологии. Речь идет о системной энзимотерапии (препараты вобэнзим, флогэнзим, вобэмуго, мулсап и др.). В состав этих препаратов входят животные (панкреатин) и растительные (папаин, бромелаин) ферменты, рутин. Основной системной энзимотерапии является способность экскретируемых ПЖ и поступающих в препарат ферментов резорбироваться в тонкой кишке и поступать в кровь (энтеропанкреатическая циркуляция). При этом, резорбированные энзимы в крови связываются с транспортными белками, маскирующими их антигенные детерминанты, но не теряют свою фармакологическую активность. Затем резорбированные энзимы фагоцитируются мононуклеарными фагоцитами, а нерезорбированные — включаются в процесс пищеварения. Препараты для системной энзимотерапии оказывают противовоспалительное, вторичное анальгезирующее действие; улучшают реологические свойства крови, микроциркуляцию; увеличивают цитотоксическую активность макрофагов, индуцируют IL-1, снижают активацию комплемента, способствуют элиминации иммунных комплексов, увеличивают порог активации Т-лимфоцитов и т. д. Системная энзимотерапия нашла свое место в ревматологии, ангиологии, гинекологии и других отраслях медицины. Появились публикации и об эффективности этих средств в гастроэнтерологии — в лечении хронических вирусных, токсических гепатитов, при которых вобэнзим участвует в коррекции иммуновоспалительного, цитолитического, холестатического синдромов; в терапии гастроудоденальных заболеваний, неспецифического язвенного колита, болезни Крона. Изучение возможности применения вобэнзима при ОП и ХП находится в стадии разработки [106]. Однако следует помнить о риске усугубления клинико-лабораторных проявлений заболевания резорбирующимися в кровь ферментами [21].

Перспективным направлением является создание с помощью генной инженерии рекомбинантной человеческой желудочной липазы, а priori являющейся кислотоустойчивой и в соответствующих дозах весьма эффективной [284].

Несмотря на значительные достижения в лечении обострений ХП в стационарных условиях, в настоящее время недостаточно изучены вопросы амбулаторного лечения больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью, имеющие колоссальное академическое и клиническое значение, что является, на наш взгляд, весьма перспективным и требует длительных интервенционных исследований. В публикациях большинства российских и зарубежных гастроэнтерологов рекомендуется после купирования обострения ХП назначение полиферментных препаратов в сроки от 4 нед до 4 мес [31, 251, 278, 360], а при выраженной внешнесекреторной недостаточности — вплоть до пожизненного приема [136, 146, 228]. В то же время, как мы отмечали ранее, ХП характеризуется прогрессирующим воспалительным процессом, не улавливаемым традиционным биохимическим скринингом, причем у многих больных этот процесс не всегда коррелирует с клинической картиной рецидивирующего панкреатита, т. е. протекает субклинически. Дизайн наших исследований, описанный ниже, был составлен для подтверждения позитивного эффекта постоянного приема различных доз креона при длительном мониторинге больных ХП [76, 99].

Проведенные нами исследования включали наблюдение за 117 больными ХП после завершения стационарного этапа лечения и купирования яв-

лений обострения заболевания. Динамическое обследование через 1, 3 и 6 мес от начала наблюдения включало клиническое обследование, биохимический анализ крови с определением общей и панкреатической амилазы крови, липазы, АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, билирубина, общего белка и альбумина. Степень воспалительного процесса в поджелудочной железе также определялась содержанием сывороточных провоспалительных цитокинов — IL-1 α , IL-8, TNF- α и противовоспалительных цитокинов — IL-10, TGF- β , антагониста рецепторов IL-1 — IL-1Ra. На основании результатов эластазного теста все больные ХП были разделены на 3 группы (1-я, 2-я и 3-я) — с сохранной экзокринной функцией, с умеренно выраженной и тяжелой степенью экзокринной недостаточности — 39 (33,3 %), 53 (45,3 %) и 25 (21,4 %) больных ХП соответственно.

По окончании периода стационарного лечения всем больным была рекомендована монотерапия креоном в индивидуальных дозах в течение 6 мес: больным 1-й группы назначали 50 000, 2-й группы — 100 000 и 3-й группы — 150 000 ЕД ФТР/сутки соответственно. Соблюдение схемы рекомендованного амбулаторного лечения выполнялось 65 из исходных 117 больных. Часть пациентов из оставшихся 52 показали низкий комплаенс ввиду несоблюдения приема указанных доз препаратов, нерегулярности приема, либо полного его отсутствия, произвольной замены на менее активные препараты без энтеросолюбильной оболочки со значительно более низкой активностью липазы. Пациенты, не явившиеся для контрольных обследований в указанные сроки (9 человек), были также исключены из исследования. Таким образом, было произведено разделение на подгруппы: А — пациенты, выполнившие дизайн исследования ($n = 65$); Б — пациенты, наблюдаемые в течение 6 мес после окончания стационарного лечения, но показавшие низкий комплаенс ($n = 43$). В группу 1А вошло 18 больных ХП (16,7 %), в группу 1Б — 14 пациентов (13,0 %). В группы 2А и 2Б вошло 32 (26,9 %) и 19 (17,6 %) больных соответственно; в группы 3А и 3Б — 15 (13,9 %) и 10 (9,3 %) больных соответственно.

В течение 6 мес после купирования обострения у больных хроническим панкреатитом, без адекватной терапии в периоде ремиссии, отмечено рецидивирование болевого абдоминального и диспепсического синдромов у 26,3—80,0 и 21,4—100,0 % больных соответственно, выявлено достоверное увеличение уровня лабораторных маркеров холестаза, цитолиза и панкреатической гиперферментемии на фоне прогрессирующих нарушений трофологического статуса, потребовавшее стационарного лечения в 15,8—40,0 % случаев. В этих группах средние значения всех анализируемых цитокинов к моменту окончания исследования значительно превышали контрольные показатели. Имеющаяся высокая экспрессия цитокинов про- и противовоспалительного действия свидетельствовала о продолжающемся воспалительном процессе и напряженности иммунологических реакций в зоне хронического воспаления. Сохраняющийся дисбаланс в пользу провоспалительного звена цитокиновой сети, свидетельствовал о возможности скорого рецидива. Помимо высокого уровня экспрессии цитокинов, в этих группах отмечен значительный дисбаланс в «цитокиновой сети» с преобладанием экспрессии провоспалительных цитокинов над противовоспалительными, потенцировавший каскад воспалительных реакций с появлением клинико-лабораторных маркеров воспаления ПЖ. Данный факт имеет принципиальное значение с позиции диагностики и оценки тяжести течения заболевания, а также лечения больных в межрецидивный период и профилактики последующего обострения процесса.

У больных ХП, получавших в течение 6 мес после купирования обост-

рения заместительную полиферментную терапию креоном, отмечена достоверно меньшая частота болевого абдоминального и диспепсического синдромов, лабораторных маркеров холестаза, цитолиза и панкреатической гиперферментемии, в целом, ни в одном из случаев, не потребовавшие стационарного лечения. Отмечено увеличение ИМТ у всех больных группы 1А, у 93,5 % больных группы 2А и у 86,7 % больных группы 3А, отмечавших снижение массы тела до начала терапии.

На фоне монотерапии креоном наблюдалось значительное и достоверное уменьшение экспрессии всех анализируемых цитокинов с достижением большинством из них уровня контрольных значений. Выраженность исходного дисбаланса между про- и противовоспалительными цитокинами имела тенденцию к уменьшению, а в ряде случаев практически нивелировалась. Снижение экспрессии TGF- β на фоне применения креона может свидетельствовать о тенденции к уменьшению процессов фиброгенеза, поскольку известно, что в высоких концентрациях TGF- β стимулирует пролиферацию фибробластов и синтез коллагена, протеогликанов, гликозаминогликанов, фибронектина, тромбоспондина [58, 88, 265, 408].

Таким образом, длительный прием креона может быть показан не только с заместительной целью при наличии внешнесекреторной недостаточности, но и с целью замедления прогрессирующего развития соединительной ткани в паренхиме ПЖ, в том числе и у больных без внешнесекреторной недостаточности. Отсутствие полной нормализации TGF- β на фоне монотерапии креоном требует поиска дополнительных факторов, способных остановить прогрессирующий фиброз ПЖ и разорвать порочные круги патогенеза ХП [76, 99].

Таким образом, можно согласиться с мнением, постулированным в последнее время [74, 77], что при выборе схемы консервативного лечения ХП необходим индивидуальный подход в каждом отдельно взятом случае с учетом степени экзокринной и трофологической недостаточности, выраженности болевого абдоминального синдрома и эндокринных расстройств. От адекватности назначенной терапии и выполнения больным предписанных врачом рекомендаций зависит прогноз течения болезни.

6.3. Малоинвазивные методики и эндоскопическое лечение

В настоящее время эндоскопическое лечение играет одну из ведущих ролей в лечении панкреатита, обладая широким спектром возможностей для лечебного воздействия — ЭПСТ, дилатация стриктур и эндопротезирование протоков, удаление холедохоцеле, литотрипсия и литоэкстракция конкрементов терминального отдела холедоха и ГПП. Перечисленные методы характеризуются хорошими клиническими результатами, сравнимыми с таковыми при проведении инвазивных оперативных вмешательств [274, 287, 332, 385, 430].

6.3.1. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия и другие малоинвазивные методики лечения билиарнозависимого панкреатита

При установлении билиарной этиологии панкреатита (камни внепеченочных желчных протоков, стеноз БДС и терминального отдела холедоха) больному показано выполнение ЭПСТ. Для ее проведения используются диатермические ножи (папиллотомы), источники высокочастотного тока и

другие инструменты для чреспапиллярных операций. Папиллотомы отличаются местом выхода металлического электрода — струны, его длиной (15—30 мм), формой и наличием свободного дистального конца катетера [28].

Операция ЭПСТ канюляционным способом состоит из следующих этапов [28]:

- а) канюляция БДС, ЭРПХГ и определение показаний к ЭПСТ;
- б) введение и натяжение струны папиллотома;
- в) рассечение крыши ампулы БДС;
- г) завершение операции.

Канюляционный способ оказывается успешным у 75—95 % пациентов. Папиллотом вводят на достаточную глубину и устанавливают на 10—11 часах циферблата. Для рассечения крыши последнюю приподнимают натяжением электрода, включают режим «режущего» и «коагулирующего» тока небольшой мощности и дозированно рассекают. Одномоментное нанесение протяженного разреза может привести к кровотечению. Достаточность рассечения крыши ампулы определяют визуально: в ране видны стенки терминального отдела холедоха.

При неудачных канюляциях ампулы ЭПСТ может быть выполнена неканюляционным способом (предрассечение), включающим несколько этапов [28]:

- а) выведение папиллотома из эндоскопа;
- б) рассечение крыши БДС вверх от устья;
- в) завершение операции.

Предрассечение с помощью торцевого или смешанного папиллотомов применяется для извлечения камней из ампулы БДС. Торцевой электрод выводят из катетера на 2—3 мм, устанавливают у верхнего края устья и при включении электрического тока в режим резанья направляют вверх и влево. Длина разреза — от 3—4 до 6—8 мм.

Наличие в дистальном отделе холедоха камней, диаметр которых равен диаметру холедоха, препятствующих оттоку желчи и панкреатического сока, является показанием к их механической экстракции с помощью жестких и мягких корзин, баллонных катетеров [295]. Механическая экстракция конкрементов осуществляется в несколько этапов [28]:

- а) введение корзины в разрез БДС под рентгеновским контролем;
- б) раскрытие корзины;
- в) захват камня;
- г) извлечение камня.

ЭПСТ с установкой билиарного стента (с назобилиарным дренированием или без него) для профилактики и лечения холангита у больных билиарнозависимым ХП на фоне холедохолитиаза весьма эффективна [158, 264, 352] и является альтернативой объемной полостной операции [352, 409]. Однако на фоне гнойного холангита мы часто наблюдаем обтурацию эндопротеза, что несколько увеличивает процент неудачных вмешательств в этой группе больных и ограничивает применение методики. С другой стороны, если на фоне неадекватного билиарного дренирования и механической желтухи общее состояние больного позволяет выполнить повторное вмешательство, то замена стентов взамен «засорившихся» является методикой выбора ввиду меньшей своей инвазивности по сравнению с оперативным лечением, в частности с наложением билиодигестивного анастомоза.

Показанием к эндоскопическому лечению также является не только стеноз БДС, но и резистентная к консервативной терапии (нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы, антагонисты кальция, р₂ агонисты и др.) дис-

функция сфинктера Одди [156]. Необходимо отметить, что диагноз дисфункции сфинктера Одди достаточно сложен и базируется на комплексе следующих провоцирующих тестов: Nardi-тест, ЭУС с секретинной или пищевой стимуляцией, гепатобилиарная сцинтиграфия и эндоскопическая манометрия [298]. Считается, что ЭПСТ уменьшает выраженность болевого абдоминального синдрома и повышает качество жизни больных ХП на фоне дисфункции сфинктера Одди [354]. Недавно предложена методика эндоскопической инъекционной терапии в зону БДС у больных с рецидивирующим панкреатитом, обусловленным дисфункцией сфинктера Одди [434]. У 15 больных с частыми атаками панкреатита на фоне манометрически подтвержденной дисфункции сфинктера Одди была осуществлена инъекция ботулинического токсина (100 ЕД) в БДС. Ни у одного из пациентов не наблюдалось побочных явлений после инъекций ботулинического токсина; у 80 % больных рецидивов панкреатита не было отмечено в течение 3 мес. Первый рецидив панкреатита в среднем был зарегистрирован только через $6,0 \pm 2,0$ месяца. В дальнейшем всем больным была проведена ЭПСТ с длительной клинической ремиссией панкреатита (период последующего наблюдения составил в среднем 15 мес). Авторы работы считают, что у всех больных, ответивших на инъекцию, можно надеяться на успех последующей ЭПСТ [434].

Показанием к проведению ЭПСТ также является резистентный к фармакотерапии первичный оддит, сопровождающийся развитием панкреатической гипертензии [354].

Важное преимущество ЭПСТ над хирургическими методиками при обструктивной форме панкреатита заключается в возможности более раннего применения ЭПСТ, когда еще нет прямых показаний к оперативному лечению, но исчерпаны возможности консервативных мероприятий. Такой подход при эффективной ЭПСТ позволяет предотвратить развитие выраженных функциональных нарушений ПЖ, поскольку на ранних стадиях обструктивного ХП сохранена большая часть паренхимы ПЖ. Кроме того, существует мнение, что более раннее вмешательство при обструктивном панкреатите сопровождается лучшей декомпрессией всей протоковой системы [354]. Достаточно важным моментом является и тот факт, что примененное на первом этапе эндоскопическое лечение, в случае его неэффективности, оставляет «поле деятельности» и для хирурга.

При невозможности эндоскопической коррекции непроходимости терминального отдела холедоха, наличии желчной гипертензии, увеличенного и напряженного желчного пузыря показано выполнение чреспеченочной микрохолецистостомы под контролем УЗИ или лапароскопии.

Наложение холецистостомы под УЗ-контролем менее травматично, так как не требует наложения пневмоперитонеума, не усложняется в зависимости от ранее перенесенных операций на органах брюшной полости. Для его выполнения применяют комплекс игла—катетер или методику Сельдингера. Дренаж осуществляют по аксиллярной линии в области верхней трети желчного пузыря через слой паренхимы печени. Для надежной фиксации применяют катетер с изогнутым концом или по металлическому проводнику вводят дренаж достаточной длины, который сворачивается в просвете пузыря на $360\text{—}540^\circ$.

Под контролем лапароскопа специальным направителем со стилетом прокалывают мягкие ткани и край печени недалеко от дна желчного пузыря по направлению к его шейке. Стиллет удаляют, а по направителю вводят трубчатый дренаж, который фиксируют на коже. Операцию завершают обязательным введением контрольного трубчатого дренажа под печень.

Если по техническим причинам произвести чреспеченочную холецистостомию не представляется возможным, то наружное дренирование желчного пузыря выполняют наложением так называемой подвесной холецистостомы. Для этого на дно желчного пузыря накладывается специальная самозатягивающаяся петля Редера. Дно желчного пузыря пунктируют специальным направителем со стилетом так, чтобы пункционное отверстие находилось в просвете «петли». Третьим вводимым в брюшную полость инструментом поддерживают желчный пузырь. Через направитель в полость пузыря вводят дренажную трубку с 3—4 небольшими отверстиями, после чего петлю затягивают, фиксируя дренажную трубку ко дну желчного пузыря. Операцию завершают дренированием подпеченочного пространства трубчатым дренажем [28].

В последние годы появились свидетельства эффективности эндоскопической резекции БДС (ампуллэктомии) в качестве альтернативы объемным хирургическим вмешательствам при мягкотканых образованиях БДС, являющихся, как мы указывали ранее, одной из возможных причин ХП. Однако число сообщений по данному вопросу пока невелико, к 2004 г. были опубликованы результаты лечения не более 150 больных. Материалы одного из наиболее представительных исследований доложены на Европейской Гастроэнтерологической неделе в Мадриде в 2003 г. В. Napoleon и соавт. В этом мультицентровом исследовании представлен опыт проведения эндоскопической резекции БДС у 104 больных с хорошим эффектом. Осложнения наблюдались в 26 % случаев, включающие атаку панкреатита и кровотечение, в одном случае отмечена перфорация двенадцатиперстной кишки; летальных исходов не было [329]. Сопоставимые результаты недавно представлены М. F. Catalano и соавт. [172].

6.3.2. *Эндоскопическое лечение при стриктурах и конкрементах главного панкреатического протока*

Эндоскопическое лечение показано при развитии стриктуры и конкрементах ГПП. При стриктурах, вызванных воспалительными и рубцовыми изменениями ткани ПЖ, производится стентирование сроком от 2 до 6 мес, в случае невозможности установления стента сразу проводят баллонную дилатацию стриктуры с последующим установлением саморасширяющегося протеза [231, 249, 287]. Однако необходимо помнить, что при применении баллонной дилатации и расширяющихся катетеров нередко возникает смещение стента поперек стриктуры. В целом, технический успех в ряде проведенных исследований составил от 82 до 100 %, а клиническое улучшение в виде уменьшения или купирования болевого абдоминального синдрома было достигнуто в 55—100 % случаев в сроки от 8 до 39 мес [181, 219, 231, 271, 312, 363, 402, 422].

Другое нередко встречаемое осложнение — смещение стента вверх (в ГПП) или вниз (в двенадцатиперстную кишку), что в ряде случаев может сопровождаться атакой панкреатита. Так, J. F. Johanson и соавт. сообщили о внутреннем смещении стента в ГПП у 5,2 % пациентов и миграции стента в двенадцатиперстную кишку у 7,5 % больных [260]. Существует мнение, что разработка модификации дизайна панкреатических стентов перспективна в отношении снижения частоты подобных осложнений [184]. При длительном нахождении стентов возможно развитие морфологических протоковых изменений, однако они, как правило, умеренно выражены и обратимы у большинства пациентов [186, 272]. Одним из осложнений

стенотирования ГПП является окклюзия стентов, возникающая, по данным S. Sherman и G. A. Lehman, у 50 % больных в сроки до 8 нед после их установления [395].

При конкрементах ГПП проводится ЭПСТ с возможной попыткой литоэкстракции. Имеется значительный диапазон данных об успешном удалении панкреатических конкрементов после ЭПСТ — от 27 до 100 % [216, 287, 388], что, по всей видимости, обусловлено различным размером конкрементов, их локализацией, а также различными техническими подходами и опытом эндоскопистов. Нередко для предварительной фрагментации камней применяется экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия конкрементов ГПП с клиническим улучшением у 50—80 % пациентов болевыми формами ХП [180, 243, 287, 388, 396].

Однако следует отметить, что в ряде случаев применение экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии конкрементов ГПП сопровождается ухудшением течения панкреатита, что объясняется неблагоприятным воздействием применяемых ультразвуковых частот на паренхиму ПЖ [354].

Недавно предложена методика назопанкреатического дренирования без папиллотомии для проведения лаважа с цитратом [353]. Методика основана на данных марсельской группы во главе с H. Sarles, полученных еще в начале 80-х годов, согласно которым возможно растворение панкреатических конкрементов *in vitro* высоко разведенным цитратным раствором [297]. По данным A. Pap и соавт., в течение 2 лет было выполнено 9 назопанкреатических дренирующих операций с целью проведения лаважа у 8 пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом [353]. ГПП в течение 4 дней непрерывно промывали смесью 50 % цитрата и изотонического солевого раствора с постепенным увеличением скорости промывания от 1 до 3 мл/мин.

Полное растворение конкрементов ГПП достигнуто всего в 25 % случаев, однако, болевой абдоминальный синдром был купирован у всех больных на 2-й день промывания, причем безболевой период после промывания ГПП составил от 1 года до 3 лет. Немаловажным является и тот факт, что экзокринная функция ПЖ по данным Лунд-теста, возрасла у 5 пациентов в среднем на 122 % (диапазон 0—360 %). У одной пациентки из вышеуказанных пяти панкреатическая секреция увеличилась на 189 % сразу после лечения с дальнейшим повышением до 360 % от исходного показателя в течение последующих 3 мес с сохранением достигнутого уровня внешнесекреторной функции ПЖ в течение 27 мес. В 2 случаях, несмотря на купирование болевого абдоминального синдрома, по крайней мере в течение года после промывания не было отмечено какого-либо улучшения внешнесекреторной функции ПЖ.

Считается, что осложнения панкреатического лаважа редки и умеренны, включают кратковременный болевой абдоминальный синдром и панкреатическую гиперферментемию [354]. При рецидивировании болевого абдоминального синдрома промывание может быть выполнено повторно.

Заканчивая краткий обзор эндоскопических методик литоэкстракции конкрементов из протоков ПЖ, необходимо отметить, что теоретическая основа их появления положена утверждением, что именно внутрипротоковые камни самостоятельно вызывают клинические симптомы заболевания в результате усиления обструкции. Таким образом, вполне логичным выглядит заявление, что их удаление улучшает течение панкреатита и таким образом уменьшает или купирует симптомы заболевания. С другой сторо-

ны, появление панкреатических камней возможно в результате стриктуры ГПП, являющейся, по сути, как причиной ХП, так и болевого абдоминального синдрома. Кроме того, механизмы камнеобразования, как было рассмотрено в главе 3, до сих пор окончательно не выяснены, и однократное удаление конкремента преследует исключительно симптоматические, а следовательно, разовые цели. Большой разброс полученных данных, касающихся купирования боли после литоэкстракции, обусловлен тем, что все проведенные исследования не являются контролируемыми и сравнительными (не было сделано сравнения с фармакотерапевтическими и хирургическими методами лечения). Кроме того, не совсем понятно, достигается ли эффект после такого лечения за счет самой литоэкстракции или непосредственно вследствие ЭПСТ, проводимой, как правило, во всех случаях. Поэтому данные исследования должны рассматриваться как экспериментальные и выполняться только у пациентов, участвующих в проспективных рандомизированных испытаниях в крупных гастроэнтерологических центрах.

6.3.3. Эндоскопическое лечение псевдокист поджелудочной железы

Эндоскопические методики используются и при псевдокистах ПЖ, сопровождающихся болевым абдоминальным синдромом. При помощи КТ и/или ЭУС определяют точную локализацию псевдокист. Пункция и дренирование с лечебной целью псевдокист, непосредственно прилегающих к желудку или двенадцатиперстной кишке производится с помощью эндоскопа, визуально в зоне выпячивания стенки желудка или двенадцатиперстной кишки. При помощи проводника осуществляется пункция кисты диатермической иглой с последующим расширением отверстия сфинктером и дренированием назокистозным и/или внутренним дренажом [179, 382]. Использование ЭУС при проведении цистогастростомии позволяет определить оптимальную зону для пункции, повышая эффективность вмешательства и уменьшая риск возможных осложнений, в частности кровотечения и перфорации [220].

При этом необходимо помнить, что часто применяются и чрескожные методы пункции кист [210], но выбор конкретной методики принадлежит врачу и определяется, прежде всего, локализацией кисты и тяжестью состояния больного.

Разработан комплексный подход к лечению панкреатогенных псевдокист [350], включающий трансабдоминальное УЗИ с чрескожной пункцией псевдокисты, аспирации 10—20 мл жидкости для биохимических и цитологических исследований, введения в кисту 10—15 мл контрастного вещества под рентгеновским контролем. В дальнейшем может быть использована эндоскопическая пункция кист диатермической иглой (только в случае их расположения в пределах 1—4 см от стенки желудка или двенадцатиперстной кишки) для назокистозного и/или внутреннего дренирования.

В одном из последних сообщений группы исследователей, предложивших описанную выше методику, были представлены результаты более 120 цистостомий. В спектре осложнений представлен один случай перфорации полого органа и один случай кровотечения, что потребовало оперативного лечения в обоих случаях. Авторами отмечено два летальных исхода, в том числе один после операции в результате прогрессирующей сердечной недостаточности и другой вследствие эндотоксического сепсиса, несмотря на

успешный дренаж инфицированной псевдокисты. Следует отметить, что авторами не отмечено ассоциации удаленности кисты от места пункции и частоты тяжелых осложнений и летальных исходов [354].

6.3.4. Малоинвазивные методики, применяющиеся с целью купирования боли

6.3.4.1. Блокада панкреатодуоденальной зоны

Для купирования болевого абдоминального синдрома у больных панкреатитами часто используются блокады панкреатодуоденальной зоны с помощью введения местных анестетиков. Блокады применяются как у больных ОП и с обострением ХП в качестве первой врачебной помощи, так и у больных с болевыми формами ХП при неэффективности ненаркотических анальгетиков. При проведении блокады достигается прекращение афферентной ноцицептивной импульсации из зоны повреждения или воспаления железы, а также воздействие на эфферентную импульсацию с достиганием ганглиоблокирующего действия, снижением спазма гладкой мускулатуры органов брюшной полости, протоков больших пищеварительных желез, сосудов спланхической зоны. За счет этого удается увеличить мочеотделение, уменьшить проявления пареза кишечника, снизить секреторное напряжение ПЖ [54].

В блокадах реализуются два основных механизма местной анестезии: механизм регионарной анестезии и механизм ползучего инфильтрата со стремлением достичь тугого заполнения раствором анестетика клетчаточного пространства, окружающего ПЖ. Это пространство может быть достигнуто традиционным, поясничным доступом или передним доступом, через клетчатку круглой связки печени. В первом случае используют паранефральную поясничную новокаиновую блокаду или поясничную блокаду по Л. И. Роману.

В настоящее время у больных болевыми формами ХП блокады панкреатодуоденальной зоны применяются нечасто ввиду кратковременности их анальгезирующего действия, необходимости в частых повторных процедурах. Однако простота их выполнения, доступность любому медицинскому учреждению, особенно при отсутствии ультрасовременных методик и анальгетиков, до сих пор оставляют панкреатодуоденальные блокады в арсенале практических врачей. Ниже мы конспективно приведем примеры выполнения различных блокад, подробную информацию о которых можно найти в соответствующих руководствах [54].

Проведение паранефральной поясничной блокады осуществляется в углу, образованном соответствующим XII ребром и длинной мышцей спины введением 100—150 мл 0,25 % теплого раствора новокаина. В тех случаях, когда предполагается по анамнезу или установлена непереносимость новокаина, используют растворы тримекаина или лидокаина в тех же дозах. При правильном проведении блокады раствор местного анестетика распространяется на область солнечного сплетения и чревных нервов, что в значительной степени снимает вегетативный компонент боли и может способствовать разрешению динамической кишечной непроходимости, но нередко не позволяет полностью купировать панкреатогенный болевой синдром.

Этот недостаток преодолевается в ходе поясничной новокаиновой мидикаментозной блокады по Л. И. Роману. Для ее проведения больного укладывают на бок, противоположный зоне преимущественного поражения

ПЖ, и в той же точке проводят анестезию кожи и глубже лежащих тканей 0,25 % раствором новокаина или тримекаина. Затем, сменив иглу на иглу длиной 100—120 мм, ее проводят в толщу клетчатки, куда медленно вводят 200—300 мл теплого раствора местного анестетика с добавлением 2—4 мл 50 % раствора анальгина или 5 мл баралгина, 500 мг канамицина или разовую дозу другого аминогликозида. Иногда в этот раствор добавляют апро-тонин или его аналоги. Длительное (не менее 3 ч) болеутоление, прекращение тошноты и рвоты, уменьшение выраженности вздутия живота являются доказательством достижения необходимого эффекта блокады. Однако если этого не удастся достичь с первого раза, блокаду приходится повторять.

Пролонгирование эффектов блокады по Роману может быть достигнуто с помощью длительного вливания местного анестетика по Попову—Найденову в то же самое клетчаточное пространство, что обеспечивается постоянной катетеризацией забрюшинного пространства. Для этого во время проведения блокады по Роману используют иглу для плевральной пункции, через просвет которой устанавливают тонкий фторопластовый или полиэтиленовый катетер. Необходимый для блокады панкреатодуоденальной зоны объем раствора местного анестетика составляет до 300 мл 0,25 % раствора при односторонней катетеризации и 150—200 мл такого же раствора при двусторонней катетеризации. Растворы вводят, используя стандартную систему для внутривенных вливаний, в течение 30—40 мин. В состав инфузионной среды также включают, кроме растворов анестетиков, антибиотики в минимальной разовой дозе, ингибиторы протеаз, ненаркотические анальгетики и антигистаминные препараты, спазмолитики. Вливание повторяют через 4—6 ч на протяжении 3—4 сут.

Забрюшинное клетчаточное пространство может быть достигнуто спереди с помощью блокады через круглую связку печени, которая начинается от пупка на протяжении $7,0 \pm 2,0$ см и располагается внебрюшинно, непосредственно под апоневрозом белой линии живота, строго по средней линии. Далее она отклоняется вправо, покрывается брюшиной с трех сторон и направляется к воротам печени. Установлена тесная взаимосвязь клетчатки круглой связки печени с клетчаточным пространством панкреатодуоденальной зоны от ложа желчного пузыря до брыжейки ободочной кишки и клетчатки, окружающей тело и хвост ПЖ. Блокаду проводят по средней линии живота на 3 см выше пупка после обязательного осмотра белой линии живота для исключения в этой области грыжевых выпячиваний. Сразу после прокола белой линии живота в клетчатку круглой связки печени медленно вводят 250—300 мл 0,25 % раствора новокаина или тримекаина, к которому могут быть добавлены антипротеазы, 2 мл 2 % раствора папаверина или но-шпа, 1 мл 0,2 % раствора платифиллина, 2—4 мл 50 % раствора анальгина и разовая доза антибиотиков (40—80 мг гентамицина, тобрамицина, нетилмицина или 500 мг амикацина).

Эффективность блокады проявляется быстрым купированием болевого синдрома, улучшением общего состояния больного, прекращением рвоты, исчезновением потливости и гемодинамических расстройств, восстановлением достаточного темпа диуреза. Противопоказанием для выполнения блокады круглой связки печени являются послеоперационные рубцы в эпигастральной области и правом подреберье, грыжи белой линии живота, непереносимость новокаина или других местных анестетиков [54].

Длительная эпидуральная блокада на уровне $\text{Th}_{\text{vi}}\text{rTh}_{\text{viii}}>$ обеспечивает идеальное решение проблемы купирования самых сильных болей. Благода-

ря эпидуральной анестезии прекращается поток ноцицептивных воздействий из зоны панкреатической деструкции с купированием неблагоприятных вегетативных реакций на гемодинамику и кишечную моторику, расстройство которых осложняет ОП. Систематическое (каждые 2 ч) введение 2 % раствора тримекаина или лидокаина в дозе 5—7 мл обеспечивает необходимый эффект на протяжении острой фазы панкреатита. Однако технические трудности при пункции и катетеризации эпидурального пространства, гипотензивные реакции при некорригированной гиповолемии, возможность перфорации твердой мозговой оболочки, опасность, хотя и редкая, гнойного эпидурита заставляют сдержанно относиться к применению этого метода и предпочесть ему другие виды блокад.

Определенными преимуществами обладает сакроспинальная блокада, отличающаяся наибольшей простотой техники выполнения, быстрым и длительным эффектом за счет распространения раствора местного анестетика из влагалища длинной мышцы спины к корешкам спинномозговых нервов. Методика включает два введения теплого 0,25 % гипотонического раствора новокаина во влагалище *m.sacrospinalis* симметрично от позвоночника в точках на уровне углов лопаток. В зависимости от развития мускулатуры и массы тела больного с каждой стороны вводят 75—150 мл раствора местного анестетика с добавлением 1—2 капель раствора адреналина. При тяжелом панкреатите сакроспинальную блокаду выполняют два раза каждый день при наличии отчетливого болеутоляющего эффекта [54].

6.3.4.2. Блокада чревного сплетения

Достаточно давно существует методика нейролизиса чревного сплетения посредством чрескожного введения спирта, фенола и других веществ в зону чревного сплетения для купирования болевого абдоминального синдрома, исходно предложенная и чаще используемая в качестве варианта паллиативного лечения у больных распространенным раком ПЖ [13, 97, 154, 233, 285, 294, 438].

Данная методика применялась и у больных с болевыми формами ХП, однако, эффективность методики, кажется, несколько переоценена [348, 354]; время эффекта блокады этанолом редко превышало несколько месяцев [290]. При этом нередко отмечают осложнения в виде неврологических расстройств со стороны нижних конечностей [36].

Для повышения эффективности блокады чревного сплетения было выделено три типа чрескожной блокады чревного сплетения [354]:

1. Диагностическая блокада чревного сплетения проводится только с двумя введениями 15 мл 0,5 % бупивакаина (маркаина).
2. Терапевтическая блокада чревного сплетения с двумя введениями 15 мл 0,5 % бупивакаина и двумя введениями 10 мл 96 % спирта.
3. Терапевтическая блокада чревного сплетения с двумя введениями смеси, состоящей из 15 мл 0,5 % бупивакаина и 40—120 мг триамцинолона или метилпреднизолона.

В случае уменьшения или купирования болевого абдоминального синдрома в течение нескольких часов, реже дней после введения местного анестетика в зону чревного сплетения, могут быть применены методики терапевтической блокады.

Введение чистого этанола сопровождается более длительным эффектом в отношении боли, причем эффективность блокады при повторных мани-

пуляциях не уменьшается [348]. При этом следует отметить, что не во всех исследованиях последний факт был подтвержден, существуют данные, что повторное введение спитра не всегда может быть таким же эффективным, как первичная блокада [290].

Аналогичный эффект, но несколько менее выраженный по сравнению с этанолом, показывают и пролонгированные стероиды, причем не отмечается корреляционной взаимосвязи между дозой стероидов (40—120 мг) и длительностью безболевого периода после выполненного нейролизиса. Существуют указания, что у 75—81 % пациентов отмечается уменьшение или купирование болевого абдоминального синдрома в течение 3—5 мес [348].

Преимуществом введения стероидов является отсутствие необратимых фиброзных изменений в зоне чревного сплетения, наблюдаемых при нейролизисе спиртом или фенолом, что достаточно выгодно в ситуации рецидивирующего ХП, когда необходимость в таких манипуляциях может возникать многократно [354].

Открытое исследование, посвященное блокаде чревного сплетения при помощи ботулинического токсина А, не показало преимуществ по сравнению с этаноловой блокадой [394].

Появление методики нейролизиса чревного сплетения с использованием ЭУС повысило эффективность вмешательства ввиду большой точности определения зоны введения спирта. В целом, блокада чревного сплетения под контролем ЭУС — относительно легко выполняемая и безопасная процедура, сопровождающаяся эффективным, но кратковременным облегчением боли [196].

В заключение следует отметить, что отдаленные результаты блокады чревного сплетения досконально не изучены, поскольку в большинстве случаев эта методика применяется у больных распространенным раком ПЖ, продолжительность жизни которых редко достигает 1 года. Поэтому нейролизис чревного сплетения с обезболивающей целью можно рекомендовать только в случаях, резистентных ко всему спектру консервативных терапевтических подходов.

6.3.4.3. Торакоскопическая спланхнотомия

Торакоскопическая спланхнотомия — одна из достаточно новых малоинвазивных методик, заключающаяся в разделении большого и малого внутренних симпатических афферентных нервов, участвующих в передаче болевых афферентных импульсов. Методика оказалась эффективной при купировании выраженного болевого абдоминального синдрома у больных ХП [169], раком ПЖ [359]. У большинства пациентов, подвергнутых торакоскопической спланхнотомии, удалось отменить или уменьшить суточные дозы опиатов, существенно повысив при этом качество жизни [169, 359]. Лучшие результаты отмечены при двусторонней торакоскопической спланхнотомии по сравнению с односторонней. В этих исследованиях показан лучший эффект в группе больных раком ПЖ, однако, по всей видимости, это связано только с тем, что у больных раком ПЖ продолжительность жизни меньше, чем реальный срок оценки эффективности метода. Так, у больных ХП, подвергнутых двусторонней торакоскопической спланхнотомии, рецидив болевого абдоминального синдрома, по выраженности сопоставимый с дооперационным, отмечен менее чем у половины больных в период от 2 до 5 лет после вмешательства [169].

6.4. Хирургическое лечение

6.4.1. Показания к хирургическому лечению

Показаниями к хирургическому лечению ХП являются: боль, не купирующаяся другими способами; кисты и абсцессы ПЖ, стриктуры или обструкция желчных протоков, не разрешимые эндоскопически, стеноз двенадцатиперстной кишки, окклюзия селезеночной вены и кровотечение из вари-козно-расширенных вен, свищи ПЖ с развитием асцита или плеврального выпота; подозрение на развитие рака ПЖ, не подтвержденное гистологически (цитологически).

Как было описано выше, воспалительный процесс и протоковая гипертензия у больных ХП по мере прогрессирования атрофии паренхимы ПЖ могут уменьшаться, сопровождаясь порой купированием болевого абдоминального синдрома [140, 173, 193, 302]. Такое развитие атрофии панкреатической паренхимы, сопровождающееся редукцией болевого абдоминального синдрома, занимает во времени 10 лет и более, причем за этот период может быть полностью утеряна экзокринная и эндокринная функция органа с развитием тяжелых осложнений: сахарного диабета (полинсиропатия, ангиопатия, нефропатия и др.) и трофологической недостаточности.

Возможно, что вовремя выполненное оперативное лечение, направленное на купирование болевого абдоминального синдрома при неэффективности консервативных мероприятий, способно предотвратить или замедлить прогрессирование заболевания и развитие тяжелых функциональных нарушений. Однако данный метод лечения признается не всеми, в большей степени ввиду того, что оперативное вмешательство у больных ХП может ускорять развитие функциональных нарушений, особенно у пациентов с алкогольным ХП [140].

С другой стороны, была показана способность ПЖ к функциональной регенерации как в эксперименте на животных [347, 349], так и у пациентов с ХП [339, 340, 342, 344]. Однако даже после продольной панкреатоеюно-стомии [330] или после экономной панкреатодуоденальной резекции ПЖ [152, 214] теряется часть панкреатической паренхимы и/или существенно нарушается последовательность физиологических процессов пищеварительно-транспортного конвейера ввиду послеоперационных модификаций анатомии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Итак, в случае неэффективности фармакотерапевтических и эндоскопических методов лечения, при сохраняющемся болевом абдоминальном синдроме, возникают показания к хирургическому лечению болевых форм ХП. Тип операции выбирается в соответствии с установленным или предполагаемым механизмом абдоминальной боли. Как мы описывали ранее, широко признанным является мнение, что боль появляется при повышении внутрипротокового и/или внутрипанкреатического давления из-за нарушения на разных уровнях дренажа панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку [165, 199, 200]. В то же время описаны и другие механизмы, в частности механизм боли, обусловленный воспалительными изменениями в ПЖ с высокой экспрессией различных нейротрансмиттеров, что наиболее часто отмечается при поражении головки ПЖ [160].

Так, при диагностированной панкреатической гипертензии и дилатации ГПП можно предполагать, что имеет место препятствие оттоку панкреатического секрета и именно протоковая гипертензия является причиной боли. С другой стороны, если при обследовании не выявляется дилатации панкреатических протоков, болевой абдоминальный синдром может быть

обусловлен диффузным воспалительным процессом, блоком мелких панкреатических протоков микролитами и белковыми пробками либо рубцовыми стриктурами на уровне сегментарных протоков. В этом случае попытка хирургической декомпрессии терминального отдела ГПП, естественно, не приведет к уменьшению или купированию болевого абдоминального синдрома.

Таким образом, оперативное лечение с целью уменьшения или купирования болевого абдоминального синдрома требует тщательнейшего обследования в предоперационном периоде для оценки состояния протоковой системы ПЖ и степени функциональных нарушений (эндо- и экзокринная недостаточность ПЖ), а также решения вопроса о целесообразности данного лечения. В частности W. D. Foley и соавт. полагают, что только комбинированное применение ЭРХПГ и КТ обеспечивает получение необходимой информации для предоперационной оценки ПЖ, позволяя установить расположение протоков и степень их обструкции, наличие сообщающихся или несообщающихся с ними псевдокист, перипанкреатического фиброза [206J. Аналогичного мнения придерживаются и другие ученые, отдавая предпочтение комбинации КТ, МРТ и ЭРХПГ [211].

В целом, по данным ряда исследований, эффективность различных методик хирургического лечения у больных болевыми формами ХП превышает 70 % за пятилетний период наблюдения [1, 138, 153, 163, 164, 198, 202, 218, 229, 237, 246, 323, 331, 365, 389, 393], однако до сих пор не решен вопрос, какая из методик более эффективна и безопасна [201, 268, 366].

6.4.2. Хирургическое лечение болевых форм хронического панкреатита

6.4.2.1. Дренирующие операции. Резекция поджелудочной железы

Первая дренирующая операция была предложена M. J. Du Val в 1954 г., она заключалась в каудальной панкреатоеюностомии, однако в настоящее время эта методика имеет только исторический интерес [201]. Классической стала методика, предложенная несколькими годами позже P. F. Partington и R. E. Rochelle [355], но в настоящее время ее применение рекомендуется только в случаях развития селективной панкреатической гипертензии, особенно после перенесенного панкреонекроза с формированием грубых рубцовых изменений ПЖ [201].

Существуют единичные описания использования методики панкреатогастротомии. Так, по данным I. Kovacs и соавт., панкреатогастротомия у больных с панкреатической гипертензией, дилатацией вирсунгова протока и стойким высокоинтенсивным болевым абдоминальным синдромом приводит к купированию или уменьшению боли у 83 % пациентов. Важными моментами является отсутствие в послеоперационном периоде симптомов мальдигестии, достоверных изменений желудочного pH [270].

Остальные дренирующие операции являются комбинацией панкреатоеюностомии Partington—Rochelle с резекцией ПЖ, либо выполняются при кистах ПЖ (цистоеюностомия, панкреатостомия). Считается, что наилучший эффект цистоеюностомии в отношении болевого абдоминального синдрома обеспечивается, если псевдокиста сообщается с крупным протоком ПЖ и наличием панкреатической гипертензии [357].

Дистальная резекция ПЖ с панкреатоеюностомией (модификация

Puestow [369]) эффективна в 70—80 % случаев в отношении купирования или уменьшения болевого абдоминального синдрома у больных ХП [233, 310]. Чаше операция сопровождается спленэктомией, но иногда этого удастся избежать [201]. Модификацию панкреатоеюностомии по Puestow целесообразно применять у пациентов с дилатацией протоковой системы ПЖ и наличием кист и псевдокист, особенно локализующихся в хвосте ПЖ [366]. Считается, что данная модификация оперативного пособия наиболее безопасна и эффективна, поскольку частота ее осложнений не превышает 5 %, интра- и послеоперационная летальность составляет менее 2 % при эффективности в купировании или уменьшении боли в 80—90 % случаев [212, 325, 412, 432]. Существует мнение, что протяженность анастомоза коррелирует с обезболивающим эффектом дренирующей операции [201].

У больных ХП с упорным болевым абдоминальным синдромом без признаков панкреатической гипертензии рассматриваются варианты резецирующих операций. По данным I. N. Marks и соавт., дистальная резекция ПЖ может быть рекомендована в 95 % случаев болевых форм ХП без признаков протоковой гипертензии [310], причем авторами указывается, что эффект от проведенных ими операций наблюдался в 50 % случаев. При выборе резецирующих операций хирург должен оценить степень выраженности эндо- и экзокринной недостаточности ПЖ для попытки сохранения максимально возможного объема панкреатической паренхимы [357, 367].

Субтотальная панкреатэктомия или панкреатодуоденальная резекция (операция Whipple),— чрезвычайно травматичная операция, объем которой помимо резекции ПЖ включает резекцию желудка и дуоденэктомию. Главным недостатком методики является существенное усугубление инкреторной и внешнесекреторной недостаточности ПЖ за счет удаления существенной части паренхимы ПЖ. Изменение анатомии верхнего отдела желудочно-кишечного тракта несомненно будет приводить и к вторичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ за счет нарушения адекватного перемешивания химуса с панкреатическим секретом и желчью и бактериальной контаминации тонкой кишки.

Ввиду большого числа критических отзывов, за последние 25 лет было предложено 2 модификации оригинальной операции Whipple. В 1978 г. L. W. Traverso и W. P. Longmire предложили модификацию с сохранением пилорического отдела желудка и, соответственно, с меньшим числом потенциальных осложнений и перспективно лучшим прогнозом в отношении состояния, близкого к физиологическим процессам пищеварения в верхнем отделе пищеварительно-транспортного конвейера [421]. Десятилетием позже Н. G. Beger и соавт. описали методику, позволяющую сохранить все экстрапанкреатические органы, подлежащие удалению/резекции по классической методике Whipple, включая двенадцатиперстную кишку [155]. Рандомизированное сравнительное исследование показало сопоставимость послеоперационных осложнений обеих модифицированных методик (Traverso и Beger) — 15 и 20 % соответственно при отсутствии в обоих случаях послеоперационной летальности [167]. В течение 6 мес после выполненной операции у пациентов, подвергнутых дуоденумсохраняющей резекции ПЖ (операции Beger) значительно реже наблюдались эпизоды болевого абдоминального синдрома, отмечалась стабилизация нутритивного статуса и углеводного обмена по сравнению с группой пилоросохраняющей резекции ПЖ.

На первый взгляд, мы видим клиническое преимущество модификации

Beger, однако отсутствие продолжительных исследований за прооперированными больными не позволяет в настоящее время оценить отдаленные результаты данного метода оперативного лечения.

Существуют указания, что при подозрении на опухоль головки ПЖ и отсутствии возможности с помощью малоинвазивных методик верифицировать диагноз операцией выбора является модификация Traverso [201]. Применение модификации Beger не рекомендуется из-за возможности распространения опухолевой инфильтрации на сохраняемую при этой методике двенадцатиперстную кишку [258]. С учетом принципов онкологии, операция Traverso сильно не уступает операции Whipple, в то время как послеоперационный прогноз в отношении нормального функционирования верхнего отдела желудочно-кишечного тракта и восстановления нутритивного статуса значительно лучше [187, 273], особенно если наличие опухоли не было подтверждено при срочном и/или плановом гистологическом исследовании операционного материала [311].

В 1987 г С. F. Frey и G. J. Smith предложили новую оперативную методику для лечения болевой формы ХП, включавшую резекцию головки ПЖ в комбинации с продольной панкреатоеюностомией [214]. Предпосылками для разработки этой операции служили неадекватные результаты дренирования головки ПЖ при обычной панкреатоеюностомии. В дальнейшем С. F. Frey и K. Amikura сообщили о собственных результатах выполненной операции у 50 пациентов с ХП. Исследование длилось 7 лет. В 22 % случаев отмечены послеоперационные осложнения, однако летальных случаев не было. Уменьшение или купирование боли достигнуто у 87 % пациентов; в 20 % случаев отмечено развитие послеоперационного сахарного диабета, у 11 % больных отмечено прогрессирование имеющегося до операции сахарного диабета [213]. Недавно опубликованы данные, показавшие эффективность данной модификации оперативного лечения у детей с наследственным ХП и ХП на фоне аномалий развития ПЖ, однако авторами не произведена оценка функциональных нарушений в послеоперационном периоде [377].

Представленные выше два метода дуоденумсохраняющих модификаций панкреатической резекции (операции Beger и Frey) были сравнены в проспективном исследовании J. R. Izbiccki и соавт. [258]. В обеих группах не было отмечено случаев послеоперационной летальности, однако в группе больных, подвергнутых операции Frey, частота послеоперационных осложнений была достоверно ниже, что, по всей видимости, обусловлено меньшим количеством сложных технических моментов и манипуляций по методике Frey. В то же время частота купирования боли, качество жизни и развившиеся экзо- и эндокринные функциональные нарушения в анализируемых группах были сопоставимыми. Единственным недостатком исследования является дефект дизайна, поскольку выбранный авторами 18-месячный период наблюдения за больными после выполненной операции недостаточно велик для адекватной оценки степени функциональных нарушений и других анализируемых показателей.

При сравнении степени эндокринной недостаточности у больных, оперированных по методу Traverso и Frey, оказалось, что в последнем случае отмечалось достоверно меньшее число случаев возникновения сахарного диабета в послеоперационном периоде [257].

Недавно проведены исследования, в которых сравнивалось изменение экзо- и инкреторной функции ПЖ после дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ и панкреатоеюностомии. Авторами было заключено, что экзокринная недостаточность исходно в обеих группах была сопоставимой

и после операции не менялась. Эндокринная недостаточность после резекции головки ПЖ не прогрессировала, в то время как после панкреатостомии отмечена стабилизация диабета и улучшение его течения [301].

6.4.2.2. Денервирующие операции, ваготомия

Неудовлетворенность результатами хирургического лечения ХП с преимущественным поражением паренхимы ПЖ и наличием при этой форме заболевания резко выраженного болевого синдрома побудила хирургов денервировать ПЖ, чтобы избавить пациента от болей. Наиболее распространенными видами таких операций были левосторонняя спланхнэктомия, резекция левого полулунного узла, постганглионарная и маргинальная невротомия [1, 21, 114, 308].

Имеются предложения расширить объем денервации ПЖ за счет полного ее скелетирования в надежде на ее тотальную денервацию [244]. Однако данные операции чрезвычайно травматичны [82], а самое главное — анестезирующий эффект, на который рассчитывали при этом, оказался временным и с течением времени число пациентов с рецидивировавшим болевым синдромом прогрессивно возрастает.

Несмотря на то что в процессе развития хирургической панкреатологии многие из перечисленных операций были оставлены или применение их резко ограничено, сама идея воздействия на ПЖ через вегетативную нервную систему не утратила своего значения [57, 168]. Влияние раздражения блуждающего нерва на стимуляцию секреции ПЖ было доказано еще работами И. П. Павлова в 1902 г. Исследуя внешне- и внутрисекреторную функции ПЖ у больных язвенной болезнью, П. М. Постолов и Н. М. Кузин [100] отметили характерные для ХП изменения этих показателей, более выраженные у пациентов с пенетрацией язвы в ПЖ. При проведении секретин-панкреозиминовой стимуляции отмечены изменения, аналогичные тем, которые наблюдаются при раздражении блуждающих нервов.

Таким образом, у больных болевыми формами ХП без признаков панкреатической гипертензии денервация ПЖ на уровне спланхических нервов и постганглионарных нервов, а также маргинальная невротомия недостаточны для того, чтобы прервать патологическое воздействие на ПЖ, поддерживающее хроническое воспаление. Поэтому утвердилось мнение, что стволовая ваготомия, являясь менее инвазивной операцией, может считаться альтернативой резекционным методикам у больных болевыми формами ХП. Так, по данным С. Ф. Багненко и соавт., стволовая ваготомия эффективна в отношении боли панкреатического генеза у 91,6 % больных [1]. По утверждению авторов, эффект методики базируется на следующих аспектах:

- прямое тормозящее действие на функцию ацинарного аппарата ПЖ;
- снижение выработки соляной кислоты в желудке с уменьшением ацидификации двенадцатиперстной кишки;
- снижение реакции ПЖ на пищевые и сокогонные раздражители.

Однако необходимо отметить, что недостатком дизайна исследования явилось отсутствие долгосрочного наблюдения за этими больными, поскольку известно, что главным недостатком стволовой ваготомии является возникающее нарушение других органов и их анестезия, что может сопровождаться отсутствием болевого синдрома при возможном развитии внутрибрюшной катастрофы [21, 128].

6.4.2.3. Методика панкреатической окклюзии

Высокая заболеваемость и смертность, длительное пребывание в стационаре, высокая стоимость фармакотерапии и небольшая ее эффективность в ряде случаев при болевых формах ХП потенцируют изучение новых оперативных методик, направленных на уменьшение или купирование панкреатогенного болевого синдрома и предотвращение функциональных нарушений без объемных оперативных вмешательств. К их числу можно отнести окклюзионную терапию.

Методика выполняется интраоперационно или посредством эндоскопической канюляции БДС и интрадуктального введения веществ, вызывающих окклюзию протоков ПЖ. Было доказано, что после окклюзионной терапии число эпизодов обострения ХП уменьшается в несколько раз, однако авторами не были исследованы функциональные нарушения ПЖ в послеоперационном периоде [378]. Функциональные изменения были изучены позднее, в середине 80-х годов. Наиболее интересные данные были получены в Венгрии, когда группа исследователей проводила изучение экзо-(секретин-панкреозимин-тест и/или тест Лунда плюс йодолиполовый тест) и эндокринной функции (глюкозотолерантный тест) ПЖ до и после проведенной операции. Эндоскопическая окклюзия была выполнена при помощи этиблока, в то время как интраоперационно использовался этиблок или неопрен. В последнем случае окклюзия протоков ПЖ дополнялась наложением лигатуры в области выходного отдела ГПП, тогда как проведенная папиллотомия обеспечивала хороший дренаж общего желчного протока в послеоперационном периоде. Временная обструкция ГПП не сопровождалась существенным ухудшением общего состояния больных, у большинства из них уменьшилась частота рецидивирования ХП с учетом сохранности экзокринной функции ПЖ [205, 343]. Полученные результаты можно объяснить быстрой реканализацией панкреатических протоков, вызванной высоким секреторным напряжением ПЖ, потенцирующим «выталкивание» клея через ослабленную лигатуру. Кроме того, альтернативным путем дренирования у некоторых больных также мог являться санто-риниев проток ПЖ.

Главным преимуществом эндоскопической окклюзии ГПП является меньшая инвазивность методики в сравнении с интраоперационным введением клеящих веществ, кроме того, в случаях с неудовлетворительными результатами эндоскопической окклюзии ГПП, методика может быть выполнена повторно. В случаях тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ, закономерно сопровождающихся более низким внутрипротоковым давлением, результаты окклюзионной терапии оказываются лучше, поскольку риск развития деструктивного панкреатита, вызванного частичной обструкцией, уменьшается [354].

В то же время высказывается мнение, что трудность выполнения этой процедуры, значительная частота осложнений и непродолжительный срок наблюдения за оперированными пациентами не позволяют пока рекомендовать окклюзию панкреатических протоков в качестве методики выбора в лечении ХП [1].

6.4.3. *Хирургическое лечение желчнокаменной болезни, хронического калькулезного холецистита и холедохолитиаза у больных билиарнозависимыми формами хронического панкреатита*

Рассматривая методы хирургического лечения ХП, нельзя не отметить желчнокаменную болезнь как одну из наиболее частых причин развития панкреатита. Желчнокаменная болезнь вызывает от 30 до 50 % случаев ОП [178, 183, 309, 414], а холедохолитиаз — один из главных этиологических факторов развития хронического билиарнозависимого панкреатита; частота развития ХП на фоне холедохолитиаза колеблется в пределах 25—65,3 % [1, 40, 82]. Существуют указания, что билиарные конкременты диаметром менее 5 мм увеличивают риск развития панкреатита в четыре раза [188]. Поэтому своевременное выполнение холецистэктомии у больных хроническим калькулезным холециститом, особенно с наличием микрохолелитиаза, может считаться профилактической мерой в отношении возможного развития как ОП [141, 248, 322, 386], так и ХП билиарной этиологии [1, 356].

Как мы указывали выше, эндоскопические методики, в частности ЭРХПГ и ЭПСТ, применяются для диагностики и лечения холедохолитиаза, в то время как этиотропным подходом к лечению является только холецистэктомия (лапароскопическая или открытым доступом). Следует отметить, что холедохолитиаз может быть исключен или подтвержден и пролечен интраоперационно при холецистэктомии и холедохолитотомии. Поэтому в последние годы все больше стало укрепляться мнение, что ЭРХПГ, проведенная по поводу холедохолитиаза и атаки панкреатита, не может считаться лечебной процедурой при билиарнозависимом панкреатите, поскольку лечебный эффект имеет, по сути, только патогенетическую направленность. Единственным возможным методом этиотропного лечения билиарнозависимого панкреатита является проведение холецистэктомии с санацией холедоха или без нее [235, 386]. В последние годы золотым стандартом считается лапароскопическая холецистэктомия, особенно у пожилых и высокоактивных в социальном отношении лиц [141, 142, 159].

Несмотря на то что в подавляющем большинстве случаев холедохолитиаза эффективно используется ЭПСТ или эндобилиарная дилатация БДС с низведением конкрементов в двенадцатиперстную кишку, встречаются случаи, когда необходимо оперативное лечение по поводу эндоскопически неудаляемых конкрементов терминального отдела холедоха и БДС, вызывающих повторные атаки панкреатита. Возможно применение трансдуоденальной папиллохоледохопластики, однако метод чрезвычайно травматичен, характеризуется тяжелым течением раннего послеоперационного периода и частыми неудовлетворительными отдаленными результатами. В связи с этим указанная операция в настоящее время чаще используется как вынужденная мера при неудаляемых крупных конкрементах БДС, выявленных интраоперационно [1].

Следует отметить, что иногда на фоне холедохолитиаза возникает необходимость наложения билиодигестивного анастомоза (при ширине холедоха свыше 15 мм). В этом случае предпочтение следует отдавать тем видам соустьев, методиками наложения которых лучше владеет оперирующий хирург [1].

Среди важнейших ключевых рекомендаций, касающихся билиарнозависимого панкреатита, обусловленного желчнокаменной болезнью, указывается, что все пациенты с умеренным ОП на фоне холелитиаза должны быть подвергнуты холецистэктомии (если требуется, с проведением сани-

рования желчных протоков) в пределах 2—4 нед после эпизода ОП [222]. Считается, что данный подход способствует существенному предотвращению рецидива болезни.

Однако зачастую оперативное лечение в указанные сроки не выполняется, что объясняется не только отказом пациентов от предлагаемого оперативного лечения, но и отсутствием четкой преемственности между работой поликлиник и стационаров, в результате чего не соблюдаются указанные временные интервалы либо пациенты вообще не направляются в хирургический стационар. Следует отметить, что аналогичная, но несколько менее выраженная тенденция наблюдается и в странах Западной Европы, в частности в Великобритании, где только 33 % больных подвергаются оперативному лечению желчнокаменной болезни в пределах предложенных 4 нед после атаки панкреатита [415]. В то же время невыполнение рекомендаций в отношении сроков плановой холецистэктомии у больных желчнокаменной болезнью и билиарным панкреатитом приводит к чрезвычайно частой (незапланированной) повторной госпитализации по поводу рецидивирующей атаки панкреатита у 18,4 % больных [386].

Аналогичные данные получены группой североамериканских хирургов, показавших в исследовании «случай—контроль», что увеличение сроков между атакой панкреатита и выполненной в плановом порядке холецистэктомии в среднем с 9,8 до 37,1 дня приводит к раннему рецидиву панкреатита у 24 % больных [406]. Таким образом, авторами было доказано, что при увеличении срока ожидания оперативного лечения риск повторной атаки панкреатита возрастает в 4 раза. Естественно, что повторный эпизод панкреатита еще более отодвигает во времени сроки планового оперативного лечения с сохранением имеющегося риска. Более длительный период после атаки панкреатита был оценен M. G. Patti и C. A. Pellegrini, заключивших, что в течение полугода после обострения ХП на фоне желчнокаменной болезни рецидивы ХП возникают у 60 % больных [356].

Следует отметить, что рецидивы панкреатита, обусловленные несвоевременным оперативным лечением, весьма нежелательны и с экономических позиций, поскольку они существенно увеличивают общую стоимость лечения за счет увеличенного койко-дня и затрат на фармакотерапию.

При стриктурах терминального отдела холедоха, являющегося в большинстве случаев причиной хронического билиарнозависимого панкреатита, эндоскопические методики зачастую невыполнимы ввиду «продленного» характера большинства стриктур, и возникают показания к оперативному лечению. Наиболее часто накладываются билиодигестивные анастомозы. Если исключена опухолевая природа стриктуры терминального отдела холедоха, то выбор вида анастомоза зависит от навыков конкретного хирурга. Чаще всего используются следующие операции [1]:

- холедоходуоденостомия; аргументом в пользу этой операции является техническая простота;
- холедохоеюностомия;
- холецистоеюностомия — рекомендуется только у ослабленных больных как операция выбора;
- терминолатеральная холедохоеюностомия с изолированной по Ру петлей тощей кишки.

С точки зрения качества жизни больных после операции, применяемые билиодигестивные анастомозы примерно равнозначны. Более безопасными являются те виды соустьев, которыми лучше владеет оперирующий хирург [1].

В заключение необходимо отметить, что широкий спектр существующих в настоящее время хирургических пособий порой ставит перед практикующим врачом тяжелую задачу выбора конкретной методики ввиду большой вероятности серьезных осложнений, вплоть до летальных исходов. Безусловно, окончательный выбор принадлежит хирургу, но мы твердо убеждены, что врач-терапевт, а особенно гастроэнтеролог, должен иметь представление о возможностях хирургического лечения и реальных перспективах для каждого конкретного больного, поскольку именно с врачей терапевтического звена начинается путь больного ХП к операционному столу. Большинство представленных выше методик оперативного лечения ХП выполняются только в крупных медицинских центрах, где существует преемственность между гастроэнтерологами, эндоскопистами и хирургами, а решения об объемных вмешательствах на ПЖ принимаются коллегиально посредством консилиумов. Поэтому врач-гастроэнтеролог, «вооруженный» знаниями о хирургии ПЖ, не должен выполнять роль безгласного участника на консилиуме, а обязан отстаивать свою точку зрения в интересах больного. Именно поэтому в разделе хирургического лечения монографии известного панкреатолога Н. Б. Губергриц приведено высказывание А. В. Гуляева: «Хирург — это человек, вооруженный ножом, и как всякое вооруженное лицо он представляет опасность для окружающих, если применяет свое оружие не там, где это требуется, и не так, как это дозволено» (цит. по [21, 22]).

6.5. Поддерживающее лечение хронического панкреатита

Поддерживающее лечение ХП включает комплексную реабилитацию больных после перенесенного ОП, обострения ХП, хирургического лечения по поводу ОП, ХП и их осложнений, амбулаторное и санаторно-курортное лечение, фитотерапию, методы противорецидивного лечения, длящиеся в ряде случаев всю оставшуюся жизнь пациента.

6.5.1. Санаторно-курортное лечение

Больным ХП в период ремиссии при отсутствии панкреатической гиперферментемии можно назначать различные методы санаторно-курортного и физиотерапевтического лечения. Санаторно-курортное лечение, являясь средством активной восстановительной неспецифической терапии, играет большую роль в системе лечебных и реабилитационных мероприятий у больных ХП. Однако до настоящего времени многие врачи чрезмерно осторожны в отношении лечения курортными и физическими факторами больных ХП в фазе неполной ремиссии.

Непосредственными причинами неудовлетворительных результатов лечения на курорте таких больных, главным образом с тяжелым течением заболевания, являются нагрузочный питьевой режим, назначение минеральных ванн и грязей высокой температуры, проведение повторных зондирований. Поэтому необходимо строго индивидуальное проведение лечебных мероприятий на курорте с соблюдением периода адаптации, назначения приема минеральных вод, начиная с небольших доз, исключение тепловых процедур у пациентов с глубокими структурными изменениями ПЖ и выраженными функциональными нарушениями. Основными лечебными средствами на курорте, как правило, должны быть естественные факторы.

Медикаментозные средства в терапии больных ХП на санаторно-курортном этапе играют вспомогательную роль, за исключением случаев, когда назначение является обязательным продолжением лечения, начатого в стационаре или поликлинике [108].

Ведущим лечебным фактором на курорте является внутренний прием минеральной воды. Положительное влияние на ПЖ оказывает питьевое лечение маломинерализованными и средней минерализации водами, содержащими гидрокарбонаты, сульфатный ион, двухвалентную серу, кальций, цинк — славяновская, смирновская, эссентуки № 4. Установлено, что при введении этих вод ферментативная активность ПЖ повышается в течение большего срока, чем в ответ на введение панкреозимина, стимулируется и выработка бикарбонатов [108]. Питьевое лечение минеральными водами действует как тренирующая и «адаптационная терапия» на ПЖ. Минеральные воды способствуют уменьшению застойных явлений в желчных протоках и ПЖ, обеспечивают противовоспалительное действие за счет постоянного оттока секретов, удаления слизи. Имеет значение ошелачивающее действие этих вод и на двенадцатиперстную кишку, а также нормализация моторных нарушений, усиление эвакуации желудочного содержимого.

Минеральные воды применяются внутрь при температуре 38 °С и 45—50 °С (слаботермальные и термальные воды). Прием начинают с осторожностью, с разовой дозы $\frac{1}{4}$ стакана, в постепенно возрастающих количествах до $\frac{1}{2}$ стакана в фазе нестойкой ремиссии и до 1 стакана в фазе стойкой ремиссии. Время приема индивидуализируется в зависимости от состояния желудочной секреции. При упорных проявлениях желудочной диспепсии пациенты дополнительно принимают минеральную воду (150 мл) через 30—35 мин после еды [86, 108].

Широко используется при ХП в стадии ремиссии наружное применение минеральных вод: углекисло-сероводородные, соляно-щелочные, углекисло-радоновые, сульфидные ванны, а также хвойные, йодобромные, жемчужные. Температура воды составляет 36—37 °С, длительность процедуры 10—15 мин, на курс лечения рекомендовано 8—10 ванн в фазе неполной ремиссии через день и 10—12 — в фазе стойкой ремиссии.

Пелоидотерапия показана больным ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, а также с наличием сопутствующих заболеваний органов пищеварения. Грязелечение способствует улучшению кровоснабжения, оказывает противовоспалительное и анальгезирующее действие. Аппликационное грязелечение применяется в виде широкого грязевого пояса на верхнюю половину живота, температура грязи 38—40 °С, длительность процедуры 15 мин, через день. Переносимость грязевых процедур значительно улучшается чередованием с минеральными ваннами. Всего на курс лечения применяется 8—12 процедур грязевых аппликаций и соответствующее количество минеральных ванн. Хорошие результаты наблюдаются от применения гальваногрязи. Более легкая переносимость гальваногрязелечения дает возможность с успехом применять его у пациентов с болевым и выраженным астеническим синдромом, с сопутствующими заболеваниями, наличие которых является противопоказанием для проведения аппликационного грязелечения. Гальваногрязь назначается при плотности тока 0,05—0,08 мА/см², температура грязи 38—40 °С, длительность процедуры 10—20 мин, на курс лечения 10—12 процедур [86].

Имеются сообщения, что у ряда больных ХП в ранние сроки после обострения заболевания (через 1 — 1,5 мес) применение таких тепловых процедур, как грязевые и торфяные аппликации, вызывает стойкое усиление

ощущений, что заставляет в лечении таких пациентов на курорте ограничиваться бальнеотерапией. Напротив, у больных ХП в более поздние сроки после обострения заболевания (через 5—6 мес) доказана целесообразность дополнительного включения в комплексную терапию торфяных аппликаций при температуре не выше 38—40 °С с целью мобилизации компенсаторных возможностей ПЖ.

У больных ХП с сопутствующей патологией билиарного тракта, кишечника в условиях санатория по показаниям назначаются тюбажи, микроклизмы с минеральной водой. Хороший эффект дает сочетание бальнеологического лечения с лечебной физкультурой, применение которой направлено на улучшение кровообращения в брюшной полости и обменных процессов в организме в целом, повышение трофического влияния симпатической нервной системы на желудочно-кишечный тракт и на изменение нервно-психического состояния пациента. Отмечено положительное влияние физических упражнений в лечении сопутствующих запоров и дисфункциональных нарушений билиарного тракта.

Кроме того, больным ХП широко проводится климатолечение: воздушные ванны в фазе стойкой ремиссии — купание в течение 20—30 мин при температуре воды 20 °С [108].

6.5.2. Физиотерапевтическое лечение и лазеротерапия

При неполной ремиссии, характеризующейся наличием болевого абдоминального синдрома, гипермоторной дискинезией кишечника, синдромом мальабсорбции, кроме систематического лечения и диеты, обоснованно назначение ряда физиотерапевтических процедур [72]:

1. Электрофорез контрикала по 5 тыс. единиц.

Диметилсульфоксид 50 % 20,0 электро — на печень катод площадью 300 см², на спине под лопаткой слева и ниже XI—XII ребра по 150 см². Анод — это пространство кожи смазывается 2,0 мл контрикала. По второй методике контрикал в растворе диметилсульфоксида подается с анода на левое подреберье, 2 прокладки (катод) накладываются сзади (по 2,0 мл контрикала на прокладку). Для купирования боли производится электрофорез 2—5 % новокаина (анод спереди, катод сзади на уровне XII ребра) ежедневно или через день.

2. Воздействие ультразвука проводится в импульсном режиме — одна прокладка на левое подреберье по передней линии живота к XII ребру, вторая прокладка — по паравертебральной линии на уровне Th_{vp}–Th_{xp} слева. При опоясывающих болях, особенно в области спины, УЗ-прокладки накладываются в виде пояса на уровне Th_{xi}–Th_{xii}.

3. Магнитотерапия. Рекомендуются раннее применение переменного магнитного поля в период затухающего обострения и в подострый период. Используется синусоидальное поле 2—3-й ступени по 17—25 мТл по 10—12—15 мин. Техника применения — больной лежит на правом боку, один индуктор спереди на левое подреберье, второй сзади по XII ребру. Прямоугольный индуктор «МАГ 30» — по 10 мин на поле поочередно, ежедневно или через день, всего 8—10—12 сеансов. Данные процедуры уменьшают отек и воспаление ПЖ.

4. Лазеротерапия. Проводится внутривенное воздействие, а также — чрескожно на проекцию боли в левом подреберье, используется многофокусное излучение.

5. Парафино-озокеритовые аппликации 50 °С. На область эпигастрия,

длительность процедуры 10—15 мин, через день. На курс лечения 8—10 процедур.

6. Соллюкс, интрабуж, световую ванну на область эпигастрия на 10—15 мин, 1—2 раза в день, ежедневно.

7. Сульфидные ванны (концентрация 0,05 г/л, 36 °С) по 10—15 мин, через день, всего 8—12 ванн.

8. Лечебная гимнастика по специальному комплексу ежедневно.

В последние годы для коррекции патологических процессов в ПЖ успешно используется метод сочетанного применения аналога лейэнкефалина — даларгина и внутривенного лазерного облучения крови, в основу которого положено улучшение нервной и гуморальной регуляции ПЖ на фоне применения даларгина, а также противовоспалительный, дезинтоксикационный и иммуностимулирующий эффект лазерного облучения крови. Действие даларгина основано на подавлении синтеза и активности протеолитических ферментов ПЖ, снижении ее кининогеназной и липолитической активности, улучшении микроциркуляции и, соответственно, ограничении некроза, стимуляции процессов клеточного деления и синтеза ДНК. По результатам исследования В. Ф. Булычева и Я. М. Вахрушева [10] применение даларгина в сочетании с внутривенным лазерным облучением крови имело высокий терапевтический эффект при ХП алкогольной этиологии, выражающийся в устранении болевого статуса и диспепсии. Курсовая терапия с применением внутривенного введения 0,002 г даларгина в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида и внутривенное лазерное облучение крови с помощью аппарата ЛГ-75 с длиной волны 632,8 нм, мощностью 2—4 мВт (продолжительность сеанса 20—30 мин) в течение 7—10 дней улучшила нейрогормональную регуляцию ПЖ, что подтвердилось снижением уровня гастрина и кортизола в периферической крови, тенденция к повышению которых была отмечена у больных ХП алкогольной этиологии до лечения. Отмечено нормализующее влияние проведенной терапии как на экзокринную, так и на эндокринную функцию ПЖ: уменьшилась концентрация в крови липазы и трипсина, который способствует образованию активного гастрина из его предшественников, повысился уровень С-пептида. Применение в составе комплексной терапии даларгина и внутривенного лазерного облучения крови способствовало более быстрому купированию болей и ликвидации симптомов диспепсии [10].

6.5.3. Диспансерное наблюдение больных хроническим панкреатитом и основные профилактические подходы

Важным звеном в системе этапного лечения является диспансеризация больных ХП, способствующая значительному повышению эффективности лечения. Целесообразность диспансеризации больных ХП обусловлена частыми рецидивами заболевания, нередко с прогрессирующим течением и инвалидизацией. Известно, что купирование атаки панкреатита (ОП или обострения ХП) обычно не означает полного выздоровления. Как правило, имеют место выраженные в той или иной мере структурные изменения ПЖ, а значит и нарушения ее функций. У больных ХП в стадии ремиссии обычно определяются различной степени выраженности нарушения билиосинтетической и билиоэксcretорной функций печени, гастродуоденальной моторики и т. д.

Диспансерное наблюдение за больными ХП осуществляется в поликлинике у терапевта и гастроэнтеролога с четким соблюдением преемственно-

сти между указанными специалистами, а при необходимости и с хирургом. Диспансеризации у терапевта (гастроэнтеролога) подлежат также реконвалесценты после перенесенного ОП (при полном клиническом благополучии в течение года). Больные после операции на ПЖ наблюдаются так же, как и больные ХП.

Методика наблюдения по программе реабилитации заключается в активном вызове больных 2—4 раза в год в зависимости от тяжести заболевания, в оценке общего состояния больного, жалоб и физикальных данных, в проведении контрольных обследований и курсов противорецидивного лечения, диетотерапии, фитотерапии. В поликлинике в динамике должны исследоваться ферменты ПЖ в сыворотке крови, концентрация сахара и инсулина, определяться степень стеатореи и креатореи по данным копрограммы, проводиться УЗИ ПЖ и желчевыводящей системы [86].

Больные с легким течением ХП наблюдаются участковым терапевтом. Контрольное обследование проводится 2 раза в год. Противорецидивное лечение включает:

- диетическое питание (в рамках стола № 5 п);
- полиферментные препараты (креон) курсами по 4—6 нед;
- по показаниям спазмолитики (дюспаталин) или прокинетики (мотилиум), 2—3 нед;
- по показаниям желчегонные препараты, 2—3 нед.

Больные ХП средней тяжести и с тяжелым течением находятся на активном наблюдении у гастроэнтеролога. Контрольное обследование проводится 3—4 раза в год. Противорецидивное лечение назначается каждые 2—3 мес, при необходимости на 6 мес и более. При наличии у пациента белково-энергетической недостаточности назначают анаболические гормоны с поливитаминоминеральными комплексами. При наличии упорной полифекалии с признаками стеатореи показано увеличение дозы полиферментных препаратов (до 150 000 ЕД FJP из расчета активности панкреатической липазы) и дополнительное применение смесей для энтерального питания (в качестве добавки к пище) [79]. При неэффективности увеличения дозы ферментов целесообразно добавлять к схеме лечения блокаторы желудочной секреции, препаратом выбора является рабепразол (париет).

Для улучшения кровотока в ПЖ показан курсовой прием пентоксифиллина. В случае развившейся инкреторной недостаточности больной должен активно наблюдаться эндокринологом с регулярным контролем гликемии и назначением соответствующей диеты и гипогликемических средств (по показаниям). При расстройствах сна назначают транквилизаторы (диазепам, фенотепам), гипнотики (золпидем, зопиклон).

При компенсации хронического процесса, благоприятной динамике и отсутствии обострений в течение 5 лет больные ХП могут быть сняты с диспансерного наблюдения. Это, как правило, относится к пациентам с так называемыми, вторичными ХП, если устранена их причина (холелитиаз, стеноз большого дуоденального сосочка и др.). Больные ХП с экскреторной и инкреторной недостаточностью, перенесшие оперативное вмешательство на ПЖ, подлежат пожизненной (бессрочной) диспансеризации [86].

Успешно применяется методика этапного лечения пациентов по системе стационар—санаторий—поликлиника, дающая выраженный терапевтический эффект. Длительное наблюдение за больными, получившими этапное восстановительное лечение, показало в последующем уменьшение количества дней временной нетрудоспособности и числа обострений за год, а также снижение средней продолжительности одного случая обострения

ХП [108]. Улучшению результатов лечения способствуют повторные курсы санаторно-курортного лечения 2—3 года подряд.

В профилактике обострений ХП большое значение имеют исключение напитков, содержащих алкоголь, и своевременная санация желчевыводящих путей с устранением дисфункциональных расстройств билиарного тракта, раннее выявление калькулезного холецистита и своевременное оперативное лечение. У пациентов с доброкачественным стенозом большого дуоденального сосочка или терминального отдела общего желчного протока и устья протока ПЖ проводится эндоскопическая папиллосфинктеротомия.

В периоде ремиссии перед врачом поликлиники встают те же фармако-терапевтические задачи, о которых мы говорили ранее,— заместительная ферментная терапия при экзокринной недостаточности и купирование боли у пациентов с постоянно выраженным болевым абдоминальным синдромом. Однако имеет место и ряд других, профилактических моментов, нередко выпадающих из поля зрения практикующих врачей, на которых мы остановимся ниже.

После перенесенного ОП, в ремиссию ХП показаны препараты, сочетающие мягкие гепатопротективные и желчегонные свойства (гепабене, гепатофальк в стандартных дозах, курсом от 3 до 6 нед). Это обусловлено необходимостью лечения хронического холецистита как одной из частых причин ХП, а также стимуляции функциональной активности ПЖ. Кроме того, желчегонные средства в ряде случаев обеспечивают коррекцию вторичной ферментной недостаточности pancreas (орган продуцирует достаточное количество ферментов, но они недостаточно активируются в двенадцатиперстной кишке — при гипомоторной дискинезии желчного пузыря и др.). Так, изменение структуры желчной мицеллы или недостаток желчи в двенадцатиперстной кишке нарушают процесс эмульгирования жиров. В этих условиях снижается действие панкреатической липазы, даже если она синтезируется в достаточном количестве [21].

После купирования атаки ХП иногда требуется провести деконтаминацию тонкой кишки, т. е. устранить дисбиотические нарушения, развивающиеся вследствие транслокации бактерий из толстой в тонкую кишку на высоте атаки панкреатита, воздействия антибиотиков и химиотерапевтических средств (5—фторурацила), применявшихся для лечения основного заболевания. Деконтаминацию можно проводить еще в стационарных условиях по мере ликвидации отечно-интерстициальных изменений ПЖ, однако чаще всего этого не происходит, особенно в хирургических клиниках. Поэтому на врачей поликлиник часто ложится дополнительная задача проведения такой терапии. Для такого лечения необходима адекватная полиферментная заместительная терапия, являющаяся его основой — у пациентов с диареей и стеатореей применяются хилак-форте в комбинации с пробиотиками (бифиформ, линекс, пробифор, бифидумбактерин форте и др.). При диспепсии, протекающей преимущественно с запорами, показана лактулоза (дюфалак). Применение дюфалака особенно актуально, поскольку получены данные о его способности корректировать холатохолестеринновый индекс, т. е. уменьшать литогенность желчи [25]. Поэтому использование дюфалака особенно важно в терапии больных билиарнозависимым панкреатитом. Повышает эффективность пробиотической терапии включение в рацион этих пациентов пищевых волокон, молочно-кислых смесей. Назначение антибиотиков и кишечных антисептиков для лечения указанных расстройств, как правило, не приветствуется [22].

Важным подходом противорецидивного лечения является коррекция

нарушений липидного обмена в периоде ремиссии заболевания, поскольку гиперлипидемия может являться одним из факторов, предрасполагающих к очередному рецидиву ХП. С этой целью назначают эссенциале Н, липоевую кислоту, метионин и т. д. [22]. Рекомендуют в качестве добавки к пище масло зародышей пшеницы (Россия), обладающее выраженным антиоксидантным действием. За счет действия компонентов масла (токоферолы, каротиноиды и полиненасыщенные жирные кислоты) повышается уровень антиатерогенных фракций липидов в сыворотке крови, что необходимо как для лечения дислипидемий, так и для профилактики атеросклероза в целом. Нельзя забывать, что чрезвычайно важны и собственно антиоксидантные свойства масла зародышей пшеницы для стимуляции восстановления клеточных мембран и сохранения равновесия между перекисным окислением липидов и антиоксидантной защитой. Можно также рекомендовать включать в комплекс восстановительного лечения витаминные препараты, содержащие селен (олигогал-Se, триовит KRKA и др.), а также токоферола ацетат, аскорбиновую кислоту, метионин, унитиол в общепринятых дозах. Особенно важно дополнительно включать жирорастворимые витамины больным ХГТ с выраженной стеатореей.

На всех этапах медицинской реабилитации к работе с больными ХП должны привлекаться психотерапевт и медицинский психолог. Особое внимание этих специалистов обращается на больных ХП с постоянным болевым абдоминальным синдромом. Интенсивность и постоянство болевого синдрома при этой форме ХП может постепенно приводить к значительным изменениям личности пациента. Основные цели психотерапии у больных ХП направлены на устранение неврозоподобных, невротических, психоподобных компонентов в клинической картине болезни, главным образом средней степени тяжести и тяжелого течения, на стабилизацию и оптимизацию адекватных реакций на болезнь, на приспособление пациента к условиям внешней среды с учетом изменившегося в результате болезни состояния [108].

6.5.4. Фитотерапия

Лекарственные растения, играющие вспомогательную роль в лечении ХП, применяются только в период ремиссии. В качестве фитолечения возможно назначение не только готовых фитопрепаратов, но и отваров, настоев лекарственных трав, ванн с настоями [12]. Лекарственные растения не могут быть использованы в качестве заместительной терапии или в качестве антиферментных средств. В то же время показано их применение как спазмолитиков, желчегонных, ветрогонных, уменьшающих явление диспепсии, повышающих аппетит и общую сопротивляемость организма. В определенной мере ХП лечат теми же растениями, что и заболевания желчного пузыря и печени. К ним относятся барбарис, береза, бессмертник, валериана, горец перечный, горец птичий, девясил, душица, зверобой, земляника лесная, золототысячник, календула, кориандр, крапива, лапчатка прямостоячая (калган), лопух, мята перечная, одуванчик, пастернак, подорожник, полынь горькая и обыкновенная, пустырник, репешок, ромашка аптечная, сушеница болотная, тмин, тысячелистник, укроп, фенхель, хвощ полевой, створки стручков фасоли, чистотел, шиповник, щавель конский, яснотка.

Рекомендуется применять фитосборы следующего состава [12]:

1. Цветки бессмертника, корневище девясила, трава золототысячника,

трава полыни горькой, трава тысячелистника, плоды укропа, трава чистотела, трава хвоща полевого, корень пастернака, трава сушеницы болотной, корень лопуха — поровну. 12 г измельченного в порошок сбора залить 300 мл холодной воды, настаивать 4 ч, довести до кипения и кипятить 5 мин, настаивать в тепле 2 ч, процедить. Принимать в теплом виде по $\frac{1}{2}$ стакана 4 раза в день после еды и У₂—1 стакан на ночь.

2. Листья березы, трава горца птичьего, трава зверобоя, цветки календулы, трава крапивы, листья мяты перечной, плоды фенхеля, плоды шиповника, трава пустырника, семена щавеля конского, трава горца перечного — поровну. 15 г измельченного в порошок сбора залить 0,5 л кипятка, кипятить 3 мин в закрытой посуде, настаивать в тепле (термосе) 4 ч, процедить. Принимать по 1 стакану 4 раза в день после еды.

В заключение хотелось бы отметить, что роль врачей поликлиник на самом деле не менее важна, чем врачей стационаров, спасающих жизни больных при атаке панкреатита. Адекватное диспансерное наблюдение и противорецидивные мероприятия играют чрезвычайно важную роль в повышении качества жизни пациентов, снижении дней нетрудоспособности, предотвращении инвалидизации, что имеет огромное значение не только для конкретного больного, но и для всего государства в целом. Именно на этом мы и остановимся в следующем разделе.

6.6. Трудовая экспертиза больных хроническим панкреатитом

Данный раздел приводится нами с учетом того, что панкреатит чаще встречается у лиц активного трудоспособного возраста, а течение ХП нередко сопровождается серьезными осложнениями, ухудшающими клинический прогноз.

6.6.1. Временная нетрудоспособность

Обострение ХП обуславливает временное освобождение больных от работы на различные сроки, которые зависят от выраженности клинической симптоматики, тяжести течения заболевания, изменений других органов и систем, своевременного проведения лечебных и организационных мероприятий, возрастных особенностей, а также видов и условий труда пациента.

При легком течении, когда болевой и диспепсический синдромы выражены умеренно, определяются небольшой лейкоцитоз, кратковременная гиперферментемия и гиперферментурия, при своевременной госпитализации в хирургическое отделение и комплексной консервативной терапии трудоспособность восстанавливается довольно быстро. Временная утрата ее составляет не более 9—10 дней.

Отечно-геморрагические изменения ПЖ определяют бурное начало заболевания и более выраженную клиническую картину. Интенсивные боли, локализующиеся в верхней половине живота, принимают опоясывающий характер и могут иррадиировать в грудную клетку, имитируя приступ стенокардии, сопровождаются тошнотой, рвотой, метеоризмом, в ряде случаев наблюдается желтуха. Выражены токсемия, лейкоцитоз, изменения деятельности сердечно-сосудистой системы. В моче отмечаются протеинурия, цилиндрурия. При небольшом кровоизлиянии в ПЖ и массивной консервативной терапии в условиях хирургического отделения патологические изменения претерпевают обратное развитие. Однако торпидное течение за-

болевания и восстановление нарушенных функций организма определяют большую продолжительность временной нетрудоспособности (не менее 25—30 дней).

Тяжелая картина заболевания усугубляется присоединением различных осложнений (перитонит, абсцедирование ПЖ, образование свищей, кист и пр.), которые в связи с неэффективностью консервативной коррекции являются показанием к неотложному оперативному вмешательству. В случае благоприятного исхода при таком течении заболевания процесс реконвалесценции продолжается длительное время, в связи с чем временная нетрудоспособность составляет 1,5—2 мес.

Критериями выписки больных, перенесших обострение ХП, на работу является нормализация температуры тела, показателей активности ферментов и числа лейкоцитов в периферической крови, резкое уменьшение или исчезновение болевого синдрома, интоксикации и астенизации, а также отсутствие производственных факторов, отрицательно влияющих на состояние здоровья.

Как мы отмечали ранее, ХП может протекать с частыми рецидивами, проявляющимися порой различными симптомами, имитирующими поражение других органов и систем. Известно, что ни при одном заболевании гастроэнтерологического профиля не допускается такое количество экспертных ошибок, как при ХП. Часто больным выдают больничные листы на 3—7 дней с такими диагнозами, как пищевая токсикоинфекция, обострение хронического гастрита, холецистита, колита, пояснично-крестцового радикулита, невралгии и других заболеваний.

Таким образом, решение о состоянии трудоспособности пациентов и эффективности трудового устройства зависит от правильно построенного диагноза. Для верной оценки трудоспособности больных и определения показаний к рациональному трудоустройству необходимо обязательно учитывать поражение других органов и систем, на фоне которых протекает ХП, частоту, тяжесть, длительность обострения, выраженность болевого синдрома в период обострения и ремиссии, функциональное состояние ПЖ, степень нарушения питания, характер работы и условия труда. Немаловажное значение имеют также личностные особенности больного, его эмоционально-волевая установка на продолжение трудовой деятельности, сопутствующие заболевания [22].

6.6.2. *Определение трудоспособности*

Определение трудоспособности зависит в основном от тяжести течения заболевания. Так, при легком течении наблюдаются редкие обострения (1—2 раза в год), связанные, как правило, с погрешностями в диете, перееданием, употреблением алкогольных напитков. Обострения протекают с усилением болевого абдоминального синдрома, диспепсическими явлениями, повышением кожной чувствительности в области 8—10-го грудных сегментов слева, наличием положительного левостороннего френikus-симптома, иногда симптомов Гротта, Воскресенского. В ряде случаев ПЖ может пальпироваться в виде плотного болезненного тяжа. Повышается активность панкреатических ферментов крови, увеличивается содержание диастазы в моче. В период обострения ХП больных госпитализируют. При этом проведение своевременной консервативной терапии способствует восстановлению трудоспособности пациентов в сравнительно короткие сроки. Их освобождают от работы не менее чем на 2—3 нед.

Для легкого течения характерно, что вне периода обострения пациенты чувствуют себя практически здоровыми или вполне удовлетворительно, болевой синдром и диспепсические явления выражены умеренно либо отсутствуют, нарушений в питании нет, отсутствуют изменения при лабораторных методах исследования. У большинства больных сохраняется профессиональная трудоспособность. Тем не менее этой категории пациентов противопоказаны трудовые процессы, которые требуют тяжелого физического напряжения и связаны с сотрясением, длительным вынужденным положением тела. Кроме того, противопоказан контакт с промышленными вредностями (производные бензола, металлы и их соединения). В тех случаях, когда изменения условий или видов труда осуществляется без снижения квалификации, указанные ограничения по работе предоставляются в медико-социальную экспертную комиссию.

Лишь в отдельных случаях, когда рациональное трудовое устройство больных ХП сопровождается значительным снижением профессиональной трудоспособности, устанавливается III группа инвалидности [22].

При ХП средней тяжести обострения возникают до 3—5 раз в год. При этом выражены местные и общие клинические признаки обострения, нарушения внешнесекреторной функции ПЖ, углеводного и белкового обмена. Продолжительность временной нетрудоспособности в таком случае составляет не менее 30—40 дней. Это обусловлено медленным обратным развитием патологического процесса и замедленной компенсацией функциональной недостаточности ПЖ, что связано не только с тяжестью морфологических изменений ее ткани, но и с функциональными расстройствами других органов пищеварения (например, реактивный гепатит).

В период ремиссии у данной категории, несмотря на длительное стационарное лечение, чаще сохраняется стойкий болевой синдром, внешнесекреторная, а в ряде случаев и инкреторная недостаточность ПЖ. Отмечается похудание на фоне мальдигестии и мальабсорбции (закономерно сопровождающихся диарейным синдромом, стеатореей), нарушений углеводного обмена, вторичных нарушений аппетита и резко редуцированного по калоражу, макро- и микронутриентам рациона питания. Нередко существенную роль в развитии синдрома трофологической недостаточности играют и пограничные расстройства психики таких пациентов, длительно страдающих ХП.

Эти функциональные нарушения у ряда больных являются основанием для перевода на более легкие работы, что значительно изменяет условия труда. Если это связано со снижением квалификации или сокращением объема работы, то им устанавливается III группа инвалидности.

Третья группа инвалидности может быть установлена некоторым больным с предоставлением им облегченных условий труда по своей профессии (в виде сокращенного рабочего дня или дополнительного выходного дня в неделю), а также в связи с сужением круга доступных работ из-за выраженности функциональных нарушений организма (это касается лиц пожилого возраста).

При тяжелой форме ХП, для которой характерно прогрессирующее течение, частые (6—7 раз в год и более), длительные и резко выраженные обострения, нарушения внешнесекреторной функции ПЖ и тяжелая инкреторная недостаточность, развитие механической желтухи, наличие упорных поносов с резким нарушением питания, сроки временной нетрудоспособности могут составлять 2,5—3 мес и более.

В период относительной ремиссии внешнесекреторная и инкреторная недостаточность ПЖ, болевой синдром и другие функциональные наруше-

ния остаются резко выраженными, поэтому любая профессиональная деятельность становится недоступной для пациентов (или противопоказанной). Им устанавливается II, а иногда I группа инвалидности (при необходимости постоянного постороннего ухода).

Если причиной развития острого или обострения ХП и сопутствующих заболеваний пищеварительного тракта явилось непосредственное употребление алкогольных напитков, выдается не больничный лист, а справка. Справка выдается до полного восстановления трудоспособности больных или до направления их на медико-санитарную экспертную комиссию.

Ошибки при экспертизе временной нетрудоспособности бывают связаны с отсутствием четкой преемственности в деятельности врачей стационаров, поликлиник и санаториев, что без достаточных оснований ведет к удлинению продолжительности временной нетрудоспособности [22].

Экспертиза трудоспособности пациентов, перенесших операции на ПЖ, более сложна. В каждом случае следует учитывать результаты оперативного лечения — достигнуты ли уменьшение болевого синдрома, улучшение оттока панкреатического секрета, восстановление функции ПЖ, удалось ли добиться закрытия свища, ликвидировать псевдокисту и т. д. Важно также учитывать наличие или отсутствие ранних и поздних осложнений оперативных вмешательств, так как эти осложнения являются основанием для пребывания в стационаре или амбулаторного лечения [107]. Больные, перенесшие резекцию ПЖ, как правило, являются инвалидами II или I группы в связи с тяжелыми нарушениями пищеварения и углеводного обмена.

6.7. Прогноз

При ХП, в отличие от ОП, отсутствуют какие-либо общепринятые прогностические критерии. Прогноз для жизни пациента при ХП определяется возможным развитием осложнений, требующих хирургического вмешательства с высокой интра- и послеоперационной летальностью. Считается, что десятилетняя выживаемость больных алкогольным ХП составляет 80 % при условии прекращения приема алкоголя, и снижается более чем в 2 раза, если пациент продолжает употреблять алкоголь. Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью внешнесекреторной и инкреторной недостаточности ПЖ в исходе заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко С. Ф., Курыгин А. А., Рухляда Н. В., Смирнов А. Д. Хронический панкреатит: Руководство для врачей.—СПб.: Питер, 2000.—416 с.
2. Бахман А. Л. Искусственное питание: Пер. с англ. М.—СПб.: Изд-во БИНОМ — Невский диалект, 2001.— 192 с.
3. Баярмаа Н., Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Новые возможности ферментной терапии хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2000.— № 2.— С.54-57.
4. Белоусова Е. А., Златкина А. Р., Морозова Н. А., Тишкина Н. Н. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // Фарматека.— 2003.—№ 7.—С.39-44.
5. Белоусова Е. А., Златкина А. Р., Никулина И. В. и др. Квамател в лечении острого и хронического панкреатита // Клини. мед.— 2000.— № 9.— С. 1—4.
6. Белоусова Е. А., Златкина А. Р., Никулина И. В. и др. Ингибиторы желудочной секреции в лечении острого и хронического панкреатита // Мат. научно-практ. конф.

- «Кислотозависимые заболевания желудочно-кишечного тракта: от этиологии к диагностике и лечению», — М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2001. — С.56—61.
7. Богданов И. В., Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Добренко В. А. Новые подходы к нозологически ориентированной терапии питанием больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита // Клин, питание. — 2003, — № 1. — С.8—11.
 8. Буеверов А. О. Медиаторы воспаления и поражение поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 4. — С.15—18.
 9. Буклис Э. Р. Трофологическая недостаточность при болезнях органов пищеварения // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 2. — с.10—15.
 10. Булычев В. Ф., Вахрушев Я. М. Лечение больных хроническим панкреатитом алкогольной этиологии даларгином и лазерным облучением крови // Клин, мед. — 2000, — № 12. — С.43—46.
 11. Васильев Ю. В. Коллоидный субцитрат висмута в эрадикационной терапии язвенной болезни, ассоциированной с *H. Pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 3 (Прил. № 19). — С.27.
 12. Виноградова Т. А., Гажев Б. И., Виноградов В. М., Мартынов В. К. Полная энциклопедия практической фитотерапии. — М.: ОЛМА-ПРЕСС, 1998.
 13. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. — М.: Инфомедия Паблишерз, 2003. — С. 171—236.
 14. Геллер Л. И. Фармакотерапия обострений хронического панкреатита // Клин, мед. — 1994. — № 2. — С.48—51.
 15. Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З., Гельфанд Е. Р. Селективная деконтаминация желудочно-кишечного тракта, — В кн.: Антибактериальная терапия абдоминальной хирургической инфекции. Под. ред. В. С. Савельева и Б. Р. Гельфанда. — Изд. 3-е, доп. — М.: ООО «Т-Визит», 2003. — СП 1-130.
 16. Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З., Гройзик К. Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива // Вестн. интенс. тер. — 1998, — № 3 (Реаниматология). — С. 19—24.
 17. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдромах нарушенного пищеварения и всасывания // Леч. врач. — 2001. — № 5—6. — С. 48—52.
 18. Григорьев П. Я., Яковенко Э. П. Рекомендации по диспансеризации больных с заболеваниями органов пищеварения в амбулаторно-поликлинических учреждениях (подразделениях) Российской Федерации у врача-терапевта или врача-гастроэнтеролога // Практ. врач. — 2001. — № 1, — С.2—14.
 19. Гриневич В. Б., Богданов И. В., Саблин О. А. Клинические и фармакоэкономические аспекты полиферментной заместительной терапии // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2004. — № 2. — С. 16—23.
 20. Гриневич В. Б., Успенский Ю. П., Ласый В. П., Пахомова И. Г. Клиническое обоснование и эффективность нексиума в комплексной терапии хронического панкреатита // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга, — 2002, — № 1, — С.20—22.
 21. Губергриц Н. Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. — М.: Медпрактика-М. — 2003. — 100 с.
 22. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь». — 2000, — 416 с.
 23. Гурвич М. М. Беседы о лечебном питании (Для практического врача) // Клин, питание — 2003. — № 1. — С.30—32.
 24. Давыдов А. А., Крапивин Б. В., Орлов Д. А. Дюспаталин (мебеверин) в лечении острых заболеваний гепатопанкреатодуоденальной зоны, протекающих с болевым синдромом // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2003. — № 5, — С. 30—33.
 25. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения. — Киев: Б.и., 2000. — 321 с.
 26. ДиМагно Е. П. Определение степени тяжести и лечение острого панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. — 1998. — № 5. — С.88—90.
 27. Дичева Д. Т. Индивидуализация комплексной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки в зависимости от фазы, стадии заболевания и выраженности психоvegetативных нарушений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999.
 28. Заривчацкий М. Ф., Блинов С. А. Острый панкреатит. — Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2002. — 103 с.
 29. Зикеева В. К. Лечебное питание при остром и хроническом панкреатите. В кн. Справочник по диетологии / Под. ред. В. А. Тутульяна, М. А. Самсонова. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2002. — С. 209—217.
 30. Зинчук Л. И., Ветлугаева И. Т., Бедин В. В. и др. Антисекреторная терапия при ост-

- ром и хроническом панкреатите // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2003.— № 6.— С. 24–27.
31. Златкина А. Р. Фармакотерапия хронических болезней органов пищеварения.— М.: Медицина, 1998.— 286 с.
 32. Иванов Ю. В. Лечение пациентов, перенесших панкреонекроз, в реабилитационном периоде // Мед. помощь.— 1999.— № 5.— С. 18–20.
 33. Иванов Ю. В., Чудных С. М., Мозгалин А. Г. Эффективность мексидола при остром панкреатите // Клин, мед.— 2002.— № 9.— С. 44–46.
 34. Иванов Ю. В., Яснецов В. В. Некоторые аспекты фармакотерапии острого панкреатита // Вестн. нов. мед. технол.— 1998.— № 2.— С. 135–137.
 35. Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., Баранская Е. К. и др. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / Под общ. ред. В. Т. Ивашкина.— М.: Литтерра, 2003.— 1046 с.
 36. Ивашкин В. Т., Минасян Г. А. Лечение хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 1996.— № 4.— С. 10–17.
 37. Ивашкин В. Т., Охлобыстин А. В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2001.— № 5.— С. 15–19.
 38. Ивашкин В. Т., Трухманов А. С., Ивашкина Н. Ю. Эффективность нового ингибитора протонной помпы париета при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол.— 2000.— № 5.— С. 47–49.
 39. Ильченко А. А., Быстровская Е. В. Опыт применения дюспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию // Эксп. клин, гастроэнтерол.— 2002.— № 4.— С. 21–22.
 40. Ильченко А. А., Вихрова Т. В. Проблема билиарного сладжа // Клин. мед.— 2003.— № 8.— С. 17–22.
 41. Ильченко А. А., Селезнева Э. Я. Дюспаталин (мебеверин) в купировании болей при желчнокаменной болезни // Эксп. клин, гастроэнтерол.— 2002.— № 3.— С. 6–8.
 42. Исаков В. А., Щербаков П. Л. Предложения по использованию рекомендаций второго Маастрихтского соглашения по эрадикации *Helicobacter pylori* // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2002.— № 4.— С. 31–34.
 43. Исаков В. А. Коллоидный субцитрат висмута: его свойства как основа применения в гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 3 (Прил. № 19) — С. 30–35.
 44. Исаков В. А., Домарадский И. В. Хеликобактериоз.— М.: ИД Медпрактика, 2003.— 412 с.
 45. Исмаилов С. Р. Влияние фенкарولا на активность пищеварительных ферментов поджелудочной железы при пищевой анафилаксии // Эксп. клин, фармакол.— 2001.— № 3.— С. 48–49.
 46. Казюлин А. И., Кучерявый Ю. А., Никушкина И. Н. и др. Оценка эффективности омепразола в комплексной терапии хронического панкреатита по данным суточного рН-мониторирования // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2003.— № 5, Приложение № 21 (Материалы IX Российской Гастроэнтерологической недели 20–23 октября 2003 г.).— С. 75.
 47. Казюлин А. И., Кучерявый Ю. А., Сорокин В. В. Современный взгляд на проблему рационального питания при хроническом панкреатите // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины.— 2003.— Т. 11 — С. 330–341.
 48. Калинин А. В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол.— 2001.— № 3.— С. 21–25.
 49. Калягин А. Н. Современный взгляд на применение кваматела при панкреатитах // Consilium medicum — 2004.— Прил. № I. (Гастроэнтерология).— С. 17–19.
 50. Кокуева О. В. Лечение хронического панкреатита // Клин, мед.— № 8.— С. 41–46.
 51. Конорев М. Р. Выбор оптимального анатцидного препарата в клинической практике // Consilium medicum — 2003.— Прил. № 3 (Гастроэнтерология).— С. 3–6.
 52. Коротько Г. Ф. Секрция поджелудочной железы.— М.: Триада-Х, 2002.— 224 с.
 53. Костюченко А. Л., Костин Э. Д., Курыгин А. А. Энтеральное искусственное питание в интенсивной медицине.— СПб.: Специальная литература, 1996.— 330 с.
 54. Костюченко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология: Справочник для врачей.— Изд. 2-е, испр. и доп.— СПб.: Деан, 2000.— 480 с.
 55. Кочетков А. М. Нужна ли диета гастроэнтерологическим больным? // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2001.— № 4 (Прил. 14.).— С. 136–142.

56. Кузин М. И., Данилов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — 368 с.
57. Курьин А. А., Румянцев В. В. Ваготомия в хирургической гастроэнтерологии. — СПб.: Гиппократ, 1992. — 304 с.
58. Кучерявый Ю. А. Значение цитокиновой сети в развитии типовых патологических процессов и нарушения обмена цитокинов при заболеваниях поджелудочной железы // Актуальные вопросы клинической транспортной медицины. — 2003. — Т. 11 — С. 398-414.
59. Кучерявый Ю. А., Маев И. В., Казюлин А. Н. и др. Оценка эффективности дюспаталина в комплексной терапии больных хроническим панкреатитом с тяжелой экзокринной недостаточностью в амбулаторных условиях // Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство» 7—11 апреля 2003 года. — М., 2003. — С. 239-240.
60. Кучерявый Ю. А. Опыт использования препарата рабепразол у больных хроническим панкреатитом в стадии обострения // Мат. научно-практич. конф. «Трудные и спорные вопросы клиники внутренних болезней. Современные подходы к медикаментозному и хирургическому лечению некоторых важнейших заболеваний». — М., 2004. — С. 30-34.
61. Кучерявый Ю. А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2004. — № 2. — С. 78-83.
62. Лазебник Л. Б., Васильев Ю. В., Григорьев П. Я. и др. Терапия кислотозависимых заболеваний. Проект (Первое московское соглашение) 5 февраля 2003 года // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 4. — С. 3—18.
63. Лейдерман И. Н., Галлеев Ф. С., Кон Е. М., Ровина А. К. Нутритивная поддержка в многопрофильном стационаре. Стандартный протокол: Пособие для врачей. — Екатеринбург — Уфа — Пермь — Новосибирск, 2002. — 32 с.
64. Лея Ю. Я. Современная оценка кислотообразования желудка // Клин. мед. — 1996. — № 3. — С. 13-16.
65. Логинов А. С., Садоков В. М., Винокурова Л. В. и др. Опыт применения сандостатина у больных хроническим панкреатитом // Тер. арх. — 1995. — № 7. — С. 60—62.
66. Лопаткина Т. Н. Возможности применения сандостатина в гастроэнтерологии (обзор) // Тер. арх. — 1995. — № 7. — С. 66—68.
67. Лопаткина Т. Н. Креон в лечении хронического панкреатита и экзокринной недостаточности поджелудочной железы // Врач. — 2002. — № 10. — С. 41—42.
68. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит // Нов. мед. журн. — 1997. — № 2. — С. 7—11.
69. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит: проблемы диагностики, роль нарушений железеделения и подходы к лечению // Клин. фармакол. тер. — 2004. — № 1. — С. 9—11.
70. Лопина О. Д. Механизм действия ингибиторов протонного насоса // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. — 2002. — № 2. — С. 38—44.
71. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Дичева Д. Т., Овсянникова Е. В. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (досека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2001. — № 6. — С. 54-57.
72. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Дичева Д. Т. и др. Физиотерапия в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: Учебно-методическое пособие. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2001. — 35 с.
73. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Дичева Д. Т., Лебедева Е. Г. Хронотерапевтические подходы в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Клин. мед. — 2002. — № 3. — С. 46-49.
74. Маев И. В., Казюлин А. Н., Дичева Д. Т., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит: Учебное пособие. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 80 с.
75. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Дозозависимая терапия полиферментными препаратами в энтеросолнубильной оболочке при хроническом билиарнозависимом панкреатите // Врач. — 2003. — № 12. — С. 35-38.
76. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Полиферментные препараты в гастроэнтерологической практике // Врач. — 2003. — № 10. — С. 59-61.
77. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Врачебная газета. — 2003. — № 11. — С. 19—21.

78. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Пирогова А. И., Овсянникова Е. В. Эффективность пирарета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол.—2003.—№ 3.—С.18—24.
79. Маев И. В., Пирогова А. И., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Новые подходы к нутритивной коррекции у больных хроническим панкреатитом // Неотложная помощь в клинических условиях.—Мытищи: УПЦ «Талант», 2003.—С.171—173.
80. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита // Качество жизни. Медицина.—2004.— № 2 (5).— С.65—69.
81. Максимов В. А., Бунтин С., Каратаев С. и др. Дюспаталин при физикохимической стадии желчнокаменной болезни // Врач.—2003.— № 5.— С.47—49.
82. Милонов О. Б., Соколов В. И. Хронический панкреатит.— М.: Медицина, 1976.— 182 с.
83. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит // Кремлевская медицина.— 1998.— № 4.—С.24—28.
84. Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А., Ардатская М. Д. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с болевым абдоминальным синдромом и метеоризмом // Клин, фармакол. тер.— 2001.— № 1.— С.24—26.
85. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum.— 2002.—№ 1.— С.23—26.
86. Минушкин О. Н., Масловский Л. В., Гребенева Л. С. Диагностика и дифференцированное этапное лечение больных хроническим панкреатитом: Методические рекомендации.— М., 2002.— 31 с.
87. Минушкин О. Н., Щеголев А. А., Масловский Л. В., Сергеев А. В. Результаты применения препарата ланзап у больных с острым и хроническим панкреатитом // Практик, врач.— 2002.— № 1.—С.42—46.
88. Митрейкин В. Ф., Калинина Я. М., Фабричников С. В., Фабричникова Н. И. Цитокины и их роль в развитии типовых патологических процессов: Пособие для врачей.— СПб., 2000.
89. Моисеев С. В. Клиническая эффективность имипенема/циластатина (Тиенама) при серьезных бактериальных инфекциях // Клин, фармакол. тер.— 2000.— № 5.— С.1—8.
90. Нестеренко Ю. А., Лищенко А. Н., Михайлузов С. В. Гнойно-некротические осложнения острого панкреатита.— М.: ВУНМИЦ МЗ РФ, 1998.— 170 с.
91. Овсянникова Е. В. Использование антисекреторных средств в лечении больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2004.— 20 с.
92. Оноприев В. И., Коротько Г. Ф., Восканян С. Э., Рогаль М. Н. Интрадуоденальная ингибиция панкреатической секреции в лечении и профилактике острого панкреатита: Пособие для врачей.— Краснодар, 2002.
93. Охлобыстин А. В. Использование внутрижелудочной pH-метрии в клинической практике: Методические рекомендации для врачей.— М., 1996.— 31 с.
94. Охлобыстин А. В., Баярмаа Н. Ферментные препараты при консервативном лечении хронического панкреатита // Тер. арх.— 1998.— № 10.— С.86—88.
95. Охлобыстин А. В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клин, перспект. гастроэнтерол., гепатол.—2001.—№ 2.—С.34—38.
96. Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Острый панкреатит.— В кн.: Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под. ред. В. Т. Ивашкина, Ф. И. Комарова, С. И. Раппопорта.—М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2001.—С.138—146.
97. Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Рак поджелудочной железы.— В кн. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под. ред. В. Т. Ивашкина, Ф. И. Комарова, С. И. Раппопорта.— М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2001.— С. 152—159.
98. Охлобыстин А. В., Буклис Э. Р. Современные возможности терапии хронического панкреатита // Леч. врач.— 2003.— № 5.— С. 32—36.
99. Пирогова А. И. Обмен цитокинов у больных хроническим панкреатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.— М., 2003.— 25 с.
100. Постолов П. М., Кузин Н. М. Экстрагастральный эффект селективной проксимальной ваготомии // Хирургия.— 1980.— № 7.— С.55—60.
101. Саблин О. А., Бутенко Е. В. Ферментные препараты в гастроэнтерологии // Consilium medicum.—2004.— Прил.№ 1. (Гастроэнтерология).—С.1—17.
102. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р. и др. Острый панкреатит как проблема urgentной хирургии и интенсивной терапии // Consilium medicum.— 2000.— № 9.—С.367—373.

103. Савельев В. С., Филимонов М. И., Гельфанд Б. Р., Бурневич С. З. Деструктивный панкреатит: алгоритм диагностики и лечения (Проект по материалам IX Всероссийского съезда хирургов 20—22 сентября 2000 года, Волгоград) // *Consilium medicum*.— 2001. - № 6. - С. 273-279.
104. Симаненков В. И., Жидков К. П., Кнорринг Г. Ю. Оценка эффективности применения длительных инфузий кваматела при обострениях хронических панкреатитов // *Гедеон Рихтер в СНГ*.—2000. - № 3. - С. 28—30.
105. Симаненков В. И., Кнорринг Г. Ю. Хронический панкреатит — известный «незнакомец» // *Aqua vitae*.— 2001. — № 1. — С. 24-28.
106. Системная энзимотерапия, Phlogenzym, Wobenzymе, Mulsal / Под. ред. В. И. Мазурова, А. М. Лиля, Ю. И. Стернина. —Изд. 2-е, перераб. и доп. —СПб.: Моби Дик, 1996. -206 с.
107. Скуя Н. А. Заболевания поджелудочной железы. — М.: Медицина, 1986. —240 с.
108. Смагин В. Г., Минушкин О. Н., Елизаветина Г. А. Диагностика и дифференцированное этапное лечение больных хроническим панкреатитом: Методические рекомендации. -М., 1987. -30 с.
109. Стандарты «Диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*». Проект программы. Второе московское соглашение, 6 февраля 2004 года // *Эксп. клин. гастроэнтерол.*,— 2004. — № 2. — С. 5—12.
110. Старостин Б. Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование) // *Эксп. клин. гастроэнтерол.* - 2003. - № 3. - С. 58—65.
111. Старостин Б. Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита // *Медлайн экспресс*— 2003, — № 9. — С. 4—10.
112. Старостин Б. Д. Оценка эффективности ингибиторов протонной помпы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*—2003.—№ 4.—С. 21—27.
113. Ткаченко Е. И. Клиническое питание. Перспективы развития // *Клин. питание*.— 2003. - № 1. - С. 3-7.
114. Трунин М. А., Крутикова И. Ф. Маргинальная невротомия при некоторых формах хронического панкреатита // *Вестн. хир.*— 1967. — № 11. — С. 56—58.
115. Успенский Ю. П., Богданов И. В., Гриневич В. Б. и др. Клиническая эффективность использования питательной смеси «Пептамен» в программе лечения больных хроническим панкреатитом // *Материалы Шестого международного конгресса «Парентеральное и энтеральное питание»*.— М., 2002. — С. 94—95.
116. Успенский Ю. П., Пахомова И. Г., Добренко В. А. Клиническая эффективность сбалансированных питательных смесей у больных гастроэнтерологического профиля // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*—2002.—№ 5 (Прил. 17.).—С. 132.
117. Филлин В. И., Костюченко А. Л. Неотложная панкреатология.—СПб.: Питер, 1994.—410 с.
118. Фишер А. А., Каруна Ю. В. Особенности периодической моторной деятельности верхнего отрезка желудочно-кишечного тракта при язвенной болезни и хроническом панкреатите // *Тер. арх.*— 1988, — № 2. — С. 36—42.
119. Казанов А. И., Джанашия Е. А., Некрасова Н. Н. Причины смерти и смертность при заболеваниях органов пищеварения в Российской Федерации и европейских странах // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол.*— 1996. — № 1. — С. 14—19.
120. Хазанов А. И., Васильев А. П., Спесивцев В. Н. Хронический панкреатит, его течение и исходы // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол.*—1999.—№ 4.—С. 24-30.
121. Хазанов А. И., Васильев А. П., Спесивцев В. Н. и др. Клинические проблемы хронического панкреатита // *Хронический панкреатит: Материалы научной конференции*.— М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2000.— С. 3—14.
122. Хазанов А. И. Современные проблемы острого и хронического панкреатита // *Рос. мед. вести*, -2001. - № 2. - С. 28-63.
123. Хендерсон Д. М. Патифизиология органов пищеварения: Пер. с англ.—М.—СПб.: Бином — Невский Диалект.— 1997.— С. 197—224.
124. Хомерики С. Г., Хомерики Н. М. Новые аспекты патогенетического лечения панкреатитов // *РМЖ*. - 2000, - № 7. - С. 288-290.
125. Хорошилов И. Е., Костюченко А. Л. Нутриционная поддержка пациентов с острым панкреатитом: Руководство по парентеральному и энтеральному питанию / Под ред. И. Е. Хорошилова. -СПб.: Нордмед-Издат, 2000. -С. 272-278.
126. Циммерман Я. С. Очерки клинической гастроэнтерологии.— Пермь: Изд-во Перм. ун-та, 1992.-336 с.

127. Циммерман Я. С., Ведерников В. Е. Хронические гастродуоденальные эрозии: клинико-патогенетическая характеристика, классификация, дифференцированное лечение // *Клин. мед.*— 2001.- № 6.- С.30-36.
128. Шалимов А. А., Грубник В. В., Горовиц Дж. и др. Хронический панкреатит: современные концепции патогенеза, диагностики и лечения.— Ки?в: Здоров'я, 2000.— 255 с.
129. Шептулин А. А. Профиль безопасности клинического применения париета // *Военно-медицинский журнал.*— 2001.— № 5.— С.35—40.
130. Шульпекова Ю. О. Механизмы действия апротонина в лечении болезней печени и поджелудочной железы // *РМЖ.*- 2000,- № 17.— С.704-706.
131. Шульпекова Ю. О., Ивашкин В. Т. Апротонин — важнейший компонент терапии критических состояний // *РМЖ.*— 2000.— № 7.— С.296—299.
132. Щеголев А. А., Будурова М. Д., Гребенева Л. С. и др. Лансопразол в лечении острого и хронического панкреатита у хирургических больных // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.*—2002.—№ 3.—С. 84—87.
133. Щербаков П. Л. Ферментные препараты при заболеваниях поджелудочной железы // *Клин. мед.*.-2001,-№ 1.—С.71-74.
134. Яковенко А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // *Клин. мед.*.- 2001. — № 9,—С. 15-20.
135. Яковенко А. В. Опыт применения внутрипищеводной и внутрижелудочной pH-метрии в практике // *Medical Market.*— 2001.— № 36,— С.37—39.
136. Яковенко Э. Л. Ферментные препараты в клинической практике // *Клин. фарм. и тер.*-1998.— № 1.—С. 17—20.
137. Adachi K., Hashimoto T., Hamamoto N., Hirakawa K., Niigaki M., Miyake T. et al. Symptom relief in patients with reflux esophagitis: comparative study of omeprazole, lansoprazole, and rabeprazole // *J. Gastroenterol. Hepatol.*—2003,-Vol. 18 (12).— P.1392-1398.
138. Adams D. B., Ford M. C., Anderson M. C. Outcome after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis // *Ann. Surg.*— 1994.— Vol.219.— P.481—489.
139. AGA Medical Position Statement: Treatment of pain in chronic pancreatitis // *Gastroenterology.*- 1998.- Vol.115.- P.763-764.
140. Amman R. IV., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 254 patients // *Gastroenterology.*— 1984.— Vol.86.— P.820—828.
141. Ammori B. J. Pancreatic surgery in the laparoscopic era // *JOP. J. Pancreas (Online).*— 2003.—Vol. 4 (6).-P.187-192.
142. Ammori B. J., Davides D., Vezakis A., Larvin M., McMahon M. J. Laparoscopic cholecystectomy. Are patients with biliary pancreatitis at increased operative risk? // *Surg. Endosc*-2003.-Vol.17.-P.777-780.
143. Andren-Sandberg A., Hoem D., Gislason H. Pain management in chronic pancreatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*—2002.—Vol.14.—P.957—970.
144. Annibale B., Aprile M. R., D'Ambra G. et al. Cure of *Helicobacter pylori* infection in atrophic body gastritis patients does not improve mucosal atrophy but reduces hypergastrinemia and its related effects on body ECL-cell hyperplasia // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000.— Vol.14.- P.625—634.
145. Anthony H, Collins C £., Davidson G. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia // *J. Paediatr. Child. Health.*— 1999.— Vol. 35 (2).— P. 125—129.
146. Apte M. V. et al. Chronic pancreatitis: complications and management // *J. Clin. Gastroenterol.*- 1999.- Vol.29.- P.225-240.
147. Arcidiacono P. G., Rossi M. Celiac plexus neurolysis // *JOP. J. Pancreas (Online)* — 2004,—Vol. 5 (4).—P.315—321.
148. Atkinson S. N. A comparative study of the enzyme activity, acid resistance and dissolution characteristics of four enteric coated microsphere preparations of pancreatin // *Eur. J. Clin. Res.*- 1991.- Vol.1.- P.37-45.
149. Baisley K., Tejura B., Morocutti A. et al. Rabeprazole 10 mg is equivalent to esomeprazole 20 mg in control of gastric pH in healthy volunteers // *Am. J. Gastroenterol.*—2001,— Vol.96 (Suppl.).-P.148.
150. Bansi D. S., Price A., Russell C, Sarner M. Fibrosing colonopathy in an adult owing to over use of pancreatic enzyme supplements // *Gut.*— 2000.— Vol. 46 (2).— P.283—285.
151. Baxter J. N., Jenkins S. A., Day D. W., Shields R. Effects of a somatostatin analogue on hepatic and splenic reticuloendothelial function in the rat // *Br. J. Surg.*— 1985,— Vol 72.— P.1005.

152. *Beger H. C., ВьМеѣ М., Bittner R., Uhl W.* Duodenum preserving resection of the head of the pancreas an alternative to Whipple's procedure in chronic pancreatitis // *Hepatogastroenteroi.*— 1990.— Vol.37.— P.283-289.
153. *Beger Я. G., Buckler M. W., Bittner R., Uhl IV.* Duodenum-preserving of the head of the pancreas in chronic pancreatitis of the inflammatory mass in the head // *World J. Surg.*— 1990.— Vol.14.— P.83-87.
154. *Bengtsson M., Lofstrom J. B.* Nerve block in pancreatic pain // *Acta. Chir. Scand.*— 1990.— Vol.156.— P.285.
155. *Berger H. G., Krautzberger W., Bittner R., Buchler M.* Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in severe pancreatitis // *Surg. Gynecol. Obstet.*— 1989.— Vol.209.— P.273.
156. *Berger Z., Pap A.* The role of nitroglycerin preparations in the treatment of post-acute and chronic pancreatitis // *Ther. Hung.*— 1993.— Vol.41.— P.72—77.
157. *Besanson M., Simon, A., Sachs, G., Shin J. M.* Sites of reaction of the gastric H,K-ATPase with extracytoplasmic thiol reagents // *J. Biol. Chem.*—1997.—Vol.272.—P.22 438—22 446.
158. *Binek J., Meyenberger C* Management of biliary obstruction in chronic pancreatitis with self-expanding metal stent // *Gut.*— 2002.— Vol.51 (Suppl. II).— P.258.
159. *Bingener J., Richards M. L., Schwesinger W. H. et al.* Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standard for golden years? // *Arch. Surg.*—2003.—Vol.138.— P.531-536.
160. *Bockman D. E., Buchler M. W., Malfertheiner P. et al.* Analysis of nerves in chronic pancreatitis // *Gastroenterol.*— 1988.— Vol.94.— P. 1459-1469.
161. *Boer W. A., Driessen W. M. M., Jansz A. R. et al.* Quadruple therapy compared with dual therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in ulcer patients: results of a randomized prospective single-center study // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1995.—Vol.7.— P. 1189—1194.
162. *Bornman P. C., Marks I. N., Girdwood A. H. et al.* Is pancreatic duct obstruction or stricture a major cause of pain in calcific pancreatitis? // *Br. J. Surg.*— 1980.— Vol. 67.— P. 425.
163. *Bradley E. L. III.* In: Bradley E. L. III, ed. *Complications of Chronic Pancreatitis: Medical and Surgical Management*,— Philadelphia: WB Saunders, 1982.— P.265—292.
164. *Bradley E. L. III.* Long term results of pancreaticojejunostomy in patients with chronic pancreatitis // *Am. J. Surg.*— 1987.— Vol.153.— P.207-213.
165. *Bradley E. L. III.* Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis // *Am. J. Surg.*— 1982.— Vol.144.— P.313—316.
166. *Buchler M. W., Weihe E., Friess H. S. et al.* Changes in peptidergic innervation in chronic pancreatitis // *Pancreas.*— 1992.— Vol.7.— P.183—192.
167. *Buchler M. W., Friess H., Midler M. W. et al.* Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis // *Am. J. Surg.*—1995.—Vol.169.—P.65.
168. *Buck J. R., Sorensen V. J., Fath J. J. et al.* Severe pancreaticoduodenal injuries: The effectiveness of pyloric exclusion with vagotomy // *Amer. Surg.*— 1992.— Vol. 58 (9).— P.557—560.
169. *Buscher H. C., Jansen J. B., van Dongen R. et al.* Long-term results of bilateral thoracoscopic splanchnicectomy in patients with chronic pancreatitis // *Br. J. Surg.*— 2002.— Vol.89.— P. 158-162.
170. *Calan J., Bojarski J. C., Spriner C J.* Raw soya-bean flour increases cholecystokinin release in man // *Br. J. Nutr.*— 1987.— Vol.58.— P. 175.
171. *Campbell D., Jadunandan I., Curington. et al.* Alcoholic and idiopathic patients with painful chronic pancreatitis do not experience suppression of CCK levels or pain relief following treatment with enteric-coated preparation // *Gastroenterology.*— 1992.— Vol. 102.— P.259.
172. *Catalano M. F., Under J. D., Chak A. et al.* Endoscopic management of adenoma of the major duodenal papilla // *Gastrointest. Endosc.*— 2004.— Vol. 59 (2).— P.225—232.
173. *Cavallini G., Fm/Ioni L., Pederzoli P. et al.* Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis in Italy // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1998.— Vol.33.— P.880-889.
174. *Chang Y. Y., Mysser H., McGrengor H.* Phospholipase A₂: function and pharmacological regulation // *Pharmacol.*— 1987.— Vol.36.— P.2429—2436.
175. *Chronic pancreatitis: Novel concepts in Biology and Therapy* / Eds. M. W. Buchler, H. Friess, W. Uhl, P. Malfertheiner.— Berlin—Wien: Wissenschafts-Verlag; A Blackwell Publishing Company, 2002.— 614 p.

176. Chrubasik J., Meynadier J., Scherpereel P., Wunsch E. The effect of epidural somatostatin on postoperative pain // *Anesth. Analg.*— 1985.— Vol.64.— P.1085.
177. Cloud M. L., Enas N., Humphries T. J., et al. Rabepazole in treatment of acid peptic disease. Results of three placebo-controlled dose-response clinical trials in duodenal ulcer, gastric ulcer and gastroesophageal reflux disease (GERD) // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— Vol. 43 (5).— **P.993—1000.**
178. Cofield A. P., Cooper M. J., Williamson R. C N. Acute pancreatitis: a lethal disease of increasing incidence // *Gut.*— 1985.— Vol.26.— P.724-729.
179. Cremer M., Deviere J., Engelholm L. Endoscopic management of cysts and pseudocysts in chronic pancreatitis: long term follow-up after 7 years of experience // *Gastrointest. Endosc.*— 1989.— Vol.35.— P.1—9.
180. Cremer M., Deviere J., Delhaye M. et al. Non-surgical management of severe chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1990.— Vol.175.— P.77—84.
181. Cremer M., Deviere J., Delhaye M., Baize M., Vandermeeren A. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in 76 patients // *Endoscopy.*— 1991.— Vol.23.— P.171.
182. Creutzfeldt W., Lombke B., Folsch U. R. et al. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans // *Am. J. Med.*—1987.—Vol.82 (Suppl. 58).— P.49.
183. De Beaux A. C., Palmer K. R., Carter D. C Factors influencing morbidity and mortality in acute pancreatitis: an analysis of 279 cases // *Gut.*— 1995.— Vol. 37.— P.12J —126.
184. Dean R. S., Ceenen J. E., Hogan W. J. et al. Pancreatic stent modification to prevent stent migration in patients with benign pancreatic disease // *Gastrointest. Endosc.*— 1994.— Vol. 40.— P.19.
185. Dekkers C P. M., Beker J. A., Thiodleifsson B. et al. Comparison of rabepazole 20 mg vs. omeprazole 20 mg in treatment of active duodenal ulcer: a European multicentre study // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1999.— Vol.13.— P.179-186.
186. Derfus G. A., Geenen J. E., Hogan W. J. Effect of endoscopic pancreatic duct stent placement on pancreatic ductal morphology // *Gastrointest. Endosc.*— 1990.— Vol.36.— P.206.
187. Di Carlo V., Zerbi A., Balzano G., Corso V. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy versus conventional Whipple operation // *World J. Surg.*— 1999.— Vol.23.— P.920—925.
188. Diehl A. K., Holleman D. R. Jr., Chapman J. B. et al. Gallstone size and risk of pancreatitis // *Arch. Intern. Med.*— **1997.—Vol.157.—P.1674—1678.**
189. DiMagno E. P., Go V. L. W., Summerskill W. H. J. Relationship between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // *N. Engl. J. Med.*— **1973.— Vol.288.— P.813—815.**
190. DiMagno E. P., Malagelada J. R., Go V. L. W. Relationship between alcoholism and pancreatic insufficiency//*Ann. NY Acad. Sci.*— 1975.—Vol.252.—P.200—207.
191. DiMagno E. P., Malagelada J. R., Go V. L. W., Moertel C. G. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency: comparison of two dosage schedules // *N. Engl. J. Med.*— 1977.— Vol.296.— P.1318-1322.
192. DiMagno E. P. Future aspects of enzyme replacement therapy / Lankisch P. G. (ed.) *Pancreatic enzymes in health and disease*,— Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag, 1991.—P. 209-214.
193. DiMagno E. P., Laver P., Clain J. E. Chronic pancreatitis.— In: Go V. L. W., Di Magno E. P., Gardner J. D., Lebenthal E., Reber H. A., Scheele G. A. eds. *The pancreas. Biology, pathobiology and disease.*— 2nd edition.— New York: Raven Press, 1993.— P 665—706.
194. DiMagno E. P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency//*Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*—2001.—Vol. 15 (3).—P.477—486.
195. Dobrilla G. Management of chronic pancreatitis. Focus on enzyme replacement therapy// *Int. J. Pancreatol.*— 1989.—Vol.5.— P.17—29.
196. Draganov P., Toskes Ph.P. Chronic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.*—2002.— Vol. 18 (5).—P.558-562.
197. Du Val M. J. Caudal pancreaticojejunostomy for chronic relapsing pancreatitis // *Ann. Surg.*— 1954.— Vol.140.— P.775-785.
198. Easter D. W., Cuschieri A. Total pancreatectomy with preservation of duodenum and pylorus for chronic pancreatitis // *Ann. Surg.*— 1991.— Vol.214.— P.575—580.
199. Ebbehøj N. Pancreatic tissue fluid pressure and pain in chronic obstructive pancreatitis // *Danish Med. Bull.*— **1993.— Vol.39.— P.128—133.**
200. Ebbehøj N., Svendsen L. B., Madsen P. Pancreatic tissue pressure in chronic obstructive pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1984.—Vol.19.— P.1066—1068.

201. *Falconi M., Casetti L., Salvia R. et al.* Pancreatic head mass, How can we treat it? Chronic pancreatitis: surgical treatment // JOP. J. Pancreas (Online).— 2000.— Vol.1 (Suppl. 3).— P.154-161.
202. *Falconi M., Valerio A., Caldiron E. et al.* Changes in pancreatic resection for chronic pancreatitis over 28 years in a single institution // Br. J. Surg.— 2000.— Vol.87.— P.428—433.
203. *Fellenius E., Berglindh T., Sachs G. et al.* Substituted benzimidazoles inhibit gastric acid secretion by blocking (H+K+)ATPase // Nature— 1981.—Vol.290.— P.159—161.
204. *FitzSimmons S. C., Burkhart G. A., Borowitz D. et al.* High-dose pancreatic-enzyme supplements and fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis // N. Engl. J. Med.,— 1997.—Vol. 336 (18).—P.1283—1289.
205. *Flautner L., Papp J., Tihanyi T. et al.* Endoscopische occlusionsbehandlung bei patienten mit chronischer pancreatitis // Chirurg.— 1985.— Vol.56.— P.36—40.
206. *Foley W. D., Stewart E. T., Lawson T. L. et al.* Computed tomography, ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the diagnosis of pancreatic disease: a comparative study // Gastrointest. Radiol.— 1980.— Vol.5.— P.29—35.
207. *Forte G., Tritto G., Pacelli M., Forte F., Rocco P.* A new association of antioxidants is helpful in the management of chronic pancreatitis // Gut.— 2003.— Vol.52 (Suppl. 4).— P.175.
208. *Foschi D., Marazzi M., Toti G. L. et al.* Prostaglandin-stimulated recovery of the human duodenal epithelium: effects of misoprostol on ethanol damage // Am. J. Gastroenterol.— 1990.—Vol. 85 (11).— P.1498—1502.
209. *Francisco M. P., Wagner M. H., Sherman J. M. et al.* Ranitidine and omeprazole as adjuvant therapy to pancrelipase to improve fat absorption in patients with cystic fibrosis // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.— 2002.—Vol. 35 (1).—P.79—83.
210. *Freeny P. C., Lewis G. P., Traverse L. W., Ryan J. A.* Infected pancreatic fluid collections: percutaneous catheter drainage // Radiology— 1988.—Vol.167.— P.435—441.
211. *Freeny P. C.* Radiology.— In: Beger H. G., Warshaw A. L., Buchler M. W. et al. eds. The Pancreas.— London: Blackwell Science, 1998.— P.728—739.
212. *Frey C. F.* The surgical treatment of chronic pancreatitis.— In: Go V. L. W., Di Magno E. P., Gardner J. D., Lebenthal E., Reber H. A., Scheele G. A. eds. The pancreas. Biology, pathobiology, and disease.— New York: Raven Press, 1993.— P.707—740.
213. *Frey C. F., Amikura K.* Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with chronic pancreatitis // Ann. Surg.— 1994.—Vol.220.— P.492.
214. *Frey G. F., Smith G. J.* Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis // Pancreas.— 1987.— Vol.2.— P.701—707.
215. *Friess H., Kleeff J., Malfertheiner P. et al.* Influence of high-dose pancreatic enzyme treatment on pancreatic function in healthy volunteers // Int. J. Pancreatol.— 1998.—Vol. 23 (2).— P.115—123.
216. *Fuji T., Amaro R., Ohmura T. et al.* Endoscopic pancreatic sphincterotomy technique and evaluation // Endoscopy.— 1989.—Vol.21.— P.27.
217. *Funakoshi A., Nakano I., Shinozake H. et al.* Low plasma cholecystokinin response after ingestion of a test meal in patients with chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol.— 1985.—Vol.80.—P.937.
218. *Gall F. P., Gebhardt C., Meister R. et al.* Severe chronic cephalic pancreatitis: use of partial pancreaticoduodenectomy with the occlusion of the pancreatic duct in 289 patients // World J. Surg.— 1989.— Vol.13.— P.809-817.
219. *Geenen J. E., Rolny P.* Endoscopic therapy of acute and chronic pancreatitis // Gastrointest. Endosc.— 1991.—Vol.37.—P.377.
220. *Giovannini M., Bernardini D., Seitz J. F.* Cystogastrostomy entirely performed under endosonography guidance for pancreatic pseudocyst: Results in six patients // Gastrointest. Endosc.— 1998.—Vol. 48 (2).— P.200—203.
221. *Glasbrenner B. et al.* Influence of pancreatic enzyme supplementation on diabetes mellitus in chronic pancreatitis // Z. Gastroenterol.— 1990.— Vol.28.— P. 275—279.
222. *Glazer G., Mann M. V.* United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. British Society of Gastroenterology // Gut.— 1998.— Vol.42.— S.I— 13.
223. *Gomez Cerezo J., Codocer R., Fernandez Callo P. et al.* Basal and postprandial cholecystokin values in chronic pancreatitis with and without abdominal pain // Digestion.— 1991.—Vol.48.—P.134.
224. *Gong Y., Duvuri M., Krise J. P.* Separate roles for the Golgi apparatus and lysosomes in the sequestration of drugs in the multidrug-resistant human leukemic cell line HL-60 // J. Biol. Chem.— 2003.— Vol.278.— P.50 234-50 239.
225. *Graham D. Y.* Enzyme replacement therapy of exocrine pancreatic insufficiency in man:

- relation between in vitro enzyme activities and in vivo potency in commercial pancreatic extracts // *N. Engl. J. Med.*— 1977.- Vol.296.- P.1314.
226. Grebe/ J., Arends H., Fanghanel J., Cetin Y. *et al.* Suitability of different staining methods for the identification of isolated and cultured cells from guinea pig (*Cavia aparea porcellus*) stomach // *Eur. J. Morphol.*- 1995.-Vol.33.- P.359-372.
 227. Green G. M., Lyman R. L. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*— 1972.— Vol. 140.— P.6.
 228. Greenberger N. J. Enzymatic therapy in patients with chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North. Am.*— 1999.— Vol.28.- P.687-693.
 229. Greenlee H. B., Prinz R. A., Aranha G. V. Long term results of side to side pancreaticojejunostomy // *World J. Surg.*— 1990.- Vol.14.- P.70-76.
 230. Gress F., Schmitt C., Sherman S. *et al.* Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience // *Am. J. Gastroenterol.*— 2001.— Vol.96.— P.409—416.
 231. Grimm H, Meyer W. H, Nam V. C. H., Soehendra N. New modalities for treating chronic pancreatitis // *Endoscopy.*- 1989.- Vol.21,- P.70-74.
 232. Gullo L, Priory P., Scarpignato C *et al.* Effect of somatostatin 14 on pure human pancreatic secretion // *Dig. Dis. Sci.*— 1987,— Vol.32.— P.1065.
 233. Haber H., Altree M., Lambie R. S. The treatment of severe pancreatic pain // *Middle East J. Anaesthesiol.*— 1979,— Vol.5.- P.213.
 234. Ha/green H., Pedersen N. T., Warning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1986.— Vol.21.— P.104.
 235. Hammarstrom L. E., Stridbeck H., Ihse I. Effect of endoscopic sphincterotomy and interval cholecystectomy on late outcome after gallstone pancreatitis // *Br. J. Surg.*— 1998,— Vol.85.— P.333-336.
 236. Hamvas J., Schwab R., Pap A. Jejunal feeding in necrotising acute pancreatitis — a retrospective study // *Acta. Chir. Hung.*— 1999,- Vol.38.- P. 177-185.
 237. Hart M. J., Miyashita H., Morita N., White T. T. Pancreaticojunostomy report of a 25 year experience // *Am. J. Surg.*— 1983.— Vol. 145.— P.567—570.
 238. Havalat T., Shtonts E., Cerra F. Nutritional support in acute pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.*- 1989.-Vol.18 (3).- P.525-542.
 239. Heijerman H. G., Lamers C. B., Bakker W. Omeprazole enhances the efficacy of pancreatin (pancrease) in cystic fibrosis // *Ann. Intern. Med.*— 1991.— Vol.114.— P.200.
 240. Helander H. F., Keeling D. J. Cell biology of gastric acid secretion // *Baillieres. Clin. Gastroenterol.*—1993.—Vol.1.-P.1—21.
 241. Herzig K. H., Schun I., Tatemoto K. *et al.* Diazepam binding inhibitor is a potent CCK-releasing peptide in the intestine // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*— 1996.— Vol.93.— P.7927.
 242. Hevalainen T. J. Phospholipase A₂ in acute pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1998.- Vol.23.- P.897-904.
 243. Hirai T., Goto H., Hirooka Y, Itoh A. *et al.* Pilot study of pancreatoscopic lithotripsy using a 5-fr instrument: selected patients may benefit // *Endoscopy.*— 2004.— Vol. 36 (3).— P.212-216.
 244. Hiraoka T., Watanabe E., Katoh T. *et al.* A new surgical approach for control of pain in chronic pancreatitis: complete denervation of the pancreas // *Amer. J. Surg.*— 1986.— Vol. 152 (5).—P.549—551.
 245. Horn J. The proton pump inhibitors: similarities and differences // *Clinical Therapeutics.*— 2000.-Voi.3.-P.266-280.
 246. Howard J. M., Zhang Z. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resection) in the treatment of chronic pancreatitis // *World J. Surg.*- 1990.- Vol.14.- P.77-82.
 247. Huch K., Schmidt J., Schratt W., *et al.* Hyperoncotic dextran and systemic aprotonin in necrotizing rodent pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 30 (8).— P.812—816.
 248. Hui C. K., Lai K. C., Yuen M. F. *et al.* The role of cholecystectomy in reducing recurrent gallstone pancreatitis // *Endoscopy.*—2004.—Vol.36.— P.206—211.
 249. Huibregtse K., Schneider B., Vrij A. A., Tytgat G. N. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc*— 1988.— Vol.34.— P.9—15.
 250. Humphries T. J., Rindi G., Fiocca R. Argyrophil ECL cell histology in the gastric corpus and antrum in 243 patients taking rabeprazole 10 mg or 20 mg or omeprazole 20 mg for one year// *World Congress of Gastroenterology.*— Vienna, 1998.— P.111.
 251. Ihse I. Enzyme supplementation.— In: Beger H. G. *The Pancreas.*— 1998.— Chapter 82,— P.772-778.

252. *Ihse I., Lilja P., Lundquist I.* Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man // *Digestion*.— 1977.— Vol.15.— P.303.
253. *Ihse I., Lilja P., Lundquist I.* Intestinal concentrations of pancreatic enzymes following pancreatic replacement therapy // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1980.— Vol.15.— P.137—144.
254. *Imrie C. W., McKay C. J.* The scientific basis of medical therapy of acute pancreatitis: Could it work and is there a role for lexipafant? // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 1999.—Vol. 28 (3).— P.591—599.
255. *Inauen W., Halter F.* Clinical efficacy, safety and tolerance of mebeverine prolonged release (200mg) vs mebeverine tablets in patients with irritable bowel syndrome // *Drug. Invest.*— 1994.—Vol. 8 (4).— P.234—240.
256. *Isakson G., Ihse I.* Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1983.— Vol.28.— P.97—102.
257. *Izbicki J. R., Bloechle C., Broering D. C et al.* Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis. Prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // *Ann. Surg.*— 1998.— Vol.228.— P.771—779.
258. *Izbicki J. R., Bloechle C., Knoefel W. T. et al.* Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis: a prospective, randomized trial // *Ann. Surg.*— 1995.— Vol.221.— P.350—358.
259. *Jansen J. M. B. J., Jebbink M. C W., Mulders H. J. A., Lamers C. B. H. W.* Effect of pancreatic enzyme supplementation on postprandial plasma cholecystokinin secretion in patients with pancreatic insufficiency // *Regul. Pept.*— 1989.— Vol.25.— P.333.
260. *Johanson J. F., Schmalz M. J., Geenen J. E.* Incidence and risk factors for biliary and pancreatic stent migration // *Gastrointest. Endosc*— 1992.—Vol.38.— P.341.
261. *Johnson C D., Kingsnorth A. N., Imrie C. W. et al.* Double blind, randomized, placebo-controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis // *Gut*.— 2001.— Vol.48.— P.62—69.
262. *Johnson D., Riff R., Perdomo C. et al.* Rabeprazole: safety profile of a new proton pump inhibitor // *Gastroenterology*.— 1999.— Vol. 116.— P.209.
263. *Jons T., Warrings B., Jons A., Drenckhahn D.* Basolateral localization of anion exchanger 2 (AE2)*and actin in acid-secreting (parietal) cells of the human stomach // *Histochemistry*.— 1994.— Vol. 102.— P.255—263.
264. *Kohl S., Zimmermann S., Genz L., Glasbrenner B., Pross M., Schulz H. et al.* Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis // *Gut*.— 2003.— Vol.52 (Suppl. VI).— P.11.
265. *Kazbay K., Tarnavsky P. R., Hawes R. H. et al.* Increased transforming growth factor beta in pure pancreatic juice in pancreatitis // *Pancreas*.— 2001.— Vol. 22 (2).— P.193—195.
266. *Kelly D. G., Bentley K. J., Sandberg R. J. et al.* Do nutrients and bile in human duodenal juice effect the survival of lipase activity? Possible clinical implications // *Gastroenterology*.— 1988.— Vol.94.— P.222.
267. *Kitagawa M., Naruse S., Ishiguro H., Hayakawa T.* Pharmaceutical development for treating pancreatic diseases // *Pancreas*.— 1998.—Vol. 16 (3).— P.427—431.
268. *Knoefel W. T., Bloechle C., Limmer J. C. et al.* Pathogenesis of pain and quality of life in chronic pancreatitis.—In: *Izbicki J. R., Binmoeller K. F., Soehendra N. eds. Chronic Pancreatitis: an Interdisciplinary Approach.*—Berlin — New York: De Gruyter, 1997.— P.15—30.
269. *Koike K., Moore E. E., Moore F. A. et al.* Phospholipase A₂ mediates neutrophil priming and lung injury after mesenteric ischemia-reperfusion // *Am. J. Physiol.*— 1995.— Vol. 269.— P.397—409.
270. *Kovacs I., Arkossy P., Mahunka M., Sapy P.* Gastric acidity following longitudinal pancreaticogastrostomy // *Hepatogastroenterol.*— 1998.—Vol. 45 (21).— P.895—899.
271. *Kozarek P. R., Patterson D. J., Ball T. J., Traverse L. W.* Endoscopic placement of pancreatic stents and drains in the management of pancreatitis // *Ann. Surg.*— 1989.— Vol.209.— P.261.
272. *Kozarek R. A.* Pancreatic stents can induce ductal changes consistent with chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc*— 1990.—Vol.36.— P.93.
273. *Kozuscheck W., Reith H. B., Waleczek H. et al.* A comparison of long term results of the standard Whipple procedure and the pylorus preserving pancreaticoduodenectomy // *J. Am. Coll. Surg.*— 1994.— Vol.178.— P.443—453.
274. *Kreuzer G., Ferlitsch A., Sautner T. et al.* Efficacy of endoscopic therapy and surgery in chronic pancreatitis // *Gut*.— 2003.— Vol.52 (Suppl. VI).— P.84.

275. Kromer W. Relative efficacies of gastric proton pump inhibitors on a milligram basis: desired and undesired SH reactions. Impact of chirality // *Scand. J. Gastroenterol.*— 200].— Vol.234 (Suppl.).— P.3-9.
276. Lambrecht N., Corbett Z., Bayle D. et al. Identification of the site of inhibition by omeprazole of a alpha-beta fusion protein of the H,K-ATPase using site-directed mutagenesis // *J. Biol. Chem.*— 1998.— Vol.273.— P.13 719-13 728.
277. Lankisch P. G., Buchler M., Mossner J. A primer of pancreatitis.— Berlin: Springer- Verlag, 1997.
278. Lankisch P. G., Banks P. A. Pancreatitis.— Berlin: Springer, 1998.
279. Laugier R., Gem/ami R., Renou C Sphincter of Oddi manometry: Paradoxical response to secretin but not to CCK in alcoholic patients with no pancreatic disease // *Int. J. Pancreatol.*—1998.—Vol.23.—P.107—114.
280. Laver P., Go V. L. W., DiMagno R P. Fate of pancreatic enzymes during small intestinal aboral transit in humans // *Am. J. Physiol.*— 1986.— Vol.251.— P.475—480.
281. Laver P., Zinsmeister A., DiMagno E. P. Effects of decreasing intraluminal amylase activity on starch digestion and postprandial gastrointestinal function in humans // *Gastroenterol.*— 1986,—Vol.91.—P.41—48.
282. Laver P. et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion // *Gastroenterology.*— 1990.— Vol.98.— P.1311 —1319.
283. Laver P., Jansen J., Cherian N. et al. Feedback regulation of human pancreatic secretion // *Gastroenterol.*— 1990.—Vol.98.—P.1311-1319.
284. Laver P., Keller J. Lipase supplementation therapy: standards, alternatives, and perspectives // *Pancreas*,—2003.—Vol. 26 (1).— P.I—7.
285. Lebovits A. H., Lefkowitz M. Pain management of pancreatic carcinoma: a review // *Pain.*— 1989.— Vol.36.— P. 1-1 J.
286. Legg E. F., Spencer A. M. Studies on the stability of pancreatic enzymes in duodenal fluid to storage temperature and pH // *Clin. Chim. Acta.*— 1975.— Vol.65.— P. 175—179.
287. Lehman G. A. Role of ERCP and other endoscopic modalities in chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc*— 2002.— Vol.56.— P.237-240.
288. Lembke B., Creutzfeldt W., Schleser S. et al. Effect of the somatostatin analogue sandostatin (SMS 201-995) on gastrointestinal, pancreatic and biliary function and hormone release in normal men // *Digestion* - 1987.— Vol.36.— P.I08.
289. Lerentzan P., Jackson R., Wallmark B., Sachs G. Inhibition of (H⁺+K⁺-ATPase by omeprazole by isolated gastric vesicles requires proton transport // *Biochim. Biophys. Acta.*— 1987.—Vol.897.—P.41-51.
290. Leung J. W. C, Bowen-IVright M., Aveling W. et al. Celiac plexus block for pain control in pancreatic cancer and chronic pancreatitis // *Br. J. Surg.*— 1983.— Vol.70.— P.730.
291. Levy M. J., Wiersema M. J. EUS-guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block // *Gastrointest. Endosc*- 2003.— Vol.57.— P.923-929.
292. Liddle R. A., Green G. M., Conrad C. K. et al. Proteins but not amino acids, carbohydrates or fats stimulate cholecystokinin secretion in the rat // *Am. J. Physiol.*— 1986.— Vol 251 — P.243.
293. Liener J. E., Goodale R. L., Deshmukh A. et al. Effect of a trypsin inhibitor from soya-beans (Bowman-Birk) on the secretory activity of the human pancreas // *Gastroenterology.*— 1988,—Vol.94.—P.419.
294. Lillemoe K. D., Cameron J. L., Kaufman H. S. et al. Chemical splanchnicectomy in patients with unresectable pancreatic cancer. A prospective randomized trial // *Ann. Surg.*— 1993,— Vol.217.— P.447-457.
295. Lin C. K., Lai K. H., Chan H. H. et al. Endoscopic balloon dilatation is a safe method in the management of common bile duct stones // *Dig. Liver Dis.*—2004.—Vol. 36 (1).— P.68-72.
296. Lloyd-Still J. £>., Beno D. W., Kimura R. M. Cystic fibrosis colonopathy // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 1999.— Vol. 1 (3).— P.231-237.
297. Lohse J., Verine H. J., Sarles H. Studies on pancreatic stones. I. In vitro dissolution // *Digestion* - 1981.— Vol.21.— P.125-132.
298. Lonovics J., Velosy B., Madacs L. Sphincter of Oddi dyskinesia.— In: Zagoni T., ed. *The Papilla of Vater*,— Budapest: Melania, 1997,— P. 125—163.
299. Louie D. S., May D., Miller P. et al. Cholecystokinin mediates feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in rats // *Am. J. Physiol.*— 1986.— Vol.250.— P.252.
300. Lu L., Louie D., Owyang C A cholecystokinin releasing peptide mediates feedback regulation of pancreatic secretion // *Am, J. Physiol.*— 1989.— Vol.256.— P.430.
- 30 J. Maartense S., Ledebroer M., Bemelman W. A. et al. Effect of surgery for chronic pancreatitis

- on pancreatic function: pancreatico-jejunostomy and duodenum-preserving resection of the head of the pancreas // *Surgery*.- 2004.- Vol. 135 (2).- P. 125—130.
302. *Machado M. C. C., Da Cunha J. E. M., Bcwhella T. et al.* Acute pancreatic necrosis in chronic alcoholic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1984.— Vol.29.— P.709—713.
 303. *Madsen J. L., Graff J., Phlipsen E. K. et al.* Bile acid malabsorption or disturbed intestinal permeability in patients treated with enzyme substitution for exocrine pancreatic insufficiency is not caused by bacterial overgrowth // *Pancreas*,— 2003.— Vol. 26 (2).— P. 130—133.
 304. *Maeda M., Oshiman K., Tamura S. et al.* The rat H/K-ATPase beta subunit gene and recognition of its control region by DNA-binding protein // *J. Biol. Chem.*— 1991.— Vol. 266.-P.21 584-21 588.
 305. *Malesci A., Gala E., Fioretta A. et al.* No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1995.- Vol.30.— P.392.
 306. *Malfertheiner P., Mayer D., Scheifer B. et al.* Does inhibition of pancreatic secretion alleviate chronic pain in chronic pancreatitis? // *Gastroenterology*.—1992.—Vol. 102.— P. 277.
 307. *Malfertheiner P., Mayer D., Buchler M. et al.* Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide // *Gut*.— 1995.—Vol. 36 (3).— P.450—454.
 308. *Mallet-Guy P.* Sphincterotomy and sphincterectomy in the treatment of chronic relapsing pancreatitis // *Arch. Surg.*— 1956,— Vol. 4 (2).— P.2—5.
 309. *Mann D. V., Hershman M. J., Hittinger R., Glazer G.* Multicentre audit of death from acute pancreatitis // *Br. J. Surg.*— 1994.— Vol.81.— P.890—893.
 310. *Marks I. N., Girdwood A. H., Banks S. et al.* The prognosis of alcohol-induced calcified pancreatitis // *S. Afr. Med. J.*— 1980.— Vol.57.— P.640.
 311. *Martin R. F., Rossi R. L., Leslie K. A.* Long term results of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis // *Arch. Surg.*— 1996.— Vol.131.— P.247—252.
 312. *McCarthy J., Geenen J. E., Hogan W. J.* Preliminary experience with stent placement in benign pancreatic diseases // *Gastrointest. Endosc*— 1988.— Vol.34.— P.16.
 313. *McCleane G. J.* The cholecystokinin antagonist proglumide has an analgesic effect in chronic pancreatitis // *Pancreas*.— 2000.— Vol. 21 (3).— P.324—325.
 314. *Meyer J. H., Elashoff J., Porter-Fink V. et al.* Human postprandial gastric emptying of 1—3 millimeter spheres // *Gastroenterol.*— 1988.—Vol.94.— P.1315—1325.
 315. *Miner P. Jr., Katz P. O., Chen Y., Sostek M.* Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study // *Am. J. Gastroenterol.*- 2003.—Vol.98 (12).- P.2616-2620.
 316. *Misiewicz J. /., Pouder R. E.* Diseases of the gut and pancreas // Blackwell scientific publication.—1994.—Vol.1.
 317. *Modrao /., Franco-Bourland R. E., Leon-Maza V. M., Mena I.* Intraventricular somatostatin-14, arginine, vasopressin and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain // *Appl. Neurophysiol.*— 1987.— Vol.50.— P.427.
 318. *Mohan V. et al.* Benefit of oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // *Pancreas*.— 1997.— Vol. 15.— P.446.
 319. *Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C. S.* Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*— 1998.— Vol.24.—P.I 9-22.
 320. *Mollenholt P., Post C, Paulsson I, Rawal N.* Intrathecal and epidural somatostatin in rats: Can antinociception, motor effects, and neurotoxicity be separated? // *Pain*.— 1990.— Vol.43.— P.363.
 321. *Moller J., Juul D., le Maire M.* Structural organization, ion transport and energy transduction of P-type ATPases // *Biochim. Biophys. Acta* — 1996.— Vol.1286.— P.I—51.
 322. *Moreau J. A., Zinsmeister A. R., Melton L. J., DiMagno E. P.* Gallstone pancreatitis and the effect of cholecystectomy: a population-based cohort study // *Mayo Clin. Proc*— 1988.— Vol.63.— P.466-473.
 323. *Moreaux J.* Long term follow-up study of 50 patients with pancreaticoduodenectomy for chronic pancreatitis // *World J. Surg.*— 1984.— Vol.8.— P.346—353.
 324. *Morii M., Takata H., Fujisaki H., Takeguchi N.* The potency of substituted benzimidazoles such as E38J0, omeprazole, Ro 18-5364 to inhibit gastric H,K-ATPase is in correlation with the rate of acid activation of the inhibitor// *Biochem. Pharmacol.*— 1990,— Vol.39.— P.661-667.
 325. *Morrow C E., Cohen J. I., Sutherland D. E. R. et al.* Chronic pancreatitis: long-term surgi-

- cal results of pancreatic duct drainage, pancreatic secretion, and near total pancreatectomy and islet autotransplantation // *Surgery*.— 1984.— Vol.96.— P.608.
326. Mossner J., Secknus R., Meyer J. et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial // *Digestion*.— 1992.— Vol.53.— P.54.
 327. Nakad A., Piessevaux H., Marot J. C et al. Is early enteral nutrition in acute pancreatitis dangerous? About 20 patients fed by an endoscopically placed nasogastrojejunal tube // *Pancreas*.— 1998.— Vol.17 (2).— P.187—193.
 328. Nakano S., Takayama T., Ohki H. et al. Clinical evaluation of proton pump inhibitor E3810 (rabeprazole sodium) for the treatment of GERD // *Mod. Physician*.— 1994.— Vol.14.— P.116-123.
 329. Napoleon B., Barthet M., Saurin J. et al. Endoscopic ampullectomy: Is the complication rate low enough to consider that it is an alternative treatment to surgery? Results of a multicentric retrospective study // *Endoscopy*.— 2003.— Vol.35 (Suppl. II).— P.57.
 330. Nealon W. H., Townsend C M. Jr., Thompson J. C Operative drainage of the pancreatic duct delays functional impairment in patients with chronic pancreatitis: a prospective analysis // *Ann. Surg.*— 1988.— Vol.208.— P.321-329.
 331. Neoptolemos J. P., Winslet M. C Pancreatic ascites.— In: Beger H. G., Buechler M. W., Ditschuneit H., Malfertthainer P., eds. *Chronic Pancreatitis*.— Berlin — Heidelberg: Springer Verlag, 1990.— P.269-279.
 332. Neuhaus H. Therapeutic pancreatic endoscopy // *Endoscopy*.— 2004.— Vol. 36 (1).— P.8-16.
 333. Nishi T., Forgac M. The vacuolar (H⁺)-ATPases- nature's most versatile proton pumps // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.*— 2002.— Vol.3.— P.94—103.
 334. Ohning G. V., Walsh J. H., Pisegna J. R. et al. Rabeprazole is superior to omeprazole for the inhibition of peptone meal-stimulated gastric acid secretion in *Helicobacter pylori*-negative subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol. 17 (9).— P.1109—1114.
 335. Oruc N., Ozutemiz A. O., Yukselen V. et al. Infliximab: a new therapeutic agent in acute pancreatitis? // *Pancreas*.— 2004.— Vol. 28 (1).— P.1—8.
 336. Owyang C., Louie D., Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion // *J. Clin. Invest.*— 1986.— Vol.77.— P.2042.
 337. Pantoflickova D., Dorta G., Jornod P. et al. Identification of the characteristics influencing the degree of antisecretory activity of PPIs // *Gastroenterology*.— 2000.— Vol.4 (Suppl. 2).— P. 1290.
 338. Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al. Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment Pharmacol. Ther.*— 2003.— Vol.17(12).— P.1507—1514.
 339. Pap A., Berger Z., Varro V. Trophic effect of cholecystikinin-octapeptide in man: a new way in the treatment of chronic pancreatitis? // *Digestion*.— 1981.— Vol.21.— P.163—168.
 340. Pap A., Berger Z., Varro V. Beneficial effect of a soy flour diet in chronic pancreatitis // *Mt. Sinai J. Med.*— 1983.— Vol.50.— P.208—212.
 341. Pap A., Varro V. Proteolytic inactivation of lipase as a possible cause of the uneven results obtained with enzyme substitution in pancreatic insufficiency // *Hepatogastroenterol.*— 1984.— Vol.31.— P.47—50.
 342. Pap A., Berger Z., Varro V. Complementary effect of cholecystikinin-octapeptide and soy flour treatment in chronic pancreatitis // *Mt. Sinai J. Med.*— 1984.— Vol.51.— P.254—257.
 343. Pap A., Flautner L., Tihanyi T. et al. Pancreatic function after endoscopic and surgical occlusion of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis // *Endoscopy*.— 1985.— Vol.17.— P.60-63.
 344. Pap A., Flautner L., Karacsonyi S. et al. Recovery of pancreatic function after distal resection for chronic pancreatitis: regeneration or merely functional amelioration? // *Mt. Sinai J. Med.*— 1987.— Vol.54.— P.409-412.
 345. Pap A., Varro V. Acid versus proteolytic inactivation of lipase. Comparison of the results of pancreatic replacement therapy with Panpur and Creon // *Dig. Dis. Sci.*— 1987.— Vol.32.— P.1182.
 346. Pap A., Varro V. Replacement therapy in pancreatic insufficiency with a new pancreatic preparation respecting the physiological ratio of lipase/trypsin activity // *Hepatogastroenterol.*— 1988.— Vol.35.— P.83-86.
 347. Pap A. Pancreatic adaptation, growth and regeneration in experimental chronic pancreatitis.— In: Beger H. G., Buechler M., Ditschuneit H., Malfertthainer P., eds. *Chronic Pancreatitis, Research and Clinical Management*.— Berlin — Heidelberg: Springer-Verlag, 1990.— P.122-133.

348. Pap A., Nauss L. A., DiMagno E. P. Percutaneous celiac plexus block (PCPB) associated with pain relief in chronic pancreatitis // *Pancreas*.— 1990.— Vol.5.— P.725.
349. Pap A., Boms L., Hajnal F. Essential role of cholecystokinin in pancreatic regeneration after 60% distal resection in rats // *Pancreas*.— 1991.— Vol.4.— P.412—418.
350. Pap A., Lipped G., Topa L., Berger Z. Analyses of pseudocyst content punctured before endoscopic drainage // *Pancreas*.— 1994.— Vol.6.— P.799.
351. Pap A., Hamvas J., Burai M., Topa L., Balgha V. Endoscopic technique for placement of nasojejunal feeding tube or taking serial jejunal biopsies // *Gastroenterology*.— 1995.— Vol.108.—P.382.
352. Pap A., Topa L. Multiple stents for biliary stenosis caused by chronic pancreatitis // *Digestion*.— 1997.—Vol.58 (Suppl. 2).- P.9.
353. Pap A., Topa L., Berger Z. et al. Pain relief and functional recovery after endoscopic intervention for chronic pancreatitis// *Scand. J. Gastroenterol.*— 1998.—Vol.228.— P.98—106.
354. Pap A. Pancreatic head mass: How can we treat it? Chronic pancreatitis: conservative treatment // *JOP. J. Pancreas (Online)*.- 2000.—Vol.1 (Suppl. 3).— P.143-153.
355. Partington P. ¥., Rochelle R. E. Modified Puestow procedure for retrograde drainage of the pancreatic duct // *Ann. Surg.*— 1960.—Vol.152.- P. 1037-1042.
356. Patti M. G., Pellegrini C A. Gallstone pancreatitis // *Surg. Clin. North Am.*—1990.— Vol.70.—P. 1277-1295.
357. Pederzoli P., Falconi M., Bassi C et al. Derivative surgical treatment.— In: Pederzoli P., Cavallini G., Bassi C, Falconi M., eds. *Facing Pancreatic Dilemma*.—Berlin — Heidelberg: Springer Verlag, 1994.-P.199-213.
358. Perejaslov A. A. Anticytokines management in acute pancreatitis: a mirage or reality? // *Gut*.-2002.-Vol.51 (Suppl. 3).-P.244.
359. Pietrabissa A., Vistoli P., Carobbi A. et al. Thoracoscopic splanchnicectomy for pain relief in unresectable pancreatic cancer // *Arch. Surg.*— 2000.— Vol.135.— P.332—335.
360. Pitchumoni C. S. Chronic pancreatitis. Patogenesis and management of pain // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1998.—Vol.27.—P.101 —107.
361. Ponchon T., Bory R., Hedellus F. et al. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol // *Gastrointest. Endosc.*— 1995.— Vol.42.— P. 452.
362. Pounder R. E. Pancreatic enzyme supplements and fibrosing colonopathy.— In: J. K. Aronson (ed.). *Side Effects of Drug Annual 20*.— 1997.— Chapter 36.— P.322.
363. Pozsar J., Sahin P., Laszlo F. et al. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents // *J. Clin. Gastroenterol.*- 2004.- Vol. 38 (2).- P.I 18-123.
364. Prinz C, Zanner R., Gratzl M. Physiology of gastric enterochromaffin-like cells // *Annu. J. Physiol.*— 2003.- Vol.65.- P.371-382.
365. Prinz R. A. Pancreatic duct drainage for chronic pancreatitis.— In: Beger H. G., Buchler M. W., Malferthainer P., eds. *Standards in Pancreatic Surgery*.— Berlin — Heidelberg: Springer Verlag, 1993.— P.554-564.
366. Prinz R- A. Surgical options in chronic pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*— 1993.— Vol.14.—P.97—105.
367. Prinz R. A., Greenlee H. B. Pancreatic duct drainage in 100 patients with chronic pancreatitis//*Ann. Surg.*- **1981**.— **Vol.194**.— **P.313—320**.
368. Proesmans M., De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes // *Eur. J. Pediatr.*—2003.—Vol. 162 (11).—P.760-763.
369. Puestow C. B., Gillesby W. J. Retrograde surgical drainage of pancreas for chronic pancreatitis // *Arch. Surg.*— 1958.- Vol.76.— P.898-906.
370. Ramo D. J., Puolakkainen P. A., Seppalo K. et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1989.—Vol.24.—P.688.
371. Ramsden W. H., Moya E. F., Littlewood J. M. Colonic wall thickness, pancreatic enzyme dose and type of preparation in cystic fibrosis // *Arch. Dis. Child.*— 1998.— Vol.79.— P.339—343.
372. Reber H. A., Karanjia N. D., Alvarez C et al. Pancreatic blood flow in cats with chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1992.—Vol.103.— P.652—659.
373. Regan P. T., Malagelada J. R., DiMagno E. P. et al. Comperative effects of antacids, cimetidine, and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency // *N. Engl. J. Med.*,- 1977.- Vol.297.- P.854-858.
374. Regan P. T., Malagelada J. R., DiMagno E. P., Go V. L. W. Reduced intraluminal bile acid

- concentrations and fat maldigestion in pancreatic insufficiency: correction by treatment // *Gastroenterology* — 1979.— Vol.77.— P.285—289.
375. Reichard K. W., Vinocur C D., Franco M. et al. Fibrosing colonopathy in children with cystic fibrosis // *J. Pediatr. Surg.*— 1997.- Vol. 32 (2).- P.237-242.
 376. Roberts I. M. Enzyme therapy for malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency // *Pancreas* — 1989.— Vol.4.- P.496-503.
 377. Rollins M. D., Meyers R. L. Frey procedure for surgical management of chronic pancreatitis in children // *J. Pediatr. Surg.*- 2004.- Vol.39.- P.817-820.
 378. Ri(sch W., Philipp J., Gebhardt Ch. Endoscopic duct obstruction in chronic pancreatitis // *Endoscopy*.— 1979.-Vol.1.- P.43-46.
 379. Sachs G. Proton pump inhibitors and acid-related diseases // *Pharmacothcr.*— 1997.— Vol.17.— P.22—37.
 380. Sachs G., Munson K., Balaji V. N. et al. Functional domains of the gastric H,K-ATPase // *J. Bioenerg. Biomembr.*— 1989.- Vol.21.— P.573-578.
 381. Sachs G., Shin J. M., Pratha V., Hogan D. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors // *Drugs Today (Bare.)* — 2003.— Vol.39 (Suppl.)— P.I 1 — 14.
 382. Sahel J. Endoscopic drainage of pancreatic cysts // *Endoscopy*.—1991.—Vol.21.— P.181-184.
 383. Sahel J., Sarles H. Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // *Dig. Dis. Sci.*— 1979.- Vol.24.- P.897.
 384. Sandkuhler J., Fu Q. G., Helmchen C Spinal somatostatin superfusion in vivo affects activity of cat nociceptive dorsal horn neurons: comparison with spinal morphine // *Neuroscience*.— 1990,— Vol.34.— P.565.
 385. Sandouk F., Masrizada M., Haffar S. Endoscopic management of chronic pancreatitis // *Gut*.-2002.-Vol.51 (Suppl. III).-P.259.
 386. Sargen K., Kingsnorth A. N. Management of gallstone pancreatitis: effects of deviation from clinical guidelines//*JOP. J. Pancreas (Online)*.—2001.—Vol.5.—P.317—322.
 387. Sarner M. Treatment of pancreatic exocrine deficiency // *World J. Surg.*— 2003.—Vol. 27 (11).— P.I 192—1195.
 388. Sauerbruch T., Holl J., Sackmann M., Paumgartner G. Extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic stones // *Gut*,— 1989,— Vol.80.— P. 1406.
 389. Sawyer R., Frey C F. Is there still a role for in distal pancreatectomy in surgery for chronic pancreatitis? // *Am. J. Surg.*— 1994.— Vol.168.— P.6—9.
 390. Schafmayer A., Becker H. D., Werner M. et al. Plasma cholecystokinin levels in patients with chronic pancreatitis // *Digestion*.— 1985,— Vol.32.— P. 136.
 391. Schneider M. U., Knoll-Ruzicka M. L., Domschke S. et al. Pancreatic enzyme replacement therapy: comparative effects of conventional and enteric-coated microspheric pancreatin and acid stable fungal enzyme preparations on steatorrhea in chronic pancreatitis // *Hepato-gastroenterol.*— 1985.— Vol.32.— P.97—102.
 392. Seicean A., Grigorescu M., Tantau M. et al. Pain in chronic pancreatitis: assessment and relief through treatment // *Rom. J. Gastroenterol.*— 2004,— Vol. 13 (1).— P.9—15.
 393. Sellar C A., Friess H., Buchler M. W. Thrombosis of the portal and splenic vein.— In: Berger H. G., Warshaw A. L., Buchler M. W., Carr-Locke D. L., Neoptolemos J. P., Russell C, Sarr M. G., eds. *The Pancreas*.— London: Blackwell Science, 1998.— P.761—765.
 394. Sherman S., Kopecky K. K., Brashear A., Lehman G. A. Percutaneous celiac plexus block with botulinum toxin A did not help the pain of chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1995.- Vol. 20 (4).— P.343.
 395. Sherman S., Lehman G. A. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis.— In: Howard J., Idezuki Y., Ihse I., Pring R., eds. *Surgical diseases of the pancreas*.—3rd ed.—Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
 396. Sherman S., Lehman G. A., Hawes R. B., Ponich T., Miller L. S., Cohen L. B. et al. Pancreatic ductal stones: frequency of successful endoscopic removal and improvement in symptoms // *Gastrointest. Endosc*— 1991.—Vol.37.— P.511— 517.
 397. Sherry A. Al., Malinowska D. H., Morris R. E. et al.. Localization of C1C-2 Cl-channels in rabbit gastric mucosa // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*— 2001.—Vol.280.— P. 1599—1606.
 398. Shirai N., Furuta T., Miriyama Y., Okochi H., Kobayashi K., Takashima M. et al. Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole on intragastral pH // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2001.— Vol.15.— P.1929—1937.
 399. Shall G. E., Lingrel J. B. Molecular cloning of the rat stomach H,K-ATPase // *J. Biol. Chem.*— 1986.- Vol.261.— P.16 788-16 791.
 400. Slaff J. I., Jacobson D., Tillman C R. et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // *Gastroenterology*.— 1984,— Vol.87.— P.44.

401. Skiff J. I., Wolfe M. M., Toskes P. P. Elevated fasting cholecystokinin levels in pancreatic exocrine impairment: evidence to support feedback regulation // J. Lab. Clin. Med.— 1985.— Vol.105.— P.282.
402. Smits M. E., Badiga S. M., Rauws E. A. J. et al. Long-term results of pancreatic stems in chronic pancreatitis // Gastrointest. Endosc.— 1995.— Vol.42.— P.461.
403. Smyth R. L., Ashby D., O'Hea U., Burrows E., Lewis P., van Vefcen D., Dodge J. A. Fibrosing colonopathy in cystic fibrosis: results of a case-control study // Lancet.— 1995.— Vol. 346 (11).— P.1247—1251.
404. Spannagel A. W., Green G. M., Guan D. et al. Purification and characterization of a luminal CCK-releasing factor from rat intestinal secretion // Proc. Natl. Acad. Sci. USA — 1996.— Vol.93.— P.4415.
405. Spicak A., Hubaczova M., Antos F. et al. The role of antibiotic treatment in severe form of acute pancreatitis: A randomized prospective study // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2002.— Vol.17 (Suppl.).— P.499.
406. Srinathan S. K., Barkun S., Mehta, S. N. et al. Evolving management of mild-to-moderate gallstone pancreatitis // J. Gastrointest. Surg.— 1998.— Vol.2.— P.385—390.
407. Stevens J. C., Maguiness K. M., Hollingsworth J., Heilman D. K., Chong S. K. Pancreatic enzyme supplementation in cystic fibrosis patients before and after fibrosing colonopathy // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.— 1998.— Vol. 26 (1).— P.80-84.
408. Su S. B., Motoo Y., Xie M. J. et al. Expression of transforming growth factor-beta in spontaneous chronic pancreatitis in the WBN/Kob rat // Dig. Dis. Sci.— 2000.— Vol. 45 (J).— P.151-159.
409. Sugerman H. J., Bamhart G. R., Newsome N. H. Selective drainage for pancreatic, biliary and duodenal obstruction secondary to chronic fibrosing pancreatitis // Ann. Surg.— 1986.— Vol.203.— P.558-567.
410. Suzuki A., Mizumoto A., Rerknimitr R. et al. Effect of bacterial or porcine lipase with low- or high-fat diets on nutrient absorption in pancreatic-insufficient dogs // Gastroenterol.— 1999.— Vol. 116 (2).— P.431-437.
411. Szabo S., Usadel K. H. Cytoprotection-organoprotection by somatostatin: gastric and hepatic lesions // Experientia.— 1982.— Vol.38.— P.254.
412. Taylor R. H., Bagley F. H., Braash J. W., Warren K. W. Ductal drainage or persection for chronic pancreatitis // Am. J. Surg.— 1981.— Vol.141.— P.28—33.
413. Thiruvengadam R., DiMaio E. P. Inactivation of human lipase by proteases // Am. J. Physiol.— 1988.— Vol.255.— P.476-481.
414. Thompson S. R., Hendry W. S., McFarlane G. A., Davidson A. 1. Epidemiology and outcome of acute pancreatitis // Br. J. Surg.— 1987.— Vol.74.— P.398—401.
415. Toh S. K. C., Phillips S., Johnson C. D. A prospective audit against national standards of the presentation and management of acute pancreatitis in the South of England // Gut.— 2000.— Vol.46.— P.239-243.
416. Toouli J., Brooke-Smith M., Bassi C. et al. Guidelines for the management of acute pancreatitis // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2002.— Vol.17 (Suppl.).— P.15—19.
417. Toskes P. P. Medical therapy of chronic pancreatitis // Semin. Gastrointest. Dis.— 1991.— Vol.2.— P.188.
418. Toskes P. P., Forsmark C. E., DeMeo M. T. et al. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis // Pancreas.— 1993.— Vol. 8 (6).— P.774.
419. Tran T. M. et al. Effects of a proton pump inhibitor in cystic fibrosis // Acta Paediatr.— 1998.— Vol.87.— P.553-558.
420. Trapnell J. E. Chronic relapsing pancreatitis: a review of 64 cases // Br. J. Surg.— 1979.— Vol.66.— P.471.
421. Travaso L. W., Longmire W. P. Preserving of the pylorus in pancreaticoduodenectomy // Surg. Gynecol. Obstet.— 1978.— Vol.146.— P.959.
422. Ukita T., Seike M., Ikeda M. et al. Pancreatic stenting in chronic pancreatitis with stricture and/or pancreatolithiasis // Gut.— 2003.— Vol.52 (Suppl. VI).— P.83.
423. Ulrich C. D. Novel applications of somatostatin analogues in gastroenterology. Pancreatitis: clinical evidence defining benefits // Postgraduate institute for medicine, 2002.
424. Uomo G. Pancreatic head mass: How can we treat it? Acute pancreatitis: conservative treatment // JOP. J. Pancreas (Online).— 2000.— Vol.1 (Suppl. 3).— P.130—137.
425. Usadel K. B., Kessler H., Rohr G. et al. Cytoprotective properties of somatostatins // Klin. Wochenschr.— 1986.— Vol.64 (Suppl. 7).— P.59.
426. Van Outryve M., Mayeur S., Meeus M. A. et al. A double-blind crossover comparison study of the safety and efficacy of mebeverine with mebeverine sustained release in the treatment of irritable bowel syndrome // J. Clin. Pharm. Ther.— 1995.— Vol.20.— P.277—278.

427. Van Velzen D. Colonic strictures in children with cystic fibrosis on low-strength pancreatic enzymes // *Lancet*. - 1995.- Vol.346.- P.499-500.
428. Van Velzen D., Ball L. M., Dezfulian A. R. et al. Comparative and experimental pathology of fibrosing colonopathy// *Postgrad. Med. J.*— 1996.- Vol. 72 (Suppl. 2).- P.39-48.
429. Varadarajulu S., Wallace M. B. Applications of endoscopic ultrasonography in pancreatic cancer // *Cancer Control*.— 2004.— Vol. 11.- P. 15-22.
430. Venn R. P., Brown R. D., Halline A. G The role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in acute and chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.*—2002.—Vol. 34 (5).- P.560-568.
431. Warrington S. J. et al. Rabeprazole is more potent than esomeprazole in control of gastric pH in healthy volunteers // *Gut*.— 2001.— Vol.49 (Suppl. 3).— P.2800.
432. Warshaw A. L. Conservation of pancreatic tissue by combined gastric, biliary, and pancreatic duct drainage for pain from chronic pancreatitis // *Am. J. Surg.*— 1985.— Vol.149.— P.563.
433. Waters B. L. Cystic fibrosis with fibrosing colonopathy in the absence of pancreatic enzymes // *Pediatr. Dev. Pathol.*— 1998.- Vol. 1 (1).- P.74—78.
434. Wehrmann T., Schmitt T. H., Arndt A. et al. Endoscopic injection of botulinum toxin in patients with recurrent acute pancreatitis due to pancreatic sphincter of Oddi dysfunction // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2000,— Vol.J4,— P.1469—1477.
435. Whitehead A. M. Study to compare the enzyme activity acid resistance and dissolution characteristics of currently available pancreatic enzyme preparations // *Pharm. Weekbl. Sci.*—1988.—Vol.10.—P.12.
436. Wiersema M. J. Endosonographic guided celiac plexus neurolysis, — In: Bhutani M., ed. *Interventional Endoscopic Ultrasonography*.— Chapter 15.— Amsterdam: Harwood Academic Publisher, 1999,- P.I 17-123.
437. Williams S. T., Weltering E. A., O'Dorisio T. M., Fletcher W. S. Effect of octreotide acetate on pancreatic exocrine function // *Am. J. Surg.*— 1989.— Vol.157.— P.459.
438. Wong G. Y., Schroeder D. R., Cams P. E. et al. Effect of neurolytic celiac plexus block on pain relief, quality of life, and survival in patients with unresectable pancreatic cancer: A randomized controlled trial // *JAMA*,— 2004.— Vol.291.— P. 1092—1099.
439. World Health Organization. Cancer pain Relief and Palliative Care: Report of a WHO Expert Committee.—Geneva: World Health Organization; 1990, Technical report series 804.
440. Worning H. The effect of enzyme substitution in patients with pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.*- 1980,- Vol.15.- P.529-533.
441. Wyncoll D. L., Beale R. J. Prospective placebo-controlled randomized trial of lexipafant in predicted severe acute pancreatitis // *Brit. J. Surg.*— 1998.— Vol. 85 (2).— P.279—280.
442. Yokota T., Matsui H., Matsuura B. et al. Direct effect of proton pump inhibitors on histamine release from rat enterochromaffin-like cells // *Eur. J. Pharmacol.*— 2003.— Vol. 481.-P.233-240.
443. Zentler-Munro P. L, Fitzpatrick W. J. F., Batten J. C, Northfield T. C Effect of intrajejunal acidity on aqueous phase bile acid and lipid concentrations in pancreatic steatorrhea due to cystic fibrosis // *Gut*.— 1984,— Vol.25.— P.500—507.
444. Zentler-Munro P. L., Northfield T. C Review: pancreatic enzyme replacement — applied physiology and pharmacology // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 1987,— Vol. J.— P.575—592.
445. Zerega J., Lerner S., Meyer J. H. Direct duodenal delivery of large doses ofpancreatin fails to normalize fat absorption in pancreatic insufficiency // *Gastroenterology*.— 1987.— Vol.92.- P. 1709.

Осложнения и исходы хронического панкреатита

К настоящему моменту считается, что ХП имеет достаточно широкий спектр осложнений, на наш взгляд, наиболее подробно представленный в клинико-морфологических классификациях В. Т. Ивашкина и соавт. (1990) [12] и Я. С. Циммермана (1995) [29] (см. главу 4). Однако до сих пор не решен вопрос, что является осложнениями, а что исходами ХП. В частности, как расценивать закономерно возникающие функциональные нарушения — внешнесекреторную недостаточность ПЖ и панкреатогенный сахарный диабет — в качестве осложнений или исходов ХП? Некоторые авторы отвечают на этот вопрос, выделяя ранние и поздние осложнения ХП, к числу последних относя и функциональные нарушения [29]. Весьма актуален этот вопрос и в отношении рака ПЖ, поскольку взаимосвязь протоковой карциномы ПЖ и ХП несомненна (см. раздел 7.2.3.). Это позволило еще в середине 90-х годов прошлого века А. И. Хазанову [28] и А. Л. Гребеневу [8] рассматривать рак ПЖ в качестве осложнений ХП.

Обращаясь к патофизиологии и морфологии ХП (см. главы 1—3), можно заключить, что для всех форм панкреатита (за исключением аутоиммунного) характерен единый воспалительно-дегенеративный процесс с исходом в фиброз и атрофию ПЖ. Высокая вероятность развития рака ПЖ на фоне ХП, превышающая частоту его возникновения в общей популяции на 1—2 порядка (!), ставит еще один вопрос: рак ПЖ — это осложнение или исход панкреатита? Следовательно, развитие функциональных нарушений и малигнизации — скорее закономерность, характерная для всех форм панкреатита, что позволяет их рассматривать в качестве исходов ХП. При этом закономерно возникает вопрос, почему не у всех больных ХП развиваются функциональные нарушения и рак ПЖ? На наш взгляд, вероятность развития этих исходов в большей степени зависит от длительности воспалительно-дегенеративного процесса и этиологии ХП. Так, при НП и тропическом ХП, характеризующихся ранней клинической манифестацией и длительным анамнезом, функциональные нарушения и рак ПЖ встречаются значительно чаще, чем при других формах панкреатита. Конечно же, необходимо учитывать недавние открытия в молекулярной генетике, доказавшие наследственный характер возникновения рака ПЖ, особенно это касается случаев семейного рака, сцепленного с рядом генетических дефектов. Однако ни для кого не секрет, что фенотипическое выражение наследуемых или спорадических мутаций значительно возрастает на фоне хронического воспаления, как это показано множественными исследованиями в отношении высокой вероятности малигнизации у больных язвенной болезнью желудка, пищеводом Барретта, хроническими вирусными гепатитами, хроническими бронхитами, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими заболеваниями.

Таким образом, имеющиеся в настоящее время научные данные позво-

ляют нам считать, что нарушения инкреторной и внешнесекреторной функции ПЖ у больных ХП, а также рак ПЖ можно считать вероятными исходами заболевания. Прочие изменения, возникающие у больных ХП и ухудшающие его течение и прогноз, вероятно, следует отнести к осложнениям.

Итак, в соответствии с вышеизложенным, опираясь на классификации В. Т. Ивашкина и соавт. (1990) [12] и Я. С. Циммермана (1995) [29], можно выделить следующие осложнения ХП:

1. Нарушения оттока желчи.
2. Дуоденальный стеноз.
3. Инфекционные и воспалительные осложнения (холангит, абсцессы ПЖ, парапанкреатит, эрозивный эзофагит, «ферментативный холецистит», а также пневмония, выпотной плеврит, острый респираторный дистресс-синдром, паранефрит, острая почечная недостаточность и др.).
4. Кисты и псевдокисты ПЖ.
5. Портальная гипертензия (подпеченочная форма).

В связи с этим, в этой главе мы кратко рассмотрим основные осложнения и исходы ХП, включая и рак ПЖ.

7.1. Осложнения хронического панкреатита

7.1.1. Нарушения оттока желчи

Достаточно тяжелым и опасным осложнением ХП является механическая желтуха, возникающая, как правило, при обострении ХП со значительным увеличением головки ПЖ в размерах, включая псевдотуморозные формы ХП со сдавлением интрапанкреатического отдела общего желчного протока, вплоть до тубулярного стеноза [14]. Кроме того, причинами желтухи являются крупные ретенционные кисты, расположенные в области головки ПЖ, массивный перихоледохеальный лимфаденит [13] и динамическая непроходимость общего желчного протока [23]. В последнем случае сдавление холедоха отсутствует, но воспалительные изменения стенки нарушают моторную функцию холедоха, что приводит к задержке желчеотделения [23]. В целом, частота выявления стеноза интрапанкреатической части общего желчного протока варьирует в пределах 10—46 % случаев [114, 137].

В отличие от билиарнозависимого панкреатита, причиной которого является холедохолитиаз, у больных псевдотуморозным ХП в случае возникновения механической желтухи конкременты в супрастенотическом отделе холедоха, как правило, не образуются [14].

Больные с непроходимостью желчных протоков и механической желтухой поступают, как правило, в хирургические стационары, где наряду с подготовкой к возможной операции им проводится дифференциальный диагноз желтухи и определяется рациональная хирургическая тактика. Следует помнить, что наиболее часто такие желтухи не носят выраженный характер, могут нарастать постепенно и в ряде случаев проявляются только субиктеричностью склер и признаками холестаза в биохимическом анализе крови. Поэтому достаточно часты случаи, когда необследованные больные с умеренной панкреатогенной желтухой оказываются в гастроэнтерологических и терапевтических отделениях. Также нередки догоспитальные ошибки у больных алкогольным ХП со стенозом интрапанкреатического отдела холедоха, ассоциированным с алкогольными поражениями печени,

когда клинически диагностируется паренхиматозная желтуха на фоне «алкогольного цирроза печени» без учета состояния проходимости холедоха. Следует отметить, что возникновение паренхиматозной желтухи при токсическом гепатите возможно на фоне тяжелой интоксикации, особенно при портальном сбросе эндогенных токсичных веществ [13] (так называемый гепатопривный синдром), при передозировке парацетамола, что встречается нередко у пациентов болевыми формами ХП, особенно на фоне хронического алкоголизма. Однако в этих случаях выраженность желтухи редко бывает значительной, хотя другие функции печени, прежде всего белковосинтезирующая, могут быть существенно нарушены и проявляются клинической картиной печеночной недостаточности [13].

В биохимических тестах пациента с желтухой на фоне ХП основным лабораторным синдромом является синдром холестаза. Характерная особенность его — преимущественное возрастание концентрации конъюгированного (прямого) билирубина и вследствие этого существенное возрастание уровня общего билирубина сыворотки крови. Одновременно выявляется повышение щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы, холестерина. При стойкой гипербилирубинемии выше 140—170 мкмоль/л выявление повторной отрицательной реакции на стеркобилин в кале очень подозрительно на полную обтурацию интрапанкреатического отдела холедоха. В моче при этом определяется билирубин при стойко отрицательной реакции на уробилин. У больных механической желтухой диагностируется и цитолитический синдром, который, как правило, выражен умеренно. Наиболее характерно незначительное (до 50 % от верхней границы нормы) повышение трансаминаз и лактатдегидрогеназы. При повышении маркеров цитолиза более чем в 2 раза следует думать о развитии реактивного гепатита или гепатопривного синдрома.

Чаще всего ранний клинико-лабораторный мониторинг в комплексе с УЗИ, доступные большинству лечебно-профилактических учреждений, позволяют установить диагноз панкреатогенной механической желтухи. При несвоевременном обращении за медицинской помощью больных ХП с интрапанкреатическим стенозом холедоха может развиваться картина реактивного гепатита (см далее), значительно осложняющего проведение дифференциального диагноза. Современное оснащение центральных медицинских учреждений России позволяет применять для дифференциального диагноза неинвазивные методики — ЭУС и МРХПГ.

На наш взгляд, все больные ХП с малейшими подозрениями на механический характер желтухи должны быть осмотрены хирургом для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения. Принципиальным вопросом является целесообразность дообследования с использованием инвазивных вмешательств, включая ЭРХПГ, чрескожную чреспеченочную холангиографию и т. д. На наш взгляд, применение ЭРХПГ в данной ситуации не должно рассматриваться в качестве обязательной диагностической методики, как это имеет место при билиарнозависимом панкреатите. Это обусловлено тем, что применение ЭРХПГ у таких больных чрезвычайно опасно и малоинформативно, поскольку ятрогенная инвазия в протоковую систему железы на фоне выраженного обострения ХП может вызвать ухудшение течения заболевания, вплоть до развития деструктивного панкреатита. Из-за тубулярного стеноза холедоха последний может контрастироваться только в дистальной своей части, поскольку контраст, не проникая в зону стеноза, не даст четкой картины причины сужения.

Важнейшим дифференциально-диагностическим признаком панкреатогенной желтухи является быстрая ее редукция на фоне стандартного лече-

ния ХП. В случаях выявления органического стеноза интрапанкреатической части общего желчного протока показано эндоскопическое лечение (стентирование), при его неэффективности — оперативное лечение. Чаще выполняют наложение билиодигестивных анастомозов (холедоходуоденостомия, холедохоеюностомия) [14].

На фоне хронической билиарной обструкции может развиваться реактивный гепатит, при длительном субкомпенсированном стенозе холедоха — вторично-билиарный цирроз печени [134].

7.1.2. Дуоденальный стеноз

Дуоденальная непроходимость — достаточно редкое осложнение ХП [38]; она вызывается сдавлением двенадцатиперстной кишки увеличенной головкой ПЖ при псевдотуморозном ХП, крупных кистах головки рапсегас, при переходе воспаления с ретродуоденальной части ПЖ на стенку кишки. Поэтому наиболее значительные морфологические изменения, ведущие к непроходимости, развиваются на уровне постбульбарных отделов ДПК. Нарастанию дуоденальной непроходимости в значительной мере способствуют функциональные двигательные расстройства органа нервно-рефлекторного характера, особенно на фоне ХП с выраженным болевым абдоминальным синдромом.

Клиническими проявлениями дуоденального стеноза наряду с признаками ХП являются: частая, истощающая рвота (особенно характерна рвота пищей, съеденной накануне), «тухлые» отрыжки и другие классические симптомы. Достаточно быстро развиваются нарушения нутритивного статуса, выраженный дефицит микронутриентов, обезвоживание и водно-электролитные расстройства.

Диагноз стеноза, его степень и уровень устанавливают при помощи контрастного рентгенологического исследования желудка и фиброгастро-дуоденоскопии, причем эти методы являются взаимодополняющими.

Лечение дуоденальной непроходимости такого генеза проводят по двум направлениям. Основой консервативного лечения при этом осложнении ХП является срочная коррекция опасных для жизни водно-электролитных нарушений при помощи адекватной выявленным сдвигам инфузионной терапии. При возможности эндоскопического проведения за зону стеноза назоинтестинального зонда проводится энтеральное зондовое питание (см. главу 6), что является более физиологичным, чем парентеральное питание.

Однако при декомпенсированном состоянии больных, обусловленном длительным периодом существования стеноза без адекватной лечебной тактики, показана только смешанная нутритивная поддержка (в случае возможности установления зонда) или парентеральное питание. Это объясняется тем, что инфузионно быстрее восполняется дефицит микро- и макронутриентов, и при длительном стенозе развивается атрофия ворсинок энтероцитов и бактериальная контаминация тонкой кишки. В то же время энтеральное зондовое питание по стандартной программе в этой ситуации не только не улучшит состояния больного, а существенно ухудшит ввиду развития клиники осмотической диареи, резкого усиления метеоризма и болевого абдоминального синдрома. Поэтому в таких случаях нутритивная коррекция и должна носить характер смешанной: преимущественно парентеральное по убывающей программе и энтеральное зондовое — по нарастающей.

Проводя нутритивную поддержку, нельзя забывать и о лечении собст-

венно ХП, поскольку в некоторых случаях редукция воспалительных изменений уменьшает степень выраженности дуоденального стеноза и позволяет перевести больного на палатный режим и пероральное питание. В ряде случаев компенсированный дуоденальный стеноз (например, при крупных недренируемых кистах ПЖ) может протекать длительное время латентно и больные не обращаются за медицинской помощью. Декомпенсация у них возникает при обострении дуоденита, адекватное лечение которого может облегчить страдания пациентов и редуцировать клинику стеноза.

Основным методом лечения дуоденального стеноза является хирургическое лечение. Срочно проведенная операция наружного или внутреннего дренирования кисты ПЖ, сдавливающей двенадцатиперстную кишку, разрешает ее непроходимость. При псевдотуморозном ХП, резистентном к консервативной терапии, выполняют гастроеюностомию на длинной кишечной петле с брауновским межкишечным анастомозом [13J].

7.1.3. Инфекционные и воспалительные осложнения

7.1.3.1. Холангит

В ряде случаев у больных ХП с механической желтухой, обусловленной сдавлением интрапанкреатического отдела холедоха (см. раздел 7.1.1) или холедохолитиазом, отмечается присоединение таких клинических симптомов, как нарастающие холестаз и лихорадка, высокий лейкоцитоз, интоксикация, и энцефалопатия. Как правило, такая клиническая картина бывает обусловлена развитием холангита. В этом случае возникают показания к наружному отведению желчи [13, 14], что наиболее эффективно достигается холангиостомией с помощью Т-образной трубки. При отсутствии холедохолитиаза может быть выполнена холецистостомия.

7.1.3.2. Оментит, лигаментит, эпиплоит

В основе всех этих осложнений лежит ферментативное поражение содержащих жировую клетчатку образований — большого сальника, связок брюшины и жировых привесков толстой кишки, приводящее затем к вторичному перифокальному воспалению.

Различают три варианта панкреатогенного оментита, которые могут быть и этапами развития осложнения: ферментативный, инфильтративный и гнойно-некротический. Морфологически ферментативный оментит характеризуется отеком большого сальника, кровоизлияниями в его ткань и стеатонекрозами. Чем толще и массивнее сальник, тем распространеннее его некротическое поражение: очаги стеатонекрозов нередко множественные и сливающиеся между собой. Инкапсуляция стеатонекрозов приводит к развитию в дальнейшем поликистозного оментита с возможным нагноением сальниковых кист. Ко 2—3-й неделе развития панкреатогенного воспаления может возникнуть диффузное пропитывание сальника жидким гноем или формирование в его толще абсцессов с секвестрами. Гнойно-некротический оментит может осложниться распространенным гнойным перитонитом либо, прилегая к передней брюшной стенке, нагноением операционной раны и эвентрацией в гнойную рану.

Из связок живота факторами панкреатической агрессии нередко повреждается круглая связка печени. Лигаментит и эпиплоит клинически еще

менее отчетливы, чем оментит, и надежно распознаются только при лапароскопии или во время необходимого внутрибрюшного вмешательства.

Тяжелые поражения большого сальника служат показанием к его резекции, особенно у тучных пациентов. При невозможности такого вмешательства и удаления сальника с абсцессами или кистозными полостями, содержащими гной, показаны вскрытие таких полостей, секвестрэктомия и дренирование [13].

7.1.3.3. Панкреатогенные абсцессы

Панкреатогенные абсцессы могут осложнять ОП и локализоваться в самой ПЖ, в парапанкреатической клетчатке, в прилежащих к ПЖ клетчаточных пространствах паранефрия и средостении.

Абсцессы ПЖ, т. е. изолированные гнойники в толще паренхимы органа, встречаются более редко и развиваются вследствие вторичного инфицирования и расплавления глубоких очагов панкреонекроза. Они формируются не ранее чем через 2—3 нед от начала заболевания и локализуются, как правило, в головке ПЖ. Интрапанкреатические гнойники часто сочетаются с парапанкреатитом или оментобурситом [13].

В клинической картине абсцесса ПЖ наряду с общими симптомами, характерными для любого тяжелого гнойно-воспалительного процесса (резкая слабость больного, гектическая лихорадка, ознобы, гиперлейкоцитоз и др.), появляются признаки влияния гнойника как объемного образования на прилежащие органы. При абсцессе головки ПЖ нередко выявляются признаки сдавления двенадцатиперстной кишки и холедоха с нарушением эвакуации содержимого.

Ведущими методами диагностики абсцессов ПЖ являются УЗИ и КТ. При обнаружении абсцесса выполняют его пункцию с УЗ- или КТ-контролем с последующей установкой двухпросветного дренажа с санацией полости абсцесса. В случае неадекватности этих мер возникают показания к лапаротомии, хирургическому вскрытию и удалению гнойного очага с последующим его дренированием. Следует учитывать, что даже при успешно выполненной операции эффект лечения зависит также и от адекватной предоперационной подготовки и ведения больного в послеоперационном периоде, включающих нутритивную поддержку, антибактериальную терапию, иммунокоррекцию, в том числе и экстракорпоральную (ультрафиолетовое облучение крови и др.).

Определенные сложности в выявлении и лечении абсцессов pancreas представляют собой случаи сочетанных гнойных локализованных осложнений и, в частности, сочетание с гнойным парапанкреатитом или оментобурситом. В этих случаях вмешательство часто ограничивают вскрытием и дренированием гнойных очагов вокруг ПЖ, а внутриорганный абсцесс просматривается и может стать основой новых осложнений, вплоть до развития панкреатогенного сепсиса. Иногда наряду с тяжелым гнойным воспалением в ПЖ и забрюшинной клетчатке возникают полдиафрагмальные абсцессы — левосторонний и подпеченочный. Следствием прорыва гнойно-некротического очага, расположенного по нижнему краю pancreas, в брюшную полость через мезоколон может быть межкишечный абсцесс, установить наличие которого иногда удается только при открытой ревизии брюшной полости [13].

Редкими, но очень тяжелыми осложнениями абсцессов ПЖ могут стать тромбоз воротной вены и пилефлебит, прорыв абсцесса в двенадцатипер-

стную кишку, желудок или холедох, аррозийное кровотечение из прилежащих сосудов, питающих головку ПЖ, гнойный плеврит. Поэтому сохранение признаков активной гнойной инфекции после санирующей хирургической операции в этой зоне позволяет предположить наличие внутриорганный гноя, предпринять повторную лапаротомию и тщательную ревизию ПЖ или поиск гнойного процесса в печени или селезенке [13].

У пациентов с билиарным ХП с наличием вовремя не диагностированного холедохолитиаза возможно развитие холангиогенных абсцессов печени. Они протекают с ознобами, высокой лихорадкой, желтухой, гиперлейкоцитозом с гематологическими признаками микробной интоксикации. Физикально можно определить увеличение печени, резко положительный симптом Ортнера, высокое стояние купола диафрагмы справа и ограничение подвижности нижнего края правого легкого. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявляют дисковидные ателектазы преимущественно в нижней доле правого легкого или правосторонний плеврит. По данным УЗИ и КТ выявляют локализацию и размеры абсцесса печени, при ЭРХПГ — причину холангита (камень холедоха, стеноз БДС и др.).

Лечение холангитических абсцессов печени включает введение массивных доз антибиотиков в режиме интрапортальной перфузии через катетеризированный чревной ствол или аорту выше его отхождения. Показанием к оперативному лечению является наличие крупных гноевых очагов печени, которые можно дренировать чрескожно под УЗИ- или КТ-контролем либо при лапароскопии (в зависимости от локализации абсцесса) с последующей установкой двухпросветного дренажа [13].

Абсцессы селезенки чаще развиваются при инфаркте селезенки. Клинические характеризуются болевым абдоминальным синдромом, преимущественно локализованным в левом подреберье. Иногда удается пропальпировать увеличенную и болезненную селезенку. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки выявляется высокое стояние левого купола диафрагмы и ограничение его подвижности, левосторонний реактивный выпотной плеврит. Диагноз подтверждается данными УЗИ и КТ и окончательно устанавливается после диагностической пункции селезенки через межреберный промежуток под контролем УЗИ. Вскрытие и дренирование абсцесса селезенки чаще производят через ложе резецированного ребра над его зоной после предварительной пункции полости абсцесса и уверенного получения содержимого [13].

7.1.3.4. Парапанкреатит

Парапанкреатит — наиболее частое локализованное осложнение панкреатита, характеризующееся воспалительным поражением забрюшинной околопанкреатической клетчатки. Все панкреатогенные парапанкреатиты в зависимости от связи с атакой ХП или с ОП подразделяют на острые и хронические. Острые парапанкреатиты подразделяются на серозно-геморрагические, некротические и гнойно-некротические, а хронические — на склеротические или поликистозные.

Острые парапанкреатиты. В ранние сроки после атаки панкреатита поражение парапанкреатической клетчатки проявляется в форме отека, геморагии или жировых некрозов. Серозное и серозно-геморрагическое пропитывание забрюшинной клетчатки при адекватном консервативном лечении отечного панкреатита в ближайшие дни после его возникновения,

как правило, подвергается обратному развитию и не всегда дает вторичную воспалительную реакцию. Реже возникают массивные кровоизлияния в забрюшинную клетчатку с образованием мелких сгустков в местах диапедезно излившейся крови. В этом случае попавшая в клетчатку кровь способствует выраженной перифокальной воспалительной реакции с образованием значительного инфильтрата вокруг ПЖ.

Причиной инфильтративно-некротического парапанкреатита, помимо геморрагической имбибии забрюшинной клетчатки, являются массивные жировые некрозы. В асептических условиях такое инфильтративно-некротическое поражение клетчатки либо подвергается медленному (в течение 3 мес и более) частичному рассасыванию с Рубцовыми изменениями клетчатки вокруг ПЖ, либо оканчивается развитием парапанкреатической кисты.

В условиях гнойно-гнилостной инфекции на месте инфильтрата развивается гнойно-некротический парапанкреатит, характерной чертой которого является расплавление некротических очагов забрюшинной клетчатки, локализация которых может быть различной.

Диагностировать острый парапанкреатит несложно, если помнить, что серозные и геморрагические поражения забрюшинной клетчатки развиваются у всех больных с тяжелым *ОН*. Переход воспаления при инфильтративно-некротическом или гнойно-некротическом парапанкреатите на брыжейку тонкой и ободочной кишки у таких пациентов проявляется выраженным кишечным парезом. При распространении процесса на клетчатку боковых каналов живота обнаруживается отечность подкожной клетчатки поясничной области. Значительная протяженность инфильтративно-некротического поражения клетчатки характеризуется болезненной припухлостью и выявляется при КТ. Значительные по размеру парапанкреатиты с локализацией основного инфильтрата в области головки ПЖ сопровождаются симптомами сдавления двенадцатиперстной кишки или холедоха.

Лечение серозно-геморрагического и геморрагического парапанкреатитов в основном консервативное, включающее коррекцию терапии панкреатита, усиленную дезинтоксикационную терапию и введение антибактериальных препаратов с профилактической целью. Инфильтративные формы парапанкреатитов поддаются консервативному лечению большими дозами антибиотиков по принципам деэскалационной терапии на фоне гепаринизации и особенно при использовании интрааортальной или регионарной артериальной перфузии и эндолимфатического введения антибактериальных препаратов.

При тяжелых геморрагических парапанкреатитах с начинающимся гнойным расплавлением некротизированной клетчатки, а также при всех гнойно-некротических парапанкреатитах, показано хирургическое лечение [13].

Хронический парапанкреатит. Хронический парапанкреатит можно рассматривать как одно из последствий раннего локализованного осложнения *ОН* (оментита или острого парапанкреатита), не претерпевшего гнойной трансформации. Хронический парапанкреатит характеризуется малоотчетливой клинической картиной, иногда имитируя повторные атаки ХП. Выявление хронического парапанкреатита облегчается при наличии у больных наружных гнойных свищей. Склерозирующие парапанкреатиты могут способствовать сдавлению прилежащих кровеносных сосудов и служить фактором развития абдоминального ишемического синдрома и регионарной портальной гипертензии.

Консервативное лечение хронического парапанкреатита малоперспективно, однако плановые операции у таких больных проводят только при возникновении осложнений: сдавлении артериальных и венозных стволов в зоне ПЖ, появлении симптомов портальной гипертензии и выраженных признаков абдоминального ишемического синдрома, резистентного к консервативному лечению [13].

7.1.4. Кисты и псевдокисты

Кисты по этиологии и морфологии делятся на врожденные, ретенционные, опухолевые, паразитарные кисты и псевдокисты. При ХП встречаются кисты двух типов [55]:

- кисты, образовавшиеся в результате некроза паренхимы ПЖ и не имеющие эпителиальной выстилки (псевдокисты),
- кисты, образовавшиеся вследствие обструкции протоков и имеющие эпителиальную выстилку (ретенционные кисты).

Таким образом, гистологически псевдокиста характеризуется как кистозное образование, возникающее в ПЖ на фоне острого воспаления [630], не имеющее исходно собственных стенок и содержащее панкреатический сок или жидкость, богатую амилазой [56, 121].

С клинической точки зрения наиболее адекватна широко используемая Атлантская классификация перипанкреатических жидкостных образований [54]:

1. Остро возникшие жидкостные образования при ОП, располагающиеся в ПЖ или около нее, как правило, не имеющие собственных стенок, содержащие панкреатический сок. Стенками остро возникших псевдокист могут быть протоки ПЖ, парапанкреатическая клетчатка, соседние с ПЖ органы, со временем образуется стенка псевдокисты из фиброзной или грануляционной ткани и псевдокиста переходит в хроническую стадию.
2. Хронические псевдокисты также содержат панкреатический сок, окружены стенкой фиброзной или грануляционной ткани.
3. Абсцесс ПЖ — ограниченное внутрибрюшное скопление гноя, образующееся в результате очагового панкреонекроза либо в результате нагноения кисты или псевдокисты.

Чрезвычайно важным моментом в Атлантской классификации является разделение острых и хронических псевдокист, однако принципы дифференцировки не совсем ясны, поскольку в этой классификации термины «острые» и «хронические» относятся в большей степени к панкреатиту, ассоциированному с псевдокистой, а не непосредственно к механизму, времени возникновения и клинической картине кисты.

Достаточно удобно с клинической точки зрения подразделение кист на острые (существуют до 2—3 мес), подострые (3—6 мес) и хронические (существуют более 6 мес) [7]. В зарубежной литературе интерпретация этих терминов иная: острыми псевдокистами называют те, которые развились после некроза ткани ПЖ, причем срок существования такой псевдокисты четко не оговаривается. Хроническими кистами считают такие, которые развились вследствие нарушения оттока из вирсунгова протока, т. е. являются ретенционными [41]. Как указывалось выше, ретенционные кисты обычно развиваются на фоне обструктивного ХП. Такие кисты также могут быть следствием рубцового стеноза сфинктера Одди, блоком панкреатического протока конкрементом, опухолью фатерова сосочка и т. д. Эти кисты чаще локализуются в головке ПЖ, их содержимое серозное, про-

зрачное. При ХП могут развиваться не только ретенционные кисты, но и псевдокисты. Это происходит в тех случаях, когда повышенное внутрипротоковое давление приводит не к расширению, а к повреждению протоков с истечением секрета ПЖ за пределы протоковой системы [670]. В результате снижается внутрипротоковое давление и ограничивается зона распространения панкреонекроза, т. е. в известной мере такой процесс является компенсаторным.

На клинические проявления псевдокист ПЖ оказывают влияние их размер, локализация, расположение по отношению к другим органам брюшной полости, а также обострение ХП. В 10—20 % случаев кисты ПЖ протекают бессимптомно. К ним относятся кисты небольшого размера (менее 5 см в диаметре), не оказывающие давления на соседние органы и нервные сплетения. В остальных случаях имеет место болевой синдром. При наличии острой псевдокисты в период ее формирования боли носят интенсивный характер, т. е. являются последствием ОП или обострения ХП. В дальнейшем интенсивность проявления болевого абдоминального синдрома снижается, боли становятся тупыми. Поэтому некоторые больные отмечают лишь чувство дискомфорта в эпигастрии или подреберьях. Ретенционная киста при ХП, как правило, протекает безболезненно. У таких больных постепенно развиваются неприятные ощущения, тяжесть, дискомфорт в эпигастрии, подреберьях при отсутствии в анамнезе травмы или ОП. Однако возможно, что у пациентов с острыми и хроническими кистами периодически на фоне тупых болей в животе могут развиваться приступы резких болей (сходные с «панкреатической коликой»), связанные, скорее всего, с выраженной гипертензией в системе протоков ПЖ. Приступы болей могут также протекать по типу желчной колики при сдавлении холедоха кистой и выраженном подъеме давления в желчевыводящих путях. Кроме того, сильные боли могут возникать при развитии осложнений кисты (разрыв, нагноение, кровоизлияние в полость кисты и т. д.).

Если киста оказывает давление на солнечное сплетение, то боли становятся постоянными, жгучими, с максимальной точкой болезненности под мечевидным отростком, иррадиируют в спину, в грудную клетку. Поэтому больные в таких случаях принимают вынужденное коленно-локтевое положение и избегают любого давления на эпигастральную область, так как боль усиливается даже от тесной одежды. Такие боли купируются, как правило, только наркотическими анальгетиками.

Как указано выше, локализация болей зависит от расположения кисты. При кистах головки ПЖ чаще боли локализуются в правом подреберье, а при кистах тела и хвоста ПЖ — в эпигастрии и левом подреберье. Иррадиация болей типичная «панкреатическая» — в левую половину поясницы, в область сердца, в левую ключицу, плечо и т. д. Болевой синдром обычно обусловлен продолжающимся патологическим процессом в ПЖ и поэтому имеет те же особенности, что и болевой синдром при ХП, соответственно боли усиливаются после еды, особенно жирной, жареной, острой.

Из диспепсических явлений характерны тошнота, рвота (ею часто заканчивается приступ болей), вздутие живота, чередование запоров и поносов (неустойчивый стул).

Прогрессирующая потеря массы тела, общая слабость обычно связаны с мальабсорбцией при снижении экзокринной функции ПЖ, реже причиной похудения может быть ситофобия, вторичный сахарный диабет, малигнизация кисты. Иногда больные жалуются на субфебрилитет [7]. Специфическим симптомом кист ПЖ можно считать сиалорею [41], хотя

этот симптом наблюдается не только при кистах ПЖ, но и при панкреатитах.

Развитие синдрома сдавливания соседних органов чаще происходит при панкреатических кистах, чем при других заболеваниях ПЖ. С этим синдромом связаны жалобы на желтушность кожи, зуд (сдавление холедоха), отеки на ногах (сдавление воротной вены), одышку (высокое стояние диафрагмы, прорыв кисты в плевральную полость), задержку мочи (сдавление мочеточников). В жалобах больных отражаются также явления частичной и, реже, полной кишечной непроходимости из-за сдавления кистой просвета кишечника [7].

Осмотр живота при больших кистах ПЖ изредка выявляет асимметрию, выпячивание в зоне расположения кисты. Лабораторные исследования не играют большой роли в диагностике кист pancreas. При исследовании возможно появление умеренного лейкоцитоза, повышение СОЭ, при нарушении оттока желчи повышаются уровни билирубина, щелочной фосфатазы. При формировании острой кисты на фоне ОП или обострения ХП после купирования болевого синдрома более 2 нед определяется гиперферментемия, гиперамилазурия. В дальнейшем концентрация ферментов в крови и моче зависит от течения панкреатита. Эндокринная функция ПЖ при кистах снижается редко. Вторичный сахарный диабет развивается у 5—7 % больных [41].

Сложным остается вопрос о целесообразности проведения ЭРХПГ. С одной стороны, это исследование дает важную информацию о наличии или отсутствии связи кисты с протоковой системой ПЖ, что принципиально для выбора тактики лечения. С другой стороны, при проведении этого исследования велика опасность инфицирования кисты [7]. В связи с этим Р. Banks (1995) [41] советует проводить ЭРХПГ только при необходимости и лишь тем больным с кистами pancreas, у которых вопрос об оперативном лечении уже решен и необходим лишь выбор его варианта. Ведущее место в диагностике и мониторинге псевдокист занимают УЗИ, КТ и МРТ. Вспомогательную роль играет скинтиграфия ПЖ, при которой киста определяется как «холодная» зона.

Наиболее частые осложнения кист — кровоизлияния, деструкция, инфицирование. Они могут также осложняться желтухой, стенозом двенадцатиперстной кишки и образованием свищей. Лечение кист, как правило, комплексное, включающее общие подходы к лечению ХП, а также хирургическое иссечение, включая левостороннюю и панкреатодуоденальную резекцию ПЖ с удалением кистозно измененного отдела органа, чрескожное и эндоскопическое дренирование. Иногда наблюдается самостоятельная регрессия кист [55]. Наружное дренирование неосложненных кист проводят только в случаях псевдокист, не сообщающихся с панкреатическим протоком. При кистах, сообщающихся с протоковой системой, показано внутреннее дренирование их в варианте цистогастро-, цистодуодено- или цистоеюностомии. Наименее предпочтительна цистогастростомия, так как пищевые массы могут попадать через такой анастомоз и вызывать нагноение кисты. У таких пациентов также часто развиваются пептические язвы с кровотечениями и нередко рубцевание соустья после спадения кисты. Резекция ПЖ чаще всего показана при множественных интрапанкреатических кистах в левой части органа. Цистэктомия показана при кистах небольшого размера с хорошо сформированной капсулой, не имеющих обширных сращений с окружающими органами. Срочные и неотложные операции производят при различных осложнениях кист [13].

7.1.5. Синдром портальной гипертензии при панкреатите

При длительном течении рецидивирующего ХП прогрессирующий фиброз ПЖ и постнекротические рубцовые изменения, крупные кисты могут приводить к нарушению кровотока в селезеночной вене, иногда в воротной вене с развитием венозного тромбоза и регионарного портального блока [14, 23]. Считается, что при тяжелом панкреатите возможно возникновение спонтанных тромбозов в системе воротной вены на фоне системного изменения коагуляционного потенциала крови [13].

При обследовании выявляются изолированное варикозное расширение вен желудка, спленоmegалия, дилатация и тромбоз селезеночной вены при нормальной морфологической картине и функции печени. На этом фоне при разрыве вен могут возникать профузные желудочно-кишечные кровотечения, частота которых достигает 4—41 %. Как правило, регионарная портальная гипертензия приводит к изменениям в селезенке от минимальных, улавливаемых лишь при гистологическом исследовании, до гематомы, некроза, абсцесса и разрыва селезенки. Другим осложнением регионарного портального блока является массивный асцит, который развивается вследствие сужения или тромбоза воротной вены [23].

У больных алкогольным ХП может наблюдаться смешанный портальный блок, проявляющийся сочетанием внутрипеченочной блокады на фоне алкогольного цирроза печени с окклюзией селезеночной вены, обусловленной грубыми анатомическими изменениями ПЖ [14].

У больных с тромбозами системы воротной вены системное применение препаратов, улучшающих реологические свойства крови, гепарина, антиагрегантов, активаторов фибринолиза далеко не всегда эффективно. Наличие портального катетера позволяет использовать его для проведения регионарной тромболитической терапии с применением «стратегии малых доз» прямых активаторов фибринолиза [13].

7.1.6. Другие осложнения хронического панкреатита

Наряду с серьезными осложнениями ХП, включенными в представленные выше классификации, отдельными авторами к осложнениям ХП причисляются: абдоминальный ишемический синдром, септические состояния, реактивный гепатит [7, 22]; «химические» артриты, поражающих мелкие суставы кистей; липонекроз подкожной клетчатки [15, 131]; остеомалиция и оссалгии на фоне нарушения метаболизма фосфатов [90] и увеличения секреции дуоденального кальция [89]; свищи ПЖ [8, 13, 23, 94], хронический панкреатический асцит [6, 13, 14, 94], стеноз толстой кишки с развитием ее непроходимости [7, 23] и кровотечения [12—14].

7.1.6.1. Хронический панкреатический асцит

Появление выпота в полости брюшины при ОП — обычное явление, однако панкреатические асциты являются достаточно редким патологическим явлением. В некоторых случаях развитие выпотного процесса в брюшной полости не оканчивается благоприятно, реактивный выпот после ОП стабилизируется с тенденцией к медленному накоплению. Причиной его может быть сдавление и тромбоз в системе воротной вены, как мы отмечали выше. Наиболее часто это наблюдается при тяжелой атаке ХП у больного с

имеющимся циррозом печени, и панкреатический выпот на фоне декомпенсации цирроза и нарастающих явлений портальной гипертензии реализуется в настоящий асцит.

Однако значительно чаще панкреатический асцит возникает постепенно у больных с панкреатическими кистами, дренирующимися в свободную брюшную полость. Предрасполагающими факторами для развития панкреатического асцита считаются блок забрюшинных лимфатических узлов (парапанкреатит) с гипертензией в грудном лимфатическом протоке и выраженная белково-энергетическая недостаточность по типу квашиоркора.

По мнению J. Vantini и G. Gavallini, можно выделить два варианта клинического течения панкреатического асцита. Первый из них характеризуется быстрым накоплением жидкости в брюшной полости вслед за возникновением острого болевого криза, что, как правило, обусловлено развитием очагового панкреонекроза, включающего часть протоковой системы ПЖ с последующим формированием псевдокисты, сообщающейся с брюшной полостью. Вторым вариантом характеризуется постепенным накоплением жидкости на фоне субклинического течения ХП, что чаще встречается при деструкции небольшого участка хронической кисты ПЖ [132].

Диагностика, как правило, не вызывает затруднений. Асцит определяется физикально, подтверждается дополнительными методами исследования (УЗИ, рентгенологические методики). Асциту часто сопутствует плевральный и даже перикардальный выпот, особенно у больных с комбинированным его генезом (портальная гипертензия, квашиоркор, гипертензия грудного лимфатического протока).

Окончательно диагноз верифицируется при лапароцентезе. Объем жидкости в брюшной полости нередко значителен и может достигать 10—15 л. Получаемая при лапароцентезе жидкость имеет светло-желтый цвет с содержанием белка не более 30 г/л и преобладанием лимфоцитов при цитологическом исследовании. Реже асцит имеет хилезный характер. Как правило, концентрация панкреатических ферментов в асцитической жидкости повышена.

Лапароцентез с максимальной эвакуацией внутрибрюшинной жидкости оказывает временный эффект — выпот в брюшной полости снова быстро накапливается. Подход с повторными лапароцентезами в настоящее время можно считать неверным, поскольку это направление лечения, несмотря на временное улучшение качества жизни пациента, можно считать только симптоматическим. Кроме того, повторные лапароцентезы усугубляют трофологическую недостаточность и могут провоцировать появление клинической картиной квашиоркора за счет массивной потери белка с асцитической жидкостью.

В последнее время при панкреатическом асците рекомендуют попытку фармакотерапии сандостатином в течение 2—3 нед в обычных дозах, а затем проводить хирургическое вмешательство [13].

Поскольку преимущественный генез панкреатического асцита обусловлен кистами ПЖ, единственной адекватной мерой можно считать оперативное лечение, причем наиболее безопасным вмешательством считается внутреннее дренирование кист. В качестве дополнительного лечения следует использовать медикаментозные воздействия, направленные на лечение алкогольного цирроза, нутритивную поддержку и коррекцию гипопроteinемии, мочегонные препараты (верошпирон).

7.1.6.2. Панкреатогенный плеврит

Плевральные выпоты при ХП нередко сопровождают панкреатический асцит и возникают чаще всего при наличии сопутствующей панкреатиту кисты ПЖ, тесно примыкающей к диафрагме, особенно при ее нагноении, а также при образовании панкреатического свища, открывающегося в плевральную полость. Перфорация нагноившейся кисты в плевральную полость приводит к развитию гнойного плеврита.

Диагностика плевритов затрудняется лишь при незначительном выпоте, когда физикальное обследование не всегда выявляет патогномичные плевритам симптомы. Диагноз окончательно устанавливается при помощи рентгенологического исследования органов грудной клетки. Важное диагностическое значение имеет плевральная пункция, позволяющая уточнить характер выпота и выработать тактику дальнейшего лечения. Кроме того, при массивном выпоте, особенно гнойном, пункция плевральной полости может применяться и с лечебной целью (эвакуация экссудата, ликвидация компрессионного ателектаза, введение в плевральную полость антибиотиков и др.). Панкреатогенная природа выпота подтверждается определением активности в нем панкреатических ферментов. При подозрении на кистозно-плевральную коммуникацию после пункции выполняют контрастное исследование (плеврография водорастворимым контрастом) с целью выявления такого сообщения или внутреннего панкреатического свища [13].

В случае если удалось установить, что причиной плеврального выпота является киста ПЖ, необходимо оперативное вмешательство на самой кисте (внутреннее или наружное дренирование, цистэктомия, левосторонняя резекция ПЖ). В качестве консервативной меры может служить использование сандостатина по 200 мкг подкожно 3 раза в день на протяжении нескольких недель, что значительно уменьшает продукцию содержимого кисты [13].

7.1.6.3. Кровотечения у больных хроническим панкреатитом

Основными причинами кровотечений у больных ХП являются разрыв кисты ПЖ с кровотечением в протоковую систему, брюшную или плевральную полость, острые эрозивно-язвенные поражения верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, включая синдром Маллори—Вейсса. Кроме того, источником кровотечения могут быть варикозно-расширенные вены пищевода и желудка.

Кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Негепатогенное варикозное расширение вен пищевода и желудка, как мы отмечали ранее, возникает при сдавлении воротной вены и ее ветвей увеличенной головкой ПЖ или панкреатической кистой либо вследствие их тромбоза. Наиболее опасно профузное кровотечение из варикозно-измененных вен, признаки которого общеизвестны: кровавая рвота или рвота по типу «кофейной гущи», мелена, острая постгеморрагическая анемия, гиповолемия вплоть до геморрагического шока.

Консервативное лечение этого осложнения заключается в адекватной инфузионно-трансфузионной терапии, введении этамзилата, больших доз аскорбиновой кислоты. Для достижения местного гемостаза эффективным является использование зонда Блэкмора, которым удается сдавить на несколько часов (до суток) кровоточащие варикозно-расширенные вены пи-

щевода и кардии. Если таким образом устойчиво остановить желудочное кровотечение не удастся, прибегают к оперативному вмешательству. Применяют минимально травматичную операцию в виде гастротомии и прошивания изнутри кровоточащих вен в области желудочно-пищеводного перехода, с предварительной перевязкой левой желудочной и селезеночной артерий. При варикозном расширении вен, вызванном сдавлением воротной вены или ее ветвей кистой ПЖ, ее дренирование или удаление приводит не только к остановке кровотечения, но и к исчезновению варикоза. Отдельную проблему составляют кровотечения, возникающие при разрыве селезенки в связи с обусловленной ХП спленомегалией [13].

Синдром Маллори—Вейсса клинически выявляется менее чем у 3 % больных, у которых воспалительный или деструктивный процесс в ПЖ проявляется частой или неукротимой рвотой. Морфологическую основу синдрома составляют разрывы слизистой оболочки и подслизистого слоя стенки желудка в области пищеводно-желудочного перехода, главным образом со стороны малой кривизны. Для возникновения разрывов необходим своеобразный структурный фон в виде дистрофического изменения подслизистого слоя с варикозным расширением сосудов, периваскулярной инфильтрацией и микронекрозами в кардиальном отделе желудка. Не исключается значение субклинических форм портальной гипертензии.

Провоцирующие факторы развития синдрома Маллори—Вейсса те же, что и способствующие атаке ХП: прием алкоголя и переедание. В патогенезе этого синдрома основное значение отводится дискоординации замыкательной функции кардиального и привратникового жомов, на фоне которой провоцирующим фактором оказывается внезапное повышение внутрижелудочного давления при рвотном акте. Определенное значение может иметь и пролапс слизистой оболочки желудка в просвет пищевода, а также наличие небольшой скользящей грыжи пищеводного отверстия диафрагмы.

Клинические проявления синдрома Маллори—Вейсса характеризуются классическими признаками желудочного кровотечения и симптомами кровопотери. Следует учитывать, что у молодых лиц при отечном панкреатите, несмотря на кровотечение, может долго сохраняться высокое АД, не соответствующие величине кровопотери.

Диагностика синдрома Маллори—Вейсса базируется на данных экстренной эзофагогастроскопии, позволяющей не только установить причину кровотечения и определить глубину разрыва, но и осуществить попытку местного гемостаза. Следует помнить, что при выполнении эзофагогастродуоденоскопии необходим тотальный осмотр пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, поскольку у больных с обострением ХП нередко можно выявить острые эрозии и язвы.

Лечение синдрома Маллори—Вейсса включает введение противорвотных препаратов — церукал внутримышечно или лингвальный мотилиум в суточной дозе 40 мг. Параллельно проводят гемостатическую и инфузионно-трансфузионную терапию. Консервативное хирургическое лечение может состоять во введении зонда Блэкмора (на 12 ч) как основы для гемостатической терапии. В современных условиях альтернативным методом считается диатермическая (биполярная) или лазерная коагуляция разрывов слизистой оболочки через эндоскоп. Поверх коагулированных тканей наносят пленкообразующий полимер (статизоль). Отсутствие такой возможности заставляет врача идти на лапаротомию и накладывать швы или скобки через все слои желудка без вскрытия его просвета под контролем интраоперационной эндоскопии [13].

Кровотечения из острых эрозивно-язвенных поражений верхнего отдела желудочно-кишечного тракта. Факторы риска развития острых эрозий и язв у больных ХП:

- пожилой возраст;
- печеночная недостаточность с энцефалопатией;
- дыхательная недостаточность с тяжелой гипоксемией;
- гиповолемия и связанная с ней гемодинамическая нестабильность;
- гепаторенальный синдром;
- панкреатогенный перитонит, гнойно-септические процессы в ПЖ и парапанкреатической клетчатке; травматичное вмешательство по поводу некротического панкреатита или другого заболевания ПЖ.

Острые эрозивно-язвенные поражения эзофагогастродуоденальной зоны можно обнаружить при систематическом эндоскопическом обследовании у $\frac{2}{3}$ больных отечным ХП; наиболее часто эрозии и язвы локализуются в области дна и тела желудка, реже в двенадцатиперстной кишке, причем острые язвы чаще бывают множественными.

В развитии геморрагического осложнения в этих случаях имеет значение фактор времени — кровотечения наблюдаются в сроки от 3 до 20 дней после развития панкреатической деструкции.

В патогенезе острых язв, прогрессирования ранних язвенно-некротических изменений в слизистой оболочке и возникновения вследствие этого острых кровотечений основным является нарушение микроциркуляции в различных зонах пищеварительного тракта, избыточная стимуляция желудочной секреции на фоне снижения ощелачивающей способности панкреатического секрета, дуоденогастральный рефлюкс. Сочетанное действие ишемии, желчных кислот и лизолецитина, гиперсекреции соляной кислоты и возросшей активности пепсина, закономерно сдвигает имевшееся ранее равновесие в слизистой оболочке в сторону факторов агрессии. Кроме того, местные нарушения гемостаза нередко сочетаются с дефицитом факторов свертывания крови из-за нарушения синтетической функции печени у больных алкогольным ХП и ХП, осложненным подпеченочной портальной гипертензией, гепатопривным синдромом, печеночной недостаточностью.

У большинства больных ХП острые эрозивно-язвенные поражения чаще протекают бессимптомно, причем далеко не всегда они манифестируются клинической картиной массивного кровотечения, рвоты «кофейной гущей» и геморрагического шока, а проявляются меленой, появляющейся нередко только через сутки после кровотечения. Ведущее место в диагностике принадлежит эндоскопическому исследованию, хотя заподозрить кровотечение можно и у пациентов с назогастральными или двухпросветными назоинтестинальными зондами для энтерального питания.

Лечение комплексное, включает местную (при помощи фиброгастро-скопии) и системную гемостатическую терапию, блокаторы желудочной секреции, цитопротекторы и антиоксиданты с последующим введением препаратов, улучшающих микроциркуляцию и репарацию.

Частой ошибкой в хирургических стационарах является полная отмена терапии после остановки кровотечения, иногда в качестве блокаторов секреции применяются атропин, гастропепин, ранитидин в стандартных дозах или антациды, что совершенно не адекватно в «эпоху» ингибиторов протонной помпы. Препаратами выбора в этой ситуации могут быть лансопразол для парентерального введения или рабепразол в таблетках. Кроме того, при интенсивных кровотечениях с эффектом используется синтетический аналог соматостатина — октреотид.

Оперативное лечение острых язв показано при продолжительном или рецидивирующем кровотечении, несмотря на меры системного, местного или эндоскопического гемостаза, доступного данному учреждению [13].

7.1.6.4. Свищи поджелудочной железы

Одной из малоизученных проблем панкреатологии остаются свищи ПЖ, что объясняется, прежде всего, относительной редкостью этой патологии, хотя в последнее время, как свидетельствуют данные литературы, число больных с панкреатическими свищами возросло [9, 23]. Различают следующие виды панкреатических свищей: травматические, постнекротические и послеоперационные [13].

Панкреатические свищи всегда имеют отношение к протоковой системе ПЖ, могут локализоваться в головке, теле или в хвосте pancreas и разделяются также на [13]:

- полные (терминальные) и неполные (боковые);
- наружные, которые открываются на кожу или могут иметь сформированный ход в рану брюшной стенки или прилежащую гнойную полость;
- внутренние, которые открываются в полость кисты ПЖ, соседние органы или даже полости (плевральную).

Для диагностики наружного панкреатического свища необходимо провести определение панкреатических ферментов в свищевом отделяемом и фистулографию.

В лечении свищей ПЖ наиболее рациональным считается сочетание консервативного и хирургического способов. Неполные и неосложненные свищи лечатся консервативно по стандартной программе терапии ХП с дополнительным проведением санации свищевого хода и полостей, ликвидации мацерации вокруг свищевого хода. Значительно более успешным в последнее время стало консервативное лечение панкреатических свищей в связи с внедрением в панкреатологию сандостатина [13], на фоне применения которого отмечается снижение объема отделяемого из свищевого хода в 10 раз и более, что позволяет компенсировать водно-электролитные нарушения, адекватно санировать свищевой ход и ликвидировать мацерацию кожи. Существуют данные, что сандостатин в суточной дозе 100—300 мкг/сут способствует закрытию свищей более чем у 70 % больных в среднем за 6 дней [23].

Длительное существование панкреатических свищей может приводить к различным осложнениям, включая синдром мальабсорбции за счет экзогенной потери ферментов, трофологическую недостаточность на фоне мальабсорбции и длительной потери белка, жидкости и микроэлементов с отделяемым из свищевого хода, гнойные осложнения (нагноение свища, абсцессы сальниковой сумки, флегмоны забрюшинного пространства), различные поражения кожи вокруг свищевого хода (язвенный дерматит, экзема) и аррозивное кровотечение.

Для определения показаний к хирургическому лечению, особенно при длительной неэффективной консервативной терапии (4—6 нед), необходимо выполнить фистулографию, при которой можно выявить связь свищевого хода с ГПП, наличие затеков, кистозных образований. Считается, что увеличение сроков консервативной терапии у больных с панкреатическими свищами ухудшает ближайшие результаты хирургического вмешательства [23]. Полагают, что при полных или терминальных наружных пан-

креатических свищах, резистентных к фармакотерапии, альтернативой хирургическому вмешательству может быть вариант окклюзионной терапии — «пломбировка» свища и части протоковой системы ПЖ полимерными материалами [13].

7.1.6.5. Гепатопривный синдром, гепатоцеллюлярная недостаточность и печеночная энцефалопатия

Гепатопривный синдром — осложнение острых, тяжело протекающих заболеваний ПЖ. Его основными причинами являются [13]:

1. Прямое поражения печени в связи с панкреатическим, геморрагическим или травматическим шоком, сочетающимся с травмой ПЖ, так называемая шоковая печень.

2. Тяжелый деструктивный панкреатит, протекающий с предельно выраженным эндотоксикозом при неадекватном лечении на стадии эндогенной интоксикации, так называемая панкреатопеченочная недостаточность.

3. Микробная интоксикация при высокоинвазивной или генерализованной инфекции на стадии гнойных осложнений ОП, так называемая инфекционно-токсическая печеночная недостаточность, или «септическая печень».

4. Тромбоз воротной вены у больных ХП.

5. Оперативное вмешательство на ПЖ, как неотложное, так и плановое, при их значительной травматичности и неадекватности анестезиологической защиты, особенно на фоне дооперационных значительных функциональных нарушений гепатоцитов.

6. Предельно выраженный и длительный холестаз, особенно на фоне гипоксического и токсического поражения печени в связи с хирургической операцией, ОП, абстинентным синдромом, передозировкой гепатотоксичных препаратов и т. д.

Тяжесть гепатопривного синдрома характеризуется различными по глубине изменениями белково-синтезирующей функции печени, прежде всего уровня ряда сывороточных белков — альбумина, трансферрина, сывороточной холинэстеразы, маркерами синдромов цитолиза и холестаза.

Лечение комплексное, включая этиотропное, патогенетическое и симптоматическое. Этиологические подходы различны и направлены на коррекцию непосредственной причины синдрома. Патогенетически оправданным является применение гепатопротекторов (эссенциале форте), антиоксидантов (аскорбиновая кислота, олигогал-Се, унитиол и др.), кортикостероидов (преднизолон, метипред), дезинтоксикационной терапии и нутритивной поддержки. Следует отметить, что проведение дезинтоксикации включает в себя не только инфузионную терапию, но и экстракорпоральные методики гемокоррекции (плазмаферез, гемосорбция) [13]. Эффективен и пероральный прием энтеросорбентов (энтеросгель, полифан), высокоэффективен прием лактулозы (дюфалак).

Как было отмечено выше, крайней степенью гепатопривного синдрома является гепатоцеллюлярная недостаточность, которая может сопровождать тяжелые формы ОП, длительный холестаз на фоне панкреатогенного блока интрапанкреатического отдела холедоха или билиарнозависимый ХП с длительным блоком общего желчного протока конкрементом. Развитие гепатоцеллюлярной недостаточности у больных панкреатитом редко бывает молниеносным, как при фульминантном вирусном или лекарственном гепатите; чаще она протекает по затяжному типу, что отчасти обусловлено

Таблица 7.1

Патогенетические факторы печеночной энцефалопатии (по А. О. Буеврову, 2003 [2])

1. Повышение эндогенных нейротоксинов	Аммиак, меркаптаны и производные метионина, коротко- и среднецепочечные жирные кислоты, фенолы
2. Аминокислотный дисбаланс	Повышение ароматических аминокислот (фенилаланин, тирозин, метионин, триптофан) и уменьшение аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин, валин)
3. Нарушение баланса нейротрансмиттеров	Повышение ложных (окопамин, фенилэтаноламин) и тормозных (ГАМК, серотонин) нейротрансмиттеров и уменьшение возбуждающих нейротрансмиттеров (дофамин, норадреналин)
4. Изменения постсинаптических рецепторов	Повышение активности бензодиазепиновых рецепторов и пикротоксина
5. Нарушение функционирования гематоэнцефалического барьера	Повышение проницаемости и нарушение транспорта энергетических субстратов

определенным гепатостабилизирующим действием некоторых компонентов интенсивной терапии.

Основным клиническим проявлением гепатоцеллюлярной недостаточности является печеночная энцефалопатия.

В настоящее время энцефалопатия определяется как патологическое изменение функций головного мозга невоспалительного генеза, вызванное различными факторами и проявляющееся различными нервно-психическими нарушениями. К настоящему моменту установлено, что нейропсихические нарушения такого типа могут осложнить любую болезнь печени и обуславливать развитие комы и смерть больного. Под термином «печеночная энцефалопатия» понимают весь комплекс церебральных нарушений, развивающихся вследствие острого или хронического поражения печени. Потенциально обратимые неврологические и психические нарушения варьируют по интенсивности и могут наблюдаться в разных комбинациях, что позволяет выделить стадии печеночной энцефалопатии, которые, по сути, являются степенями тяжести заболевания [2].

Острые или хронические заболевания печени обуславливают возможность проникновения токсичных продуктов кишечного происхождения в головной мозг. Объектом воздействия этих токсичных метаболитов является астроглия центральной нервной системы, играющая принципиальную роль в трофике нейронов и процессах нейротрансмиссии [2, 30]. Следует отметить, что к настоящему моменту патогенез печеночной энцефалопатии до конца не расшифрован, это отчасти связано с отсутствием единого метаболического нарушения, вызывающего данное состояние. По всей видимости, ряд патогенетических факторов действуют в совокупности (табл. 7.1), вызывая симптомокомплекс печеночной энцефалопатии.

Согласно классификации West-Haven (табл. 7.2), латентная печеночная энцефалопатия (субклиническая форма) характеризуется отсутствием клинических симптомов, ухудшением умственных способностей и утратой тонких моторных навыков, которые обнаруживаются только при помощи психометрических тестов. При клинически выраженной печеночной энцефалопатии (I стадия) больной рассеян, характерны легкие изменения личности, нарушения сна, пониженное внимание, неспособность сосредоточиться, легкая атаксия и «хлопающий» тремор, апраксия. На II стадии пе-

Таблица 7.2

Основные классификации печеночной энцефалопатии

Критерии классификации	Описание	Определение энцефалопатии
В соответствии с лежащей в основе болезнью	Острая печеночная недостаточность Цирроз печени Спонтанное (хирургическое портосистемное шунтирование) TIPS	Острая Хроническая • Портосистемная энцефалопатия
В соответствии с клинической картиной (степень тяжести) / классификация West-Haven	Стадия 0 Стадия I Стадия II Стадия III Стадия IV	Латентная/субклиническая Легкие проявления Очевидная Печеночная прекома Печеночная кома
В соответствии с типом течения заболевания	Первая атака Полное выздоровление между атаками Различные по степени тяжести атаки без возвращения к нормальному состоянию Постепенное ухудшение	Острая Острая рецидивирующая Хроническая рецидивирующая Хроническая персистирующая

печеночной энцефалопатии наблюдаются усталость, сонливость, апатия, неадекватное поведение с заметными изменениями в структуре личности, нарушение ориентации во времени, обычно заметны «хлопающий» тремор, гиперактивные рефлексы, монотонная речь. При III стадии усиливается сонливость, появляется спутанность сознания, полностью отсутствует ориентация во времени и пространстве, появляются бессвязная речь, бред, агрессия, печеночный запах, гипо- или гиперрефлексия, «хлопающий» тремор, судороги, ригидность мышц. На IV стадии печеночной энцефалопатии развивается кома, характерен выраженный печеночный запах, появляются признаки внутричерепной гипертензии [3, 25, 26].

Дальнейшее развитие печеночно-клеточной недостаточности может быть различным: иногда она становится затяжной, в других клинических ситуациях ее развитие приобретает галопирующий характер, но у данной категории больных она редко бывает фульминантной. Обычно при нарастании ее проявлений появляются отчетливые периоды ступора, которые сменяются периодами восстановления сознания (кома I), либо психическая нестабильность больного сразу переходит в «тихую» кому с сохранением рефлексов (кома II), которая может прогрессировать до потери рефлекторной деятельности и расстройств дыхания (кома III). Может измениться желтушная окраска кожи: из серо-зеленоватой она становится более шафрановой. Привлекает внимание характерный для таких больных «печеночный» запах изо рта, связанный с образованием меркаптанов в кишечнике под влиянием усиленно вегетирующей в нем микрофлоры [13].

Лечение ПЭ остается сложной задачей, поскольку элиминация этиологического фактора заболевания далеко не всегда возможна, а используемые в настоящее время терапевтические подходы являются многокомпонентными и нестандартизированными. Большинство гастроэнтерологов рекомендуют применение низкобелковых рационов питания, использование слабительных средств и различных методик механической очистки ки-

щечника, антибиотиков с целью деконтаминации кишечника, лактулозы, промежуточных метаболитов цикла мочевины, аминокислот с разветвленной цепью, антагонистов бензодиазепиновых рецепторов и других средств [2, 3, 18, 25, 26, 30].

С целью уменьшения образования аммиака в кишечнике применяется лактулоза — синтетический дисахарид, расщепляющийся в толстой кишке на молочную и уксусную кислоты, снижающие рН кишки и подавляющие жизнедеятельность аммониегенных бактерий, а также снижающие абсорбцию аммиака. Доза препарата подбирается индивидуально и составляет 30—120 мл/сут. При невозможности перорального применения лактулозы назначается клизма из расчета 300 мл сиропа на 700 мл воды 2 раза в день.

Доминирующее значение гипераммониемии в патогенезе печеночной энцефалопатии служит генетическим обоснованием для назначения препаратов, усиливающих обезвреживание аммиака в печени. Среди них наибольшее распространение получил L-орнитин-Ь-аспартат (Гепа-Мерц), гипоаммониемическое действие которого связано с несколькими механизмами:

1. Орнитин стимулирует активность карбамоилфосфатсинтетазы — основного фермента синтеза мочевины в перипортальных гепатоцитах.
2. Аспартат стимулирует глутаминсинтетазу в перивенозных гепатоцитах, мышцах и головном мозге.
3. Орнитин и аспартат сами являются субстратами цикла синтеза мочевины.

Гепа-Мерц продемонстрировал свою эффективность в лечении различных стадий печеночной энцефалопатии в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях. Препарат может применяться как внутривенно, так и перорально. При внутривенном введении суточная доза составляет 20—40 г, для перорального применения средняя суточная доза составляет 9—18 г [11].

Хорошо зарекомендовал себя в лечении печеночной энцефалопатии Гепасол А, представляющий собой раствор для парентерального применения и содержащий в высокой концентрации L-аргинин и L-яблочную кислоту, а также никотинамид, рибофлавин и пиридоксин. Лечебный эффект препарата обусловлен тем, что аргинин и яблочная кислота при повышенном уровне аммиака в крови играют значительную роль в образовании аспарагиновой, глутаминовой кислот и аланина. Таким образом, в организм поступают важнейшие продукты метаболизма, участвующие в цикле трикарбоновых кислот и в синтезе мочевины, в то время как витамины группы В необходимы в промежуточном метаболизме.

Иногда наблюдается иной дебют гепатоцеллюлярной недостаточности. Вначале может появиться геморрагический синдром: возникновение носовых и маточных кровотечений, появление кровоизлияний в местах инъекций и канюлирования вен, подкожные геморрагии на голених, на местах, подвергавшихся давлению, возрастает вероятность желудочно-кишечных кровотечений [13].

Лабораторные критерии гепатоцеллюлярной недостаточности при исходном холестазе характеризуются гипербилирубинемией, в которой происходит «смена лидера»: возрастает доля неконъюгированного билирубина. Однако шокое поражение печени, послеоперационный гепаторенальный синдром с исходом в энцефалопатию может наблюдаться и при умеренной гипербилирубинемии. Гиперхолестеринемия может исчезнуть с приближением уровня общего холестерина к нижней границе нормы (3,5 ммоль/л

крови), особенно значительно уменьшается неэстерифицированный компонент холестерина. Резко снижается абсолютное количество альбумина (до 20 г/л), несмотря на стихание стрессорного катаболизма, неотчетливые изменения уровня мочевины и, казалось бы, достаточное пластическое обеспечение с помощью искусственного питания.

На таком фоне предельная гипоальбуминемия нередко сочетается с гиперазотемией. Существенную долю азотистых шлаков составляет азот полипептидов, не усвояемых печенью. Также резко снижается активность сывороточной псевдохолинэстеразы и уровень церулоплазмينا, трансферрина как проявление глубоких расстройств белковосинтетической функции печени. Для затяжной формы гепатоцеллюлярной недостаточности характерно развитие отеочного синдрома, вплоть до асцита, важную роль в возникновении которого играет не только прогрессирующая гипопроteinемия и нарастание портального венозного давления, но и снижение деактивации печенью альдостерона [13].

Для гепатоцеллюлярной недостаточности характерны значительные сдвиги в коагулограмме: прогрессирующее снижение протромбинового индекса (до 60 % и ниже), проконвертина (ниже 40 %), умеренное снижение уровня фибриногена крови, несмотря на наличие у некоторых больных активного гнойно-воспалительного процесса, который должен способствовать гиперкоагуляции. Одновременно возрастает активность фибринолиза и протеолиза плазмы крови.

Цитолитический лабораторный синдром у таких больных характеризуется признаками неблагоприятного повышения АСТ и ложной нормализацией коэффициента de Ritis. Сохраняется высокий уровень гаммаглутамилтрансферазы, но в наиболее критических ситуациях она снижается. Учитывая существенное снижение активности естественных факторов антиоксидантной защиты, даже умеренное повышение активности ПОЛ (по уровню малонового диальдегида, диеновым конъюгатам) оказывает неблагоприятное влияние на организм больного с гепатопривным синдромом и может явиться причиной нарастания выраженности гепатоцеллюлярной недостаточности.

Считается, что успешное лечение гепатоцеллюлярной недостаточности возможно только на стадии прекомы. Заместительная трансфузия, которая позволяет поддерживать энергетическое обеспечение и уровень прокоагулянтов (нативная плазма с большими дозами викасола), не дает устойчивого эффекта. При использовании энергетических субстратов (глюкозы) следует помнить о снижении толерантности к экзогенному инсулину с возможностью гипогликемического состояния. Инфузионное восполнение дефицита альбумина с применением салуретиков (при малоповрежденных почках) позволяет уменьшать выфаженность отеочно-асцитического синдрома. Показан энтеральный прием нерезорбируемых антибиотиков типа канамицина (до 4 г в сутки), тобрамицина, полимиксина и др. для подавления синдрома избыточного бактериального роста. Показано применение как прямых антиоксидантов (с-с-токоферол до 600—800 мг в сутки внутримышечно, дибунол внутрь), так и препаратов, стабилизирующих эндогенные системы антиоксидантной защиты (унитиол по 5 мл 2—3 раза в день). Использование гепатопротекторов (эссенциале, гептрал и др.) часто оказывается неэффективным при сохранении патологических факторов, вызвавших гепатоцеллюлярную недостаточность.

Уменьшение выраженности билирубинемии при возрастании уровня прокоагулянтов и снижении фибринолитической активности крови, стойкая нормализация концентрации сывороточного альбумина, церулоплаз-

мина, а позже активности сывороточной холинэстеразы, снижение экспрессии продуктов ПОЛ в крови при стойком восстановлении сознания больного доказывают непосредственный успех проводимой интенсивной терапии [13].

7.2. Исходы хронического панкреатита

7.2.1. Экзокринная недостаточность поджелудочной железы

В соответствии с материалом, представленным выше, синдром внешнесекреторной недостаточности ПЖ со временем развивается практически при всех этиологических формах панкреатита. Он обусловлен уменьшением массы функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ в результате ее атрофии и фиброза либо нарушением оттока панкреатического секрета в двенадцатиперстную кишку при блоке выводных протоков ПЖ, обусловленным различными причинами [21], а также развитием дистрофических и атрофических изменений слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки [1, 19]. В последнем случае уменьшается число I-клеток и S-клеток, секретирующих ХК и секретин соответственно, с последующим развитием ряда нарушений, включающих повышение давления в двенадцатиперстной кишке и в панкреатических протоках, спазм сфинктера Одди, снижение объема панкреатического секрета [31].

Поскольку в физиологических условиях ПЖ продуцирует в сутки около 2 л панкреатического сока, содержащего в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи [63, 64] (физиологическая гиперсекреция), то ПЖ обладает огромной резервной возможностью секреции ферментов. Значит, для развития синдрома мальабсорбции секреторная возможность должна снизиться существенно, примерно до уровня 5—10 % от величины физиологической гиперсекреции, или, говоря другими словами, от «нормы», что и было показано в ряде экспериментальных и клинических исследований [10, 64, 66, 75, 84]. У больных ХП по мере увеличения длительности заболевания секреция ферментов все более уменьшается, причем дефицит липазы выражен в большей степени и развивается раньше, чем дефицит трипсина (см. разделы 3.2.6 и 6.2.3.2).

Однако необходимо помнить, что клиническая манифестация экзокринной недостаточности ПЖ зависит от ряда вторичных факторов, включающих особенности гастроинтестинальной моторики, желудочной, билиарной и тонкокишечной секреции, абсорбции, секреции гормонов и последствий абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка и гастрэктомии, холецистэктомии, билиодигестивного шунтирования и др.). Таким образом, вполне обоснованным выглядит мнение о необходимости выделения двух типов панкреатической недостаточности — первичной и вторичной, причем у больных ХП вторичная панкреатическая недостаточность может развиваться как на фоне сохранной экзокринной функции ПЖ, так и на фоне первичной внешнесекреторной недостаточности, значительно усугубляя ее.

Таким образом, развитие стеатореи при ХП в большей степени обусловлено нарушением панкреатического липолиза в результате снижения синтеза панкреатической липазы, нарушением секреции бикарбонатов с ацидификацией двенадцатиперстной кишки и преципитацией желчных кислот.

Недостаточность экскреторной функции ПЖ приводит к синдрому мальабсорбции и трофологической недостаточности. Упорные поносы с обильным жидким стулом вызывают дегидратацию больного, при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ закономерно развиваются нарушения, усугубляющие течение основного заболевания. Наиболее подробно диагностика и лечение экзокринной недостаточности представлены в главах 5 и 6 монографии.

7.2.2. *Нарушения углеводного обмена*

Нарушение углеводного обмена различной степени выраженности у больных ХП обусловлено тем, что при ХП страдает не только ее экзокринная часть, но и островки Лангерганса, вырабатывающие инсулин и глюкагон. Однако необходимо учитывать и тот факт, что развитию нарушений углеводного обмена может способствовать не только абсолютный дефицит инсулина, вызванный деструкцией и склерозом инкреторного аппарата, но и конституционально обусловленная тканевая инсулинорезистентность, встречающаяся в популяции в 10—12 % случаев, а в группе лиц с ожирением — значительно чаще [27]. Интересна взаимосвязь ожирения и ХП и в том аспекте, что исходное ожирение отягощает течение панкреатита и дальнейший прогноз. Другими словами, по мере увеличения степени ожирения увеличивается риск развития осложнений ХП. Так, по данным J. Suazo-Barahona и соавт. при оценке зависимости между ожирением и развитием осложнений при первой атаке билиарного или алкогольного панкреатита у 150 больных было определено, что у пациентов с ИМТ более 25 осложнения отмечены в 38 % случаев, в то время как у лиц без ожирения (ИМТ менее 25) осложнения отмечались достоверно реже — в 21 % случаев. Развитие панкреонекроза отмечено у 17,6 % больных с ожирением, в то время как у больных ОП без ожирения панкреонекроз отмечен только в 6 % случаев [128].

Считается, что возможными механизмами эндокринной недостаточности при ХП могут быть и паракринные эффекты других гормонов, в частности половых, гормонов гипоталамуса и гипофиза, надпочечников, щитовидной и паращитовидной желез [7, 69].

Панкреатогенный диабет не следует ассоциировать с диабетом первого типа, при котором более 90 % β -клеток подвергаются деструкции в результате аутоиммунного процесса. Как правило, при ХП степень поражения инкреторного аппарата ПЖ менее выражена и сохраняется остаточная продукция инсулина. Это обуславливает относительно редкое возникновение кетоацидотических и гиперосмолярных состояний и нечастое прогрессирование микроангиопатии с развитием ретинопатии и нефропатии [15, 27]. Особенностью диабета при ХП является также хорошая переносимость гипергликемии до 200 мг% (11,5 ммоль/л) [15].

Клинические проявления нарушений углеводного обмена у больных ХП встречаются достаточно часто, особенно у пациентов с длительным анамнезом ХП, у больных, перенесших массивный панкреонекроз, и у пациентов после резекции ПЖ (панкреатэктомии), составляя в среднем 25 % случаев [14]. Однако нарушение толерантности к углеводам можно выявить у значительно большего числа больных уже на ранней стадии заболевания [15]. При этом важно знать, что именно нарушения углеводного обмена занимают одну из ведущих позиций в причинах снижения качества жизни больных ХП [113, 129].

Синдром эндокринных нарушений проявляется в двух вариантах — гиперинсулинизма и панкреатогенного сахарного диабета [7, 13, 23, 42, 83] и подробно представлен нами в разделе 5.1.1.3.

Для устранения эндокринной недостаточности при обострении ХП используют дробные дозы простого инсулина, суточная потребность чаще всего не превышает 20—30 ЕД в зависимости от характера питания, количества вводимой глюкозы, физической активности больного и исходного уровня гликемии. При этом крайне опасно снижать уровень глюкозы в крови ниже 80 мг% (4,5 ммоль/л) из-за риска развития гипогликемии. В период ремиссии заболевания при стабилизации диабета возможна попытка перевода пациента на пероральные сахароснижающие препараты [31].

Существуют данные, что у больных с вторичным сахарным диабетом на фоне ХП отмечается улучшение состояния углеводного обмена при назначении заместительной терапии ферментами ПЖ, что выражается в стабилизации уровня глюкозы крови и гликозилированного гемоглобина [71, 100]. Это позволило некоторым авторам предлагать заместительную полиферментную терапию в качестве адъювантного метода лечения панкреатогенного сахарного диабета [100, 101].

У больных с тяжелым сахарным диабетом может быть перспективной трансплантация донорских островков или островковых клеток [40]. Однако главная проблема, возникающая при трансплантации донорских островковых клеток, состоит в том, что (3-клетки имеют ограниченный, если таковой вообще имеется, пролиферативный потенциал, а экспериментальные исследования, посвященные попытке размножения р-клеток в культуре, остались неудачными. В литературе широко представлено мнение, основанное на феномене островкового неогенеза, суть которого составляет существование в ПЖ клеток-предшественников [40, 49, 51, 53, 73, 115, 119, 124]. Как известно, островковый неогенез может быть вызван экспериментально на различных моделях [67, 125], а также был описан при беременности [49]. Кроме того, выделен белок, стимулирующий островковый неогенез и названный протеином, ассоциированным с островковым неогенезом (islet neogenesis associated protein, INGAP). Эти открытия привели к последующему клонированию данного белка [118, 124], однако до сих пор не известно, какая из клеток паренхимы ПЖ является потенциальной клеткой-предшественницей островковых клеток, и этот вопрос является темой оживленных дискуссий. Ряд исследователей [49, 124] считают потенциальным источником клеток-предшественников протоковый эпителий, опираясь на известный факт о тесной эмбриональной взаимосвязи клеток островкового и протокового эпителия [96] и результаты единичных экспериментальных исследований [51, 53, 115, 119]. Другие считают сам островок зоной потенциальной локализации клеток-предшественников [40, 73]. Имеющиеся в настоящее время данные позволяют рассчитывать на появление в ближайшем будущем применимых к широкой практике методик специфической стимуляции клеток ПЖ с целью трансформации их в функционально активные р-клетки [40]. Данный подход может быть перспективно применен и к трансплантированным островковым клеткам [44], устраняя необходимость трансплантации большого числа островков.

7.2.3. Рак поджелудочной железы

7.2.3.1. Панкреатит и рак поджелудочной железы — цепь последовательных событий или случайная взаимосвязь/

Как мы отмечали ранее, большинство этиологических факторов возникновения хронического панкреатита, соответствуют таковым при остром панкреатите, а переход острого панкреатита в хроническую форму подтверждается рядом клинических и экспериментальных исследований. Таким образом, острый и хронический панкреатиты, скорее всего, являются фазами одной болезни, составляя единый воспалительно-дегенеративный патологический процесс.

Открытие наследственного механизма развития ХП внесло существенный вклад в понимание имеющейся взаимосвязи между ОП и ХП. В частности, идентифицированные мутации катионического трипсиногена, наследуемые по аутосомно-доминантному типу, приводят к замене аргинина на гистидин в положении R117H (R122H) аминокислотной последовательности фермента. Такая замена становится причиной неконтролируемой самоактивации трипсина и далее активации других зимогенов, что способствует развитию аутолиза ткани ПЖ. Наследственный панкреатит характеризуется повторными атаками ОП, которые диагностируются главным образом в детстве, а также в более позднем возрасте. В дальнейшем по мере прогрессирования процесса развивается хронический панкреатит, характеризующийся типичными признаками — кальцификацией, протоковыми изменениями, фиброзом, экзокринной недостаточностью ПЖ и сахарным диабетом.

В целом, наследственный панкреатит является идеальной моделью для реализации теории соотношения «некроза и фиброза», в частности того факта, как несколько эпизодов ОП могут вести к ХП. Возможно, что и при ненаследственном панкреатите одним из инициирующих моментов является внутрипротоковая активация трипсиногена. Первичная клеточная реакция характеризуется инфильтрацией мононуклеарами, стимулирующими дифференцировку и пролиферацию звездчатых клеток. Последние под воздействием трансформирующих ростовых факторов, выделяемых макрофагами в очаге воспаления, синтезируют коллаген, что в конечном итоге приводит к фиброзу и развитию ХП.

С учетом приведенных выше данных, а также данных, последовательно изложенных нами в главах 2 и 3, можно заключить, что ассоциативная взаимосвязь между ОП и ХП существует, хотя патофизиологические механизмы перехода ОП в ХП могут быть различными, либо необходима их комбинация [20].

При многих заболеваниях, характеризующихся хроническим воспалением (хронический гастрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, пищевод Барретта, и т. д.), существует высокий риск развития злокачественных новообразований. Наиболее вероятной причиной является клеточная пролиферация и/или повреждение генома, вызванное воспалением [117]. Как показал ряд исследований, проведенных в последние годы, такая взаимосвязь существует и в отношении рака ПЖ, развивающегося на фоне протекающего ХП.

Первое сообщение, свидетельствующее о высоком риске развития рака ПЖ у больных ХП, было сделано G. Росса и соавт. в 1987 г. [123]. После длительных дискуссий в течение нескольких лет, данная взаимосвязь была

оценена в мультицентровом исследовании А. В. Lowenfels и соавт. [91]. Результаты оказались весьма впечатляющими — приблизительно у 4 % пациентов с ХП развивается рак ПЖ в течение 20 лет от начала болезни, что в 15—16 раз превышает частоту развития рака ПЖ в общей популяции. Двумя годами позже американские ученые подтвердили эти результаты в ретроспективном изучении данных, взятых из отчетов Американского отдела дел ветеранов (American Department of Veterans) с 1970 по 1994 г. [95].

Во всех когортных исследованиях, проведенных до настоящего времени [39, 61, 83, 85, 88, 98, 123, 130], эта зависимость была неизменно подтверждена с незначительной вариацией полученных данных в пределах от 0,8 [88] до 8,3 % [39]. Результаты исследований типа случай—контроль, несколько менее надежных в этой области вследствие большего числа потенциально необъективных источников, тем не менее, также подтверждают эту взаимосвязь [68, 95].

К настоящему моменту однозначно определено, что риск развития рака ПЖ значительно зависит от этиологии ХП. Так, тропический панкреатит, патогенез которого до сих пор не известен, ассоциируется с развитием рака ПЖ более чем в 100 раз чаще относительно лиц без панкреатита [61]. При наследственном ХП также отмечен высокий риск развития рака ПЖ: приблизительно у 40 % пациентов развивается рак ПЖ к 70 годам [92], достигая в целом частоты 53 % [16]. Возможно, данные факты объясняются ранним возрастом клинической манифестации ХП и длительным течением заболевания.

За последнее десятилетие, когда был расшифрован патогенез муковисцидоза (аутосомно-рецессивный тип), было выявлено, что некоторые мутации трансмембранного регулятора кистозного фиброза могут приводить к развитию ХП, в то время как классическая картина муковисцидоза не развивается, что в целом значительно увеличивает продолжительность жизни больных. С другой стороны, совершенствование терапевтических подходов позволило существенно продлить жизнь больных с развернутой клинической картиной муковисцидоза до 50 лет и более [20]. Именно у этого контингента пациентов отмечен высокий риск рака ПЖ [108, 126]. При этом у больных муковисцидозом не отмечено увеличения частоты злокачественных опухолей в других органах-мишенях (легкие, билиарный тракт), что позволяет предполагать органоспецифичность онкологического процесса [20].

В заключение следует отметить, что существует определенная возможность развития ХП после перенесенного ОП; ХП в свою очередь выполняет роль «фона» для развития рака pancreas. Наиболее высокий риск развития рака ПЖ отмечается у больных наследственным и тропическим панкреатитом. Механизмы опухолевой трансформации при ХП мы кратко рассмотрим в следующем разделе.

7.2.3.2. Актуальность проблемы рака поджелудочной железы

Нельзя не согласиться с мнением ряда авторов [32, 48, 60, 65], считающих рак ПЖ одним из наиболее загадочных и в то же время весьма агрессивных злокачественных заболеваний. В настоящее время рак ПЖ в реестре летальности от онкологических заболеваний в США переместился с пятого на четвертое место, причем за последние годы данный показатель не имеет даже тенденции к снижению [48, 60, 65, 107, 109, ПО], вызывая ежегодно

только в США более 24 000 летальных случаев [72]. Аналогичная картина наблюдается и в ряде европейских стран [5]. В 2000 г. во всем мире зарегистрировано 216 400 случаев впервые выявленного рака ПЖ и 213 500 летальных исходов от этого заболевания [111]. Прогностический анализ, проведенный в США, показал, что в 2004 г. будет выявлено не менее 31 860 случаев рака ПЖ и зарегистрировано не менее 31 270 летальных исходов этого заболевания [37].

Пятилетняя выживаемость колеблется в пределах 1—5 %, в то время как средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет менее 6 мес [62, 74, 99, 127, 133]. Следует отметить, что данный показатель самый низкий в сравнении со всеми опухолями прочих локализаций [122].

В России, к сожалению, данные по смертности от рака ПЖ не доступны из-за того, что эти показатели включены в сборную группу «опухоли других органов пищеварения и брюшины» [4].

Практически все пациенты погибают в результате профессионирования рака и возникающих осложнений в течение года от момента установления диагноза, несмотря на введение новых методов диагностики, причем аналогичная картина наблюдалась и 15 лет тому назад [72, 109]. Среди больных с метастазами в отдаленные органы и ткани медиана выживаемости с момента установления диагноза не превышает 4 мес [36]. Отчасти это обусловлено поздней диагностикой (до сих пор в 90 % случаев рак ПЖ диагностируется на поздних стадиях), ранним метастазированием и низкой эффективностью стандартной терапии [45, 79, 82]. Р. М. Рош в известной статье с одноименным названием назвал рак ПЖ «тихим убийцей» ввиду атипичности клинической картины, длительного латентного периода, быстрого профессионирования и отсутствия реальных подходов к лечению этого заболевания [116]. Существует мнение, что высокая степень злокачественности рака ПЖ и быстрота метастазирования обусловлена, прежде всего, дисбалансом цитокинов и изменениями в ключевых генах, вовлеченных в управление клеточным циклом [43, 76, 78, 139], преимущественно K-ras [104], о которых мы сообщали ранее.

Заболеваемость раком ПЖ составляет около 9,5—11 на 100 000 населения в год; заболевание возникает в среднем в 55 лет, у мужчин в 1,5—2 раза чаще, чем у женщин [24]. Рак ПЖ наиболее распространен в экономически развитых странах и, наоборот, реже встречается в африканских странах, Индии, Вьетнаме, Южной Америке. Возможно, что разница в заболеваемости не истинная и обусловлена трудностями распознавания [112]. В странах Европы наибольшая заболеваемость отмечается в Дании, Ирландии, Великобритании, наименьшая — в Испании, Португалии, Греции при пятилетней выживаемости менее 5 % [4].

7.2.3.3. Рак поджелудочной железы: этиология и механизмы канцерогенеза

Хотя эпидемиологические исследования свидетельствуют о роли ХП в качестве «фона» для развития рака ПЖ, точные патофизиологические механизмы опухолевой трансформации до сих пор неизвестны.

Недавние исследования выявили несколько молекулярных процессов, реализующих патогенез рака ПЖ [45, 46, 70, 93, 97, 135, 136]. В 70 % случаев отмечаются мутации гена опухолевой супрессии p53, в 71 — 100 % случаев — мутации в 12-м кодоне онкогена K-ras (табл. 7.3), кодирующего бе-

Таблица 7.3

Частота мутации гена K-ras у больных с различной степенью дифференцировки протоковой аденокарциномы поджелудочной железы (по M. S. Kubrusly et al., 2002, с измен. [82])

Степень дифференцировки опухоли	Образцы, полученные при пункционной биопсии ПЖ, %	Образцы, полученные хирургическим путем, %	Всего, %
Высоко дифференцированная аденокарцинома	100,0	50,0	66,7
Умеренно дифференцированная аденокарцинома	72,7	71,4	72,2
Низкодифференцированная аденокарцинома	100,0	—	100,0
Недифференцированная аденокарцинома (математические участки)	81,8	81,8	81,8
Всего:	83,3	72,7	78,8

Примечание. В зависимости от степени дифференцировки опухоли мутации K-ras наиболее часто выявлялись у больных с низкодифференцированной и недифференцированной аденокарциномой, в то время как при высокой степени дифференцировки опухоли мутации встречались значительно реже, однако достоверно значимых различий между этими группами больных по анализируемому признаку авторами найдено не было ($p = 0,180$).

лок, гомологичный эпидермальному и трансформирующему факторам роста [7, 52, 81, 86]. Недавно описаны мутации в кодонах 13 и 61, которые также приводят к аминокислотной замене в этом белке [52, 86, 87]. Столь высокая распространенность мутации K-ras до настоящего момента не идентифицирована при других опухолях у человека, что предполагает определенную специфичность этой мутации для рака ПЖ [35].

При анализе 12-го кодона в первой или второй базе у больных с K-ras мутацией выявлены нуклеотидные замены, в частности, GGT (глицин) → GTT (валин); GGT (глицин) → AGT (серин); GGT (глицин) → GAT (аспарагиновая кислота) или GGT (глицин) → CGT (аргинин), что может предшествовать развитию злокачественного процесса [35].

Следует отметить, что мутации онкогена K-ras встречаются не только в опухолевых клетках, но и в прилежащих к опухоли тканях, а также при ХП

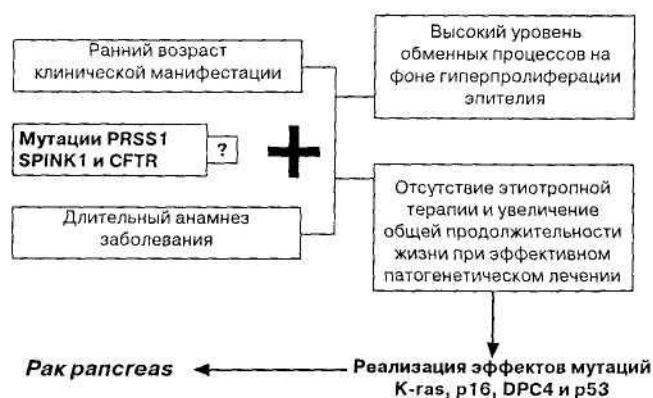


Рис. 7.1. Причины высокой частоты рака поджелудочной железы у больных наследственным и тропическим панкреатитом.

в зонах гиперплазии эпителия протоков [4, 47, 52]. Последний факт косвенно подтверждает взаимосвязь ХП и рака ПЖ, поскольку мутация гена K-ras проявляется проопухолевым действием. В этом ключе становится понятно, почему при наследственном и хроническом панкреатите значительно повышается риск развития рака ПЖ(рис. 7.1).

Однако существуют данные исследова-

ний М. S. Kubrusly и соавт. (2002), свидетельствующие об отсутствии мутации K-ras у больных ХП и нейроэндокринными опухолями ПЖ [82]. Что касается последней нозологии, факт отсутствия мутации K-ras вполне возможен, в то время как отсутствие мутации K-ras при ХП не совсем понятно. Возможно, это связано с небольшим количеством обследованных больных (25 человек) и особенностями забора материала для исследования (авторами проводилась пункционная биопсия ПЖ).

На данный момент не найдено связи между степенью распространения рака (стадии) и характером течения (очень агрессивное или медленное) [52, 82, 102, 103]. Однако появляются единичные сообщения о прогностическом значении мутации K-ras. Так, по данным японских исследователей медиана выживаемости у больных раком ПЖ при наличии мутации K-ras составила 8,2 мес, в то время как при ее отсутствии — 12,5 мес [105].

Мутации генов p53, p16 и DPC4, являющихся супрессорами опухолевого роста, приводят к несостоятельности функции этих генов и потенцированию неопластических процессов за счет нарушений в процессе деления клеток.

Одним из наиболее изученных генов-супрессоров опухоли является ген p53. В норме он вызывает остановку деления поврежденной клетки с целью исправления ДНК (действует как ДНК-зависимый транскрипционный активатор на переходе от G1- к S-фазе), а в ряде случаев при невозможности исправления повреждения приводит к апоптозу и гибели этой клетки, что позволило образно назвать ген p53 «стражем генома». Таким образом, мутация гена p53 при длительном воспалительном процессе приводит к ингибированию апоптоза [18].

Нарушается природный антагонизм генов, регулирующих апоптоз — p53 и bcl2, c-fos, c-myc; последние реализуют свои ингибирующие эффекты через гиперпродукцию эпидермальных, тромбоцитарных и трансформирующих ростовых факторов. Извращается регенерация, усиленно пролиферируют генетически измененные клетки, удлиняется общая продолжительность жизни клеток и увеличивается вероятность возникновения в них изменений [7]. Все это в конечном итоге способствует преднеопластической, а затем и неопластической пролиферации (рис. 7.2). Действительно, множеством исследований доказано развитие гиперпластических процессов в эпителии ПЖ при ХП и НП, что также подтверждает взаимосвязь ХП и рака ПЖ. Кроме того, можно считать доказанным, что у пациентов с этими мутациями значительно снижен процент выживаемости по сравнению с пациентами, у которых мутации не выявляются [33, 59].

В целом, дефекты гена p-53 приводят к ослаблению контролю клеточ-



Рис. 7.2. Механизмы трансформации хронического панкреатита в рак поджелудочной железы.

ной пролиферации, снижению дифференцировки клеток и укорочению сроков жизни больных этой формой рака [77, 106, 120].

Ген *DPC4* («deleted in pancreatic cancer»), или ген «уничтожающий рак поджелудочной железы», локализован в 18-й хромосоме и является медиатором трансформирующего фактора роста *p* [34] и гена *p-16* [58]. Наличие мутаций этого гена часто встречается не только у больных раком ПЖ, но и при колоректальном раке, раке желудка и эндометрия [57, 59, 138].

Описанные осложнения и исходы ХП в значительной степени могут определять как клиническую картину, прогноз заболевания, качество жизни больных, так и тактику лечения. Несмотря на то что большинство осложнений ХП требуют лечения в хирургической клинике, существенная часть из них может быть исключена вследствие консервативных мероприятий при совместном участии гастроэнтерологов и хирургов. Кроме того, серьезность ряда осложнений, требующих хирургического лечения, определяет необходимость как можно более ранней их диагностики. Вот почему знание особенностей клиники и диагностики ХП врачами терапевтического профиля может способствовать своевременному выявлению осложнений этого заболевания и проведению хирургического лечения, что может значительно улучшить прогноз у таких пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусова Е. А., Златкина А. Р., Морозова Н. А., Тишкина Н. И. Старые и новые аспекты применения ферментных препаратов в гастроэнтерологии // Фарматека. — 2003. — № 7. — С. 39—44.
2. Буеверов А. О. Печеночная энцефалопатия: клинические варианты и терапевтические возможности // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 5. — С. 46—52.
3. Васильев Ю. В. Печеночная энцефалопатия // Consilium medicum. — 2002. — Прил. № 2. — С. 14—16.
4. Гарин А. М., Базин И. С. Рак поджелудочной железы (значение проблемы, возможности лечения). — М., 1999. — 104 с.
5. Гарин А. М., Базин И. С. Злокачественные опухоли пищеварительной системы. — М.: Инфомедиа Паблишерз, 2003. — С. 171—236.
6. Гребенев А. Л. Хронические панкреатиты. — В кн.: Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова и А. Л. Гребенева, — Т.3. — М.: Медицина, 1996. — 720 с.
7. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология — Донецк: ООО «Лебедь», 2000, — 416 с.
8. Данилов М. В., Буриев И. М. Лечение наружных панкреатических свищей. — В кн.: Хронический панкреатит / Под ред. М. И. Кузина, М. В. Данилова, Д. Ф. Благовидова. — М.: Медицина, 1985. — С. 343—354.
9. Данилов М. В., Федоров В. Д. Хирургия поджелудочной железы: Рук-во для врачей, — М.: Медицина, 1995. — 512 с.
10. ДиМагно Е. П. Межпищеварительная и стимулированная экзокринная панкреатическая секреция у человека в физиологических условиях и при патологии и последствия ее нарушений // Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта / Под ред. Дж. М. Полак, С. Р. Блума, Н. А. Райта, А. Г. Батлера: Пер. с англ. — М.: Медицина, 1989. — С. 302—321.
11. Ивашкин В. Т., Надинская М. Ю., Буеверов А. О. Печеночная энцефалопатия и методы ее метаболической коррекции // РМЖ — 2001. — № 1. — С. 25 - 27.
12. Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов Г. Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Клин. мед. — 1990. — № 10. — С. 96—99.
13. Костюченко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология: справочник для врачей. — Изд. 2-е, испр. и доп. — СПб.: Деан, 2000. — 480 с.
14. Кузин М. И., Дашьов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — 368 с.

15. Лопаткина Т. Н. Хронический панкреатит // Новый мед. журнал.— 1997.— № 2.— С. 7-11.
16. Маев И. В. Наследственный панкреатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 1.— С. 20—25.
17. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Стасева И. В. Применение препарата Ь-орнитин-Л-аспартата в комплексной терапии печеночной энцефалопатии у больных циррозом печени // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2002,— № 6.— С. 60—66.
18. Маев И. В., Говорун В. М. Достижения молекулярной генетики в области гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2004.— № 3.— С. 13—21.
19. Маев И. В., Казюлин А. Н., Дичева Д. Т. и др. Хронический панкреатит: Учебное пособие.— М.: ВУНМЦ МЗ РВ, 2003.— 80 с.
20. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы — цепь последовательных событий или случайная взаимосвязь? // Клин. мед.— 2004 (в печати).
21. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Синдром внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Врачебная газета.— 2003.— № 11.— С. 19-21.
22. Минушкин О. Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum.— 2002. - № 1.— С. 23-26.
23. Нестеренко Ю. А., Глабай В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит: Монография.— М.: Издатель Мокеев, 2000.— 182 с.
24. Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Рак поджелудочной железы.— В кн.: Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под. ред. В. Т. Ивашкина, Ф. И. Комарова, С. И. Раппопорта.— М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2001.— С. 152—159.
25. Подышова С. Д. Болезни печени.— М., 1998,— 625 с.
26. Подышова С. Д. Печеночная энцефалопатия. Клинические особенности, диагностика и лечение // Consilium medicum.— 2001.— Прил.хир.— С. 19—22.
27. Раков А. Д., Захаров А. П., Жуков С. А., Чугунова Л. Г. Нарушение инкреторной функции поджелудочной железы при хронических панкреатитах // Хронический панкреатит: Материалы научной конференции.— М.: ГВКГ им. Н. Н. Бурденко, 2000.— С. 18-19.
28. Хазанов А. И., Ивлев А. С, Пискунов Г. Г. и др. Осложненные формы хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол.— 1994.— № 3.— С. 15-21.
29. Циммерман Я. С. Принципы построения рабочей классификации хронического панкреатита // Клин.мед.— 1995.— № 1.— С. 61—64.
30. Цодиков Г. В., Богомолов П. О. Печеночная энцефалопатия: патофизиологические основы терапии // РМЖ.— 2003.— № 2.— С. 76-80.
31. Яковенко А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед.— 2001,— № 9.— С. 15-20.
32. Abbruzzese J. L. Past and present treatment of pancreatic adenocarcinoma: chemotherapy as a standard treatment modality // Semin. Oncol.— 2002.— Vol. 29 (6, Suppl. 20).— P. 2-8.
33. AGA Technical Review on Hereditary Colorectal Cancer and Genetic Testing. This literature review and the recommendations therein were prepared for the American Gastroenterological Association (AGA). Clinical Practice and Practice Economics Committee. The paper was approved by the Committee on March 20, 2001, and by the AGA Governing Board on April 18, 2001 //Gastroenterology.—2001.—Vol. 121.—P. 198-213.
34. Alexandrow M. G, Moses H. L. Transforming growth factor beta and cell cycle regulation // Cane.Res.— 1995.— Vol. 55.— P. 1452—1457.
35. Almoguera C, Shibata D., Forrester K. et al. Most human carcinomas of the exocrine pancreas contain mutant c-K-ras genes // Cell.— 1988.— Vol. 53.— P. 549—554.
36. Alter C Palliative and supportive care of patients with pancreatic cancer // Semin. Oncol.— 1996.— Vol. 23.— P. 229-240.
37. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2004,—Atlanta, GA, USA: American Cancer Society, 2004.
38. Arancha G. V., Prinz R. A., Greenlee H. B. et al. Gastric outlet and duodenal obstruction from inflammatory pancreatic disease //Arch. Surg.— 1982.—Vol. 119,— P. 833—838.
39. Augustine P., Ramesh H. Is tropical pancreatitis premalignant? // Am. J. Gastroenterol.— 1992.—Vol. 87.— P. 1005-1008.
40. Banerjee M., Bhonde R. R. Islet generation from intra islet precursor cells of diabetic pan-

- creas: in vitro studies depicting in vivo differentiation // *JOP. J. Pancreas* (Online).— 2003.—Vol. 4(4).—P. 137-145.
41. *Banks P.* Pancreatic pseudocysts // *Bockus Gastroenterology*.—5th ed.—Philadelphia et al., 1995.—Vol. 4.—P. 2902-2903.
 42. *Banks P. A.* Pancreatitis.— New Work — London: plenum Med Book Co., 1979.— 236 p.
 43. *Basso D., Plebani M.* Cytokines and exocrine pancreatic cancer: is there a link? // *JOP. J. Pancreas* (Online).—2000.—Vol. 1(2).—P. 19-23.
 44. *Beattie G. M., Montgomery A. M., Lopez A. D. et al.* A novel approach to increase human islet cell mass while preserving beta cell function // *Diabetes*.—2002.—Vol. 51.—P. 3435—3439.
 45. *Berberat P. O., Kleeff J., Ding J. et al.* Differential gene expression between chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Gut*.— 2003.— Vol. 52 (Suppl. VI).— P. 21.
 46. *Berger D. H., Chang H., Wood M. et al.* Mutational activation of K-ras in nonneoplastic exocrine pancreatic lesions in relation to cigarette smoking status // *Cancer*.— 1999.— Vol. 85.— P. 326-332.
 47. *Berthelemy P., Boussion V., Escourrou J. E. et al.* Identification of K-ras mutation in pancreatic juice in the early diagnosis of pancreatic cancer // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 123(1).—P. 188—191.
 48. *Blackstock A. W., Cox A. D., Tepper J. E.* Treatment of pancreatic cancer: current limitations, future possibilities // *Oncology*.— 1996.— Vol. 10.— P. 301—307.
 49. *Bonner-Weir S.* Perspective: postnatal pancreatic beta cell growth // *Endocrinology*.— 2000.—Vol. 141.—P. 1926-1929.
 50. *Bonner-Weir S., Baxter L. A., Schuppin G. T., Smith F. E.* A second pathway for regeneration of adult exocrine and endocrine pancreas. A possible recapitulation of embryonic development // *Diabetes*.— 1993.—Vol. 42.— P. 1715-1720.
 51. *Bonner-Weir S., Taneja M., Weir G. C et al.* In vitro cultivation of human islets from expanded ductal tissue // *Proc. Natl. Acad. Sci.*— 2000.— Vol. 97.— P. 7999—8004.
 52. *Bos J. L.* ras oncogenes in human cancer: a review // *Cancer Res.*— 1989.— Vol. 49.— P. 4682—4689.
 53. *Bouwens L., Pipeleers D. G.* Extra-insular beta cells associated with ductules are frequent in adult human pancreas // *Diabetol.*— 1998.— Vol. 41.— P. 629-633.
 54. *Bradley E. L. 3rd.* A clinically based classification system for acute pancreatitis // *Arch. Surg.*— 1993.—Vol. 128.— P. 586-590.
 55. *Bradley E. L., Clements J. L., Gonzales A. C.* The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management // *Am. J. Surg.*— 1979.—Vol. 137.— P. 135—141.
 56. *Breslin N., Wallace M. B.* Diagnosis and fine needle aspiration of pancreatic pseudocysts: the role of endoscopic ultrasound // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.*— 2002.— Vol. 12.—P. 781-790.
 57. *Burt R. W.* Genetic testing for GI cancer susceptibility // *AGA Postgraduate Course*.— May 15—16.—2004.
 58. *Caldas C, Hahn S. A., da Costa L. T. et al.* Frequent somatic mutations and homozygous deletions of the p-16 (MTSI) gene in pancreatic adenocarcinoma // *Nat.Gen.*— 1994.— Vol. 8.—P. 27-31.
 59. *Calvert P. M., Frucht H.* The genetics of colorectal cancer // *Ann. Intern. Med.*— 2002.— Vol. 137.—P. 603—612.
 60. *Cameron J. L., Pitt H. A., Yeo C J. et al.* One hundred and forty-five consecutive pancreaticoduodenotomies without mortality // *Ann Surg.*— 1993.— Vol. 217.— P. 430—435.
 61. *Chari S. T., Mohan V., Pitchumoni C S. et al.* Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiologic study // *Pancreas*.— 1994.— Vol. 9.— P. 62—66.
 62. *Connolly M. M., Dawson P. J., Michelassi F. et al.* Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas // *Ann. Surg.*— 1987.—Vol. 206.— P. 366—371.
 63. *DiMagno E. P., Clain J. E., Layer P.* Chronic pancreatitis.— In: Go V. L. W. et al. *The Pancreas: Biology, Pathobiology, and diseases.* 2 Auflage.— New York: Raven Press, 1993.—P. 665-706.
 64. *DiMagno E. P., Go V. L. W., Summerskill W. H. J.* Relationship between pancreatic enzyme output and malabsorption in severe pancreatic insufficiency // *N. Engl. J. Med.*— 1973.—Vol. 288.—P. 813-815.
 65. *Doll R., Peto R.* Mortality in relation to smoking: 20 years observations on male British doctors // *Br. Med. J.*— 1976.—Vol. 2.— P. 1525—1536.
 66. *Dutta S., Hubbard V., Appier M.* Critical evaluation of the therapeutic efficacy of a pH sensitive enteric-coated pancreatic enzyme preparation in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency secondary to cystic fibrosis // *Dig. Dis. Sci.*— 1988.— Vol. 33.— P. 1237—1244.

67. *Fernandes A., King L. C., Guz Y. et al.* Differentiation of new insulin-producing cells is induced by injury in adult pancreatic islets // *Endocrinology*.— 1997.— Vol. 138.— P. 1750—1762.
68. *Fernandez E., La Vecchia C., Porta M. et al.* Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer // *Pancreas*.— 1995.— Vol. 11.— P. 185—189.
69. *Fyssas I., Syrigos K. N., Konstandoulakis M. M. et al.* Sex hormone levels in the serum of patients with pancreatic adenocarcinoma // *Horm. Metab. Res.*— 1997.— Vol. 29 (3).— P. 115—118.
70. *Gerdes B., Ramaswamy A., Kersting M. et al.* p16 (INK4a) alterations in chronic pancreatitis—indicator for high-risk lesions for pancreatic cancer // *Surgery*.—2001.—Vol. 129.— P. 490—497.
71. *Glasbrenner B. et al.* Influence of pancreatic enzyme supplementation on diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 275—279.
72. *Greenlee R. T., Hill-Harmon M., Murray T., Thun M.* Cancer statistics, 2001 // *CA Cancer J. Clin.*—2001.—Vol. 51.—P. 15—36.
73. *Guz Y., Nasir I., Teitelman G.* Regeneration of pancreatic beta-cells from intra-islet precursor cells in an experimental model of diabetes // *Endocrinol.*— 2001.— Vol. 142.—P. 4956—4968.
74. *Hunstad D. A., Norton J. A.* Management of pancreatic carcinoma // *Surg. Oncol.*— 1995.—Vol. 4.—P. 61—74.
75. *Ihse I., Arnesjö B., Kugelberg C. et al.* Intestinal activities of trypsin, lipase and phospholipase after a test meal. An evaluation of 474 examinations // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1977.—Vol. 12.—P. 663—668.
76. *Ishiwata T., Bergman U., Kornmann M. et al.* Altered expression of insulin-like growth factor II receptor in human pancreatic cancer // *Pancreas*.— 1997.—Vol. 15.— P. 367—373.
77. *Kastan M. B., Onyekwere O., Sidransky D. et al.* Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage // *Cancer Res.*— 1991.— Vol. 51.— P. 6304—6311.
78. *Kern S. E.* Advances from genetic clues in pancreatic cancer // *Current Opinion in Oncology*.— 1998.— Vol. 10.— P. 74—80.
79. *Kleeff J., Friess H., Berberat P. O. et al.* Pancreatic cancer—new aspects of molecular biology research // *Swiss Surg.*— 2000.— Vol. 6.— P. 231—234.
80. *Kloppel G.* Pseudocysts and other non-neoplastic cysts of the pancreas // *Semin. Diagn. Pathol.*—2000.—Vol. 17.—P. 7—15.
81. *Kubrusly M. S., Matheucci E. J., Leite K. R. M. et al.* Detection of codon 12 mutation in the K-ras oncogene in pancreatic tumors // *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*.— 1999.—Vol. 54.—P. 17—20.
82. *Kubrusly M. S., Monteiro Cunha J. E., Bacchella T. et al.* Detection of K-ras point mutation at codon 12 in pancreatic diseases: a study in a Brazilian casuistic // *JOP. J Pancreas (Online)*.—2002.—Vol. 3(5).—P. 144—151.
83. *Lankisch P. G., Loefer-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W.* Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease // *Digestion*.— 1993.— Vol. 54.— P. 148—155.
84. *Lankisch P. G., Creutzfeldt W.* Therapy of exocrine and endocrine pancreatic insufficiency.— In: *Creutzfeldt W., ed. Clinics in Gastroenterology*.— Philadelphia: W. B. Saunders, 1984.—P. 985—999.
85. *Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al.* The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.—1994.—Vol. 107.—P. 1481—1487.
86. *Lemoine N. R., Jain S., Hughes C. et al.* Ki-ras oncogene activation in preinvasive pancreatic cancer // *Gastroenterology*.— 1992.—Vol. 102.—P. 230—236.
87. *Levi S., Urbano-Ispizua A., Gill R. et al.* Multiple K-ras codon 12 mutations in colangiocarcinomas demonstrated with a sensitive polymerase chain reaction technique // *Cancer Res.*— 1991.—Vol. 51.— P. 3497—3502.
88. *Levy P., Milan C., Pignon J. P. et al.* Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients // *Gastroenterology*.— 1989.— Vol. 96.— P. 1165—1172.
89. *Lohse J., Preiffer A.* Duodenal total and ionized calcium secretion in normal subjects, chronic alcoholics and patients with various stages of chronic alcoholic pancreatitis // *Gut*.— 1984.—Vol. 25.— P. 874—880.
90. *Loven L., Larsson J., Lennquist S.* Hypophosphataemia and disturbed phosphate metabolism in alcoholic pancreatitis // *Acta Chir. Scand.*— 1984.— Vol. 150.— P. 269—271.

91. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G. *et al.* Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer // *New Engl. J. Med.*— 1993.- Vol. 328,- P. 1433-1437.
92. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., DiMagno E. P. *et al.* Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group // *J. Natl. Cancer. Inst.*— 1997.-Vol. 89.- P. 442-446.
93. Luttges J., Schlehe B., Menke M. A., Vogel I. *et al.* The K-ras mutation pattern in pancreatic ductal adenocarcinoma usually is identical to that in associated normal, hyperplastic, and metaplastic ductal epithelium // *Cancer.*— 1999.- Vol. 85.- P. 1703-1710.
94. Machado M. C. C., Da Cunha J. E. M., Bacchella T. *et al.* Acute pancreatic necrosis in chronic alcoholic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1984.—Vol. 29.— P. 709—713.
95. Mack T. M., Yu M. C., Hanisch R. *et al.* Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history // *J. Nat.Canc.Inst.*— 1986.— Vol. 76.— P. 49—68.
96. Madsen O. D., Jensen J., Blume N. *et al.* Pancreatic development and maturation of the islet beta cell studies of pluripotent islet cultures // *Eur. J. Biochem.*— 1996.— Vol. 242.— P. 435-445.
97. Matsubayashi H., Watanabe H., Nishikura K. *et al.* Determination of pancreatic ductal carcinoma histogenesis by analysis of mucous quality and K-ras mutation // *Cancer.*— 1998.— Vol. 82.-P. 651—660.
98. Miyake H., Harada H., Ochi K. *et al.* Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1989.- Vol. 34.- P. 449-455.
99. Moeller Jensen O., Esteve J., Moeller H., Renard H. Cancer in the European Community and its member states // *Eur. J. Cancer.*— 1990,— Vol. 26.— 1167—256.
100. Mohan V. *et al.* Benefit of oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // *Pancreas.*— 1997.—Vol. 15.— P. 446.
101. Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C. S. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*— **1998.**— Vol. 24.-P. 19-22.
102. Moskaluk C, Kern S. Molecular genetics of pancreatic cancer.—In: *Pancreatic Cancer* / Ed. H. Reber.- New Jersey, 1998.- P. 3-20.
103. Motojima K., Urano T., Nogato Y. *et al.* Detection of point mutations in the kirsten-ras oncogene provides evidence for the multicentricity of pancreatic cancer // *Ann.Surg.*— 1993.-Vol. 217,-P. 138.
104. Nakada Y, Saito D., Ohzawa K. *et al.* Antisense oligonucleotides specific to mutated K-ras genes inhibit invasiveness of human pancreatic cancer cell lines // *Pancreatol.*— 2001.-Vol. 1.-P. 314-319.
105. Nakamori S., Okami J., Shiozaki K. *et al.* K-ras gene mutations in plasma DNA are potential prognostic indicators for patients with pancreatic cancer // *Proc.ASCO.*— 1999.— P. 967.
106. Nakamori S., Yashima K., Murakami Y. *et al.* Association p-53 gene mutations with short survival in pancreatic adenocarcinoma // *Jpn J. Cane. Res.*— 1996.— Vol. 86.— P. 174—181.
107. National Cancer Institute. Annual Cancer Statistics Review 1973—1988 (NIH publication N.o.91—2789).— Bethesda, MD: Department of Health and Human Services, 1991.
108. Neglia J. P., FitzSimmons S. C, Maisonneuve P. *et al.* The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1995.— Vol. 332.- P. 494—499.
109. Niederhuber J. E., Brennan M. F., Menck H. R. The National Cancer Data Base report on pancreatic cancer // *Cancer.*— 1995.— Vol. 76.— P. 1671 — 1677.
110. Ozawa F., Friess H., Tempia-Caliera A. *et al.* Growth factors and their receptors in pancreatic cancer // *Teratog. Carcinog. Mutagen.*— 2001,— Vol. 21.— P. 27—44.
111. Parkin D. M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000//*Int. J. Cancer.*-2001.-Vol. 94.—P. 153-156.
112. Parkin D. M., Pizani P., Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1985 // *Int. J. Cane*— 1993.-Vol. 54,- P. 594-606.
113. Petrin P., Andreoli A., Antoniutti M. *et al.* Surgery for chronic pancreatitis: what quality of life ahead? // *World J. Surg.*— 1995,- Vol. 19,- P. 398-402.
114. Petrozzo J. A., Dutta S. K., Latham P. S. *et al.* Prevalence and natural history of distal common bile duct stenosis in alcoholic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*—1984.—Vol. 29.— P.890—895.
115. Pictate R., Rutter W. J. Development of embryonic endocrine pancreas // *Handbook of physiology.*— Baltimore: Williams & Wilkins, 1972.— P. 25—66.
116. Pour P. M. The silent killer// *Int. J. Pancreatol.*—1991.—Vol. 10,- P. 103-104.

117. Preston-Martin S., Pike M. C., Ross R. K. *et al.* Increased cell division as a cause of human cancer // *Cancer Res.*- 1990.- Vol. 50.- P. 7415-7421.
118. Rafaeloff R., Pittenger G. L., Barlow S. W. *et al.* Cloning and sequencing of the pancreatic islet neogenesis associated protein (INGAP) gene and its expression in islet neogenesis in hamsters // *J. Clin. Invest.*- 1997.- Vol. 99.- P. 2100-2109.
119. Ramiya V. K., Maraist M., Arfors K. E. *et al.* Reversal of insulin-dependent diabetes using islets generated in vitro from pancreatic stem cells // *Nature Med.*— 2000.— Vol. 6,— P. 278—282.
120. Redston M. S., Caldas C., Seymour A. B. *et al.* P-53 mutations in pancreatic carcinoma and evidence of common involvement of homocopolymer tract in DNA microdeletions // *Canc. Res.*- 1994.-Vol. 54.-P. 1005-1014.
121. Richter N. M. Natural history of pancreatic pseudocysts.— In: Howard J., Idezuki Y., Ihse I., Prinz R. eds. *Surgical diseases of the Pancreas.*— Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.-P. 417-421.
122. Ries L., Eisner M., Kosary C *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1975—2000.— Bethesda, MD, USA: National Cancer Institute, 2003.
123. Rocca G., Gaia E., Iuliano R. *et al.* Increased incidence of cancer in chronic pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1987.-Vol. 9.— P. 175-179.
124. Rosenberg L. Induction of islet cell neogenesis in the adult pancreas: the partial duct obstruction model // *Microsc. Res. Tech.*- 1998.- Vol. 43.- P. 337-346.
125. Rosenberg L., Brown R. A., Duguid W. P. A new approach to the induction of duct epithelial hyperplasia and nesidioblastosis by cellophane wrapping of the hamster pancreas // *J. Surg. Res.*- 1983.- Vol. 35.- P. 63-72.
126. Sheldon C D., Hodson M. E., Carpenter L. M., Swerdlow A. J. A cohort study of cystic fibrosis and malignancy // *Br. J. Cancer*- 1993.- Vol. 68.— P. 1025-1028.
127. Silverberg E., Boring C. C., Squires T. S. *Cancer Statistics, 1990.* // *CA Cancer J. Clin.*— 1990.- Vol. 40.- P. 9-26.
128. Suaio-Barahona J., Carmona-Sanchez R., Robles-Diaz G. G. *et al.* Obesity: A risk factor for severe acute biliary and alcoholic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*—1998.— Vol. 93(8).-P. 1324-1328.
129. Talamini G., Bassi C., Butturini G. *et al.* Outcome and quality of life in chronic pancreatitis//*JOP. J Pancreas* (Online).— 2001,— Vol. 2(4).— P. 117-123.
130. Talamini G., Falconi M., Bassi C *et al.* Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94,— P. 1253—1260.
131. Tytgat G. N. J., Bruno M. J. *Chronic pancreatitis*,— London: Times Mirror Int. Publishers Ltd; 1996.-36 p.
132. Vantini J., Gavallini G. Indications for surgical treatment of chronic pancreatitis,—In: *Topics in acute and chronic pancreatitis*,— Berlin, 1981.— P. 173—182.
133. Warshaw A. L., Fernandes del Castillo C. Pancreatic carcinoma // *N. Engl. J. Med.*— 1992.-Vol. 326.- P. 455-465.
134. Warshaw A. L., Schapiro R. H., Ferrucci J. T. Jr., Galdabini J. Persistent obstructive jaundice, cholangitis, and biliary fibrosis due to common bile duct stenosis in chronic pancreatitis // *Gastroenterology*.— 1976,- Vol. 70,— P. 562-567.
135. Wilentz R. E., Geradts J., Maynard R. *et al.* Inactivation of the p16 (INK4A) tumor-suppressor gene in pancreatic duct lesions: loss of intranuclear expression // *Cancer Res.*— 1998.—Vol. 58.— P. 4740-4744.
136. Wilentz R. E., Iacobuzio-Donahue C. A., Argani P. *et al.* Loss of expression of DPC4 in pancreatic intraepithelial neoplasia: evidence that DPC4 inactivation occurs late in neoplastic progression // *Cancer Res.*— 2000,— Vol. 60,— P. 2002—2006.
137. Wislff F., Jacobsen J., Osnes M. Stenosis of the common bile duct in chronic pancreatitis // *Br. J. Surg.*- 1982.- Vol. 69.- P. 52-54.
138. Witt H. Gene mutations in children with chronic pancreatitis // *Pancreatol.*— 2001.— Vol. 1.-P. 432—438.
139. Yamanaka Y., Friess H., Kobrin H. S. Coexpression of epidermal growth factor receptor and Uganda in human pancreatic cancer is associated with enhanced tumor aggressiveness // *Anticanc. Res.*— 1993.-Vol. 13.- P. 565—570.

Особенности клиники, диагностики и лечения отдельных форм панкреатита и поражения поджелудочной железы при различных заболеваниях и аномалиях развития

8.1. Алкогольный панкреатит

Болевой абдоминальный синдром встречается у большинства больных алкогольным ХП и является достаточно ярким симптомом заболевания, однако многие лица, злоупотребляющие алкоголем, с целью купирования болей употребляют дополнительные его количества, что в целом может искажать клиническую картину на момент первичного обращения. Кроме того, повторные эпизоды обострения ХП на фоне алкогольной «анестезии» часто не фиксируются, особенно у лиц с запойным характером пьянства. Нередко ведущим клиническим симптомом алкогольного панкреатита является рвота. В целом, безболевые формы алкогольных панкреатитов по частоте наблюдений превышают 15 %, частота безболевых форм несколько увеличивается по мере прогрессирующего снижения экзокринной функции ПЖ. Так, по данным L. Kalhoff и соавт., около 23 % больных, употреблявших алкоголь, не отмечали боли [83]. Специфической чертой алкогольного панкреатита является также и то, что со временем доза алкоголя, являющаяся провоцирующим фактором обострения ХП, постепенно снижается [12]. Характерно, что тяжелые болевые приступы возникают не сразу же после приема алкоголя, а спустя несколько часов, а то и суток с момента его употребления [103], что отчасти может быть объяснено многогранностью патологических воздействий этанола на ПЖ (см. главу 2). У больных алкогольным панкреатитом, протекающим на фоне желудочной гиперсекреции, боли возникают зачастую после каждого приема пищи, в особенности острой и кислой, после употребления свежих овощей и фруктов [12].

При алкогольном ХП боль не имеет четкой локализации, чаще беспокоят боли в эпигастрии и правом подреберье из-за сопутствующего гастродуоденита, холецистита, гепатита и цирроза печени [18]. Действительно, частое сочетание алкогольного ХП с болезнями печени широко отражено в литературе [163]. Алкогольный цирроз печени диагностируют более чем у 40 % больных алкогольным ХП [56]. Алкогольные поражения печени являются причиной смерти у 15 % пациентов с ХП.

При прогрессировании внешнесекреторной недостаточности ПЖ на

фоне нарушенной желчеобразующей функции печени у больных алкогольным ХП присоединяется вторичный энтерит, обусловленный сопутствующим поражением кишечника [23, 152]. При этом начинают доминировать боли схваткообразного характера в околопупочной области. Наличие диарейного синдрома как маркера внешнесекреторной недостаточности ПЖ наиболее типично именно для алкогольного ХП [12]. У большинства больных имеется белково-энергетическая недостаточность с дефицитом жирорастворимых витаминов и витаминов группы В, в первую очередь витамина В₁₂.

Инкреторная недостаточность ПЖ, возникшая на фоне ХП алкогольной этиологии, имеет свои особенности. Симптомы сахарного диабета возникают не ранее чем через 2 года после появления первого приступа болей в животе. В дальнейшем колебания показателей уровня сахара в крови и моче зависят от обострения ХП [20].

Достаточно часто во время рецидива ХП после употребления алкоголя развивается делириозное состояние, обусловленное генерализованным поражением сосудов головного мозга с расстройствами мозгового кровообращения, гипоксией и отеком на фоне выраженной панкреатической гиперферментемии.

Обострение ХП и атаки ОП, индуцированные алкоголем, зачастую протекают без повышения уровня амилазы крови [47]. При обследовании часто выявляются кальцификация паренхимы и потоковые конкременты, в связи с чем нередко диагностируются обструктивные формы ХП.

Этиотропная терапия заключается в пожизненном исключении алкоголя, а при развитии зависимости — в специализированном лечении алкоголизма. Поскольку большинство лиц, злоупотребляющих алкоголем, — злостные курильщики, необходимо учитывать воздействие табакокурения на прогрессирование ХП (см. главу 2). Кроме того, существуют данные, что пациенты с болевыми формами ХП, продолжающие курить, хуже реагируют на терапию, направленную на коррекцию боли [136].

Так, по данным J. E. Tarnell, у пациентов с хроническим алкогольным панкреатитом, отказавшихся от употребления алкоголя, существенно уменьшается выраженность болевого абдоминального синдрома в 75 % случаев [151]. В то же время указывается, что течение хронического алкогольного панкреатита непредсказуемо; у ряда больных отмечается усиление болей через 12—24 ч абстиненции, причем функциональные нарушения могут прогрессировать даже на фоне строгой абстиненции. Одновременно с этим, у некоторых больных длительное время заболевание не прогрессирует даже на фоне употребления алкоголя [16]. По всей видимости, это объясняется тем, что у ряда пациентов с сохранной или незначительной сниженной внешнесекреторной функцией ПЖ болевой абдоминальный синдром действительно провоцируется приемом алкоголя, действующего как стимулятор панкреатической секреции. У больных ХП с распространенным фиброзом и атрофией паренхимы ПЖ со значительно сниженной панкреатической секрецией алкоголь уже не будет играть столь существенную роль в механизме боли. Именно это и может объяснить парадоксальный факт купирования этанолом типичной абдоминальной боли, нередко наблюдаемый у больных с длительным анамнезом хронического алкогольного панкреатита, когда на первое место выходят другие причины боли и алкоголь действует, по сути, как «системный анестетик».

Фармакологические подходы к купированию атаки ХП, лечению хронической абдоминальной боли и экзокринной недостаточности не имеют каких-либо особенностей и осуществляются по общим принципам (см.

главу 6). Эндоскопическое лечение показано пациентам с обструктивными формами ХП. Показания к хирургическому лечению стандартные. Следует отметить, что нередко у больных алкогольным панкреатитом имеется патология билиарного тракта и двенадцатиперстной кишки, и генез панкреатита носит характер смешанного, поэтому даже полный отказ от алкоголя у таких пациентов не гарантирует отсутствия повторных атак ХП. Как правило, при комплексном обследовании эти причины устанавливаются и корректируются консервативным или оперативным путем, о чем будет сказано ниже.

8.2. Билиарнозависимый панкреатит

Панкреатит у больных, страдающих желчнокаменной болезнью, может быть заподозрен при большой продолжительности болевых приступов; при развитии упорного пареза кишечника; при билиарных коликах, сопровождающихся повышением содержания панкреатических ферментов в крови. При билиарном панкреатите боли часто провоцируются приемом пищи, содержащей желчегонные компоненты (жиры, икра, яичный желток и т. д.). Хронический билиарнозависимый панкреатит весьма вероятен и при возникновении типичной клинической картины желчной колики, даже если при обследовании холецистолитиаз не выявляется, а имеются признаки гипокинезии желчного пузыря с застойными в нем явлениями [12]. Частые, мучительные болевые приступы по типу желчной колики заставляют хирургов оперировать таких больных, хотя камни в ЖП не обнаруживаются. Именно при билиарнозависимом панкреатите прослеживается порочность существующей практики выписки пациентов из хирургических стационаров после купирования болевого приступа без тщательного обследования и выяснения причин приступа [20].

В целом, необходимо помнить, что приступы билиарной колики зачастую маскируют клинические проявления панкреатита, и лишь после холецистэктомии становится ясно, что и ПЖ вовлечена в патологический процесс.

Основным направлением лечения билиарнозависимого панкреатита является устранение причинного фактора — холедохолитиаза, холецистолитиаза, стриктур терминального отдела холедоха и БДС, дискинезии сфинктера Одди, аденомы фатерова сосочка. Ведущими методиками является эндоскопическое и хирургическое лечение (см. главу 6).

Консервативные мероприятия при атаке панкреатита и при развившейся экзокринной недостаточности соответствуют таковым при ХП любой этиологии. Следует отметить, что при купировании боли имеет смысл отдавать предпочтение спазмолитикам, особенно селективным — дюспаталину, дебридату. Однако при этом необходимо учитывать наличие нарушений моторики желчного пузыря, стабилизация которой обеспечит нормальный пассаж секрета ПЖ. Гипермоторные нарушения требуют назначения спазмолитиков, а при гипомоторных нарушениях применяют прокинетики — эглонил, метоклопромид, домперидон в общетерапевтических дозах до периода стабилизации моторики. В последнее время широко используются комбинированные препараты с холеретическим, спазмолитическим и гепатостабилизирующим действием — одестон, гепабене, гепатофальк.

Патогенетическим средством лечения билиарнозависимого ХП может быть урсодезоксихолевая кислота (урсофальк, урсосан), длительный прием

которой способствует уменьшению в желчи количества микролитов, вызывающих дискинезию сфинктера Одди и стенозирующий папиллит [130, 150], приводит к редукции рефлюкс-гастрита, чрезвычайно часто сопутствующего желчнокаменной болезни и дисфункциональным расстройствам билиарного тракта. Важным может являться и тот момент, что урсодезоксихолевая кислота стимулирует внешнюю секрецию ПЖ [96, 137], что может быть полезно у больных с выраженной экзокринной недостаточностью [6].

8.3. Тропический панкреатит

Тропический панкреатит является одной из наиболее часто встречаемых этиологических форм ХП в некоторых странах Азии, Африки и Латинской Америки (Индонезия, Южная Индия, тропическая Африка); его развитие не связано с приемом алкоголя и встречается у детей и молодых людей (чаще до 20 лет) обоих полов [16]. Существуют указания, что тропический ХП преимущественно встречается в сельской местности [88].

С учетом того факта, что, предположительно, недостаток микроэлементов (селена и меди) и наличие в пище токсинов (например, гликозидов кассавы и корней маниока) является этиологическими факторами развития тропического панкреатита [7, 135], следует тщательно собирать пищевой анамнез.

Морфологические изменения не отличаются от панкреатитов другой этиологии, в большинстве случаев выявляется кальцификация ПЖ, дилатация панкреатических протоков, воспаление и атрофия паренхимы [121, 135]. У больных тропическим панкреатитом часто развивается аденокарцинома [122], преимущественного дуктального происхождения [121].

В настоящее время описаны две клинические формы тропического ХП — тропический кальцифицирующий ХП и фиброкалькулезный панкреатический диабет.

Клиническими проявлениями **тропического** кальцифицирующего ХП являются рецидивирующий болевой абдоминальный синдром с быстрым присоединением внешнесекреторной недостаточности на фоне выраженной кальцификации ПЖ. В дальнейшем присоединяется сахарный диабет. Результаты исследований R. N. Mehrotra и соавт. показали, что у пациентов с тропическим кальцифицирующим ХП диабет развился в результате уменьшения функции р-клеток, а инсулинорезистентность не играет существенной роли в патогенезе диабета [107].

Фиброкалькулезный панкреатический диабет манифестируется развитием инкреторной недостаточности, сахарный диабет у этих больных служит первым и главным признаком заболевания [131]. Несмотря на то что и при тропическом кальцифицирующем панкреатите также развивается сахарный диабет, при фиброкалькулезном панкреатическом диабете уровень гликемии и сывороточные концентрации фруктозамина в 4 раза выше. У больных фиброкалькулезным панкреатическим диабетом регистрируются ранние изменения показателей почечной гемодинамики, микроальбуминурия, микротрансферинурия, свидетельствующие о развитии нефропатии [88].

Лечение проводится по общим принципам. Необходимо отметить, что эффективная заместительная терапия полиферментными препаратами (креоном) у больных тропическим панкреатитом приводит к стабилизации уровня глюкозы крови и/или нормализации уровня гликозилированного гемоглобина [65, 108, 109], подтверждая известную взаимосвязь эндокринного и экзокринного аппарата ПЖ [108, 109].

8.4. Послеоперационный панкреатит и панкреатит, обусловленный диагностическими и лечебными манипуляциями

8.4.1. Послеоперационный панкреатит

По клиническим вариантам и темпам развития различают несколько вариантов, среди которых наиболее жизнеопасными являются молниеносный и прогрессирующий послеоперационный варианты ОП, наблюдающиеся, к счастью, достаточно редко. Чаще выявляются затяжной и латентный варианты послеоперационного панкреатита, составляющие более 90 % всего послеоперационного панкреатита, которые могут быть определенно установлены только на основании лабораторных критериев. На фоне своевременного и адекватного лечения морфологический период альтерации ПЖ может смениться периодом реституции, которая в зависимости от интенсивности и последовательности терапии может быть полной, приводить к рецидиву альтерации или обеспечить переход панкреатита в хроническую форму [11].

По отношению к моменту вмешательства различают ранние, отсроченные и поздние формы послеоперационного панкреатита. В случае развития раннего послеоперационного панкреатита клинико-лабораторные признаки осложнения регистрируются в первые 24 ч после операции, при отсроченных — на 3—5-е сутки, когда больной переходит на пероральное питание. Реже наблюдаются поздние формы панкреатита, которые, как правило, являются вторичными и сочетаются с гнойно-воспалительными осложнениями абдоминальных операций.

Обычно клинические проявления послеоперационного панкреатита сглажены, а его симптомы соотносят с развитием других осложнений — вялотекущего перитонита, инфильтрата брюшной полости или поддиафрагмального абсцесса. Характерен интоксикационный синдром. Абдоминальный болевой синдром редко достигает такой выраженности, как это наблюдается при классическом ОП.

Латентные формы послеоперационного панкреатита протекают под маской затянувшегося пареза кишечника, анастомозита и т. д. В последующем панкреатит может самостоятельно разрешиться либо трансформироваться в ХП. Подозрительным в отношении послеоперационного панкреатита следует считать атипичное течение послеоперационного периода.

Проведение УЗИ на фоне пареза кишечника не всегда бывает информативным, чаще в диагностике опираются на лабораторные тесты — определение активности амилазы, липазы, трипсина и его ингибитора в периферической крови, причем более достоверное определение синдрома «уклонения» ферментов возможно при заборе крови из верхней полой вены [11].

Максимальная амилаземия наблюдается только в день развития послеоперационного панкреатита, а затем ее выраженность снижается, и уже к 3-м суткам активность амилазы может нормализоваться. Амилазурия исчезает еще раньше. Подобные изменения выявляются при исследовании в динамике активности трипсина в сыворотке крови. Важное значение в диагностике послеоперационного панкреатита имеет выявление высокой активности амилазы в экссудате, оттекающем по дренажам из брюшной полости [11].

На 5-е сутки после развития послеоперационного панкреатита диагностическое значение имеет определение ГГТ и ЛДГ, в спектре последней наблюдается перераспределение изоферментов в сторону ЛДГ-3. Эти особенности динамики гиперферментемии вместе с исследованием лейкоци-

тоза позволяют проводить лабораторный мониторинг и определять как примерное начало послеоперационного панкреатита, так и его фазу.

Консервативная терапия послеоперационного панкреатита включает следующие компоненты [11]:

1. Симптоматические средства (прокинетики, спазмолитики, антигистаминные препараты, анальгетики).
2. Инфузионно-трансфузионная терапия (дезинтоксикация, улучшение реологии крови, парентеральное питание).
3. Антибактериальная терапия (деэскалационная антибактериальная терапия).
4. Подавление секреторной активности ПЖ (октреотид, блокаторы желудочной секреции).
5. Эфферентная терапия (гемосорбция, плазмаферез).

8.4.2. Панкреатит, обусловленный эндоскопическими манипуляциями

Многочисленные инструментальные инвазии в ГПП значительно увеличивают частоту развития постманипуляционного панкреатита; поэтому, эндоскопист должен тонко оценивать необходимость дальнейшей визуализации протоков при увеличивающейся после каждой манипуляции опасности развития осложнений. Хотя использование одноразовых наборов, включая сфинктеротомы, снабженные проводниками, стало обычной процедурой в практике многих медицинских центров, все еще остается неизвестным, может ли такой подход эффективно предотвращать панкреатическую реакцию, поскольку до сих пор не проведено проспективных контролируемых исследований, посвященных этому вопросу. К настоящему моменту представлен опыт единственного неконтролируемого исследования, в котором показан позитивный эффект применения проводниковой канюляции ГПП [97].

Существует мнение, что баллонная дилатация БДС является альтернативой ЭПСТ при экстракции конкрементов из желчевыводящих путей [104, 106], однако результаты проведенных дальнейших исследований противоречивы и однозначно не определили, снижает ли применение баллонной дилатации частоту постманипуляционных осложнений [29, 54, 61, 99, 113]. Таким образом, оправданной может служить точка зрения, что баллонное расширение БДС с целью литоэкстракции конкрементов холедоха нельзя рекомендовать в качестве стандарта, особенно при высоком риске развития осложнений у конкретного больного, а также если нет противопоказаний к ЭПСТ [61].

В ряде публикаций высказывается предположение, что частота развития осложнений в большей степени зависит от человеческого фактора, чем от технических аспектов. Так, в одном из двух самых крупных мультицентровых проспективных исследований, проведенных в Италии [99], сравнивалась частота ОП в различных медицинских центрах, которые были разделены по принципу числа проведенных исследований — более и менее 200 ЭРХПГ в год. В крупных центрах отмечено достоверно меньшее число осложнений (2,0 % против 7,1 %, $p < 0,001$) и связанных с ними случаев летальных исходов (0,18 % против 0,75 %, $p < 0,05$) по сравнению с малыми медицинскими учреждениями. Аналогичные данные получены в ретроспективном исследовании [66], когда был проведен анализ взаимосвязи навыков и опыта эндоскопистов с результатами ЭПСТ, и было выявлено, что проведение врачом-эндоскопистом менее 40 ЭРХПГ в год является

единственным существенным фактором, определяющим частоту возникновения осложнений (9,3 % против 5,6 %; $p < 0,05$). Таким образом, опыт эндоскописта в большей степени, чем индивидуальные особенности пациентов и технические характеристики манипуляций, определяет частоту развития постманипуляционного панкреатита.

Большое значение в повреждении эпителия протоков и ацинусов имеет объем контрастного вещества и уровень давления при введении контраста в ГПП, поэтому уменьшение давления при введении контраста может минимизировать частоту повреждения ГПП или ацинусов.

С учетом того, что к настоящему моменту известны причины, располагающие к развитию осложнений вне зависимости от вида выполненной эндоскопической манипуляции, в особенности когда имеет место совокупность неблагоприятных факторов у одного пациента, ЭРХПГ-индуцированный панкреатит может быть предотвращен при помощи методики отбора пациентов [149]. Считается, что совокупность таких факторов, как женский пол, наличие болевого абдоминального синдрома на момент исследования и дисфункция сфинктера Одди, увеличивает вероятность развития панкреатита более чем в 10 раз [61]. У этих пациентов желательно избегать проведения ЭРХПГ с диагностической целью, в то время как предпочтение отдается МРХПГ.

Профилактика. Как мы уже отмечали ранее, установка панкреатического стента является наиболее эффективной процедурой, препятствующей развитию постманипуляционного панкреатита. Однако подобная тактика зачастую сопровождается техническими трудностями и происходит, как правило, достаточно поздно, ближе к окончанию процедуры (например, ЭРХПГ), когда уже бывает затруднительна канюляция и, вероятно, уже после того, как произошло повреждение ПЖ.

В недавних рандомизированных исследованиях [139] было отмечено, что развитие панкреатита не происходило в группе больных с установленными панкреатическими стентами. Однако в настоящее время панкреатическое стентирование производится преимущественно «по требованию» у пациентов с высоким риском, связанным с особенностями манипуляции, и не является стандартно установившейся практической методикой.

На наш взгляд, раннее стентирование у больных с высоким риском ОП и у пациентов с затруднениями при канюляции необходимо рекомендовать как наиболее эффективную и доступную методику предотвращения или уменьшения частоты постманипуляционного панкреатита. Однако следует отметить, что необходимо дифференцированно относиться к длительности нахождения эндопротеза в связи с развитием возможных осложнений. К наиболее типичным осложнениям относятся обтурация стента кальцинатами и белковыми пробками, нарушение оттока панкреатического секрета из боковых протоков, развитие пролежней.

8.5. Аутоиммунный панкреатит

Диагностика аутоиммунного ХП остается значительной проблемой. К настоящему моменту описаны только некоторые диагностические критерии данной патологии.

Клинически аутоиммунный ХП характеризуется умеренной выраженностью своих проявлений без острых атак панкреатита [82, 165], болевой абдоминальный синдром обычно менее значим, чем при других этиологических формах ХП [72]. У больных аутоиммунным панкреатитом с развив-

шейся экзокринной недостаточностью отмечается более благоприятное течение сахарного диабета [146]. Информация относительно половых различий в современной литературе разноречива, что, по всей видимости, связано с изучением признака в очень маленьких выборках. Так, Намапо и соавт. сообщали об отношении мужчины/женщины — 3:1, что значительно противоречит результатам исследований К. Okazaki и соавт. [114]. Существуют данные, что средний возраст манифестации клинической картины аутоиммунного ХП на 10—20 лет выше, чем таковой при прочих этиологических вариантах [72].

На основании большинства проведенных исследований были определены следующие диагностические критерии аутоиммунного ХП [40, 76, 87, 141, 164]:

- 1) определение неорганоспецифичных антител в высоких титрах (анти-нуклеарных, антимитохондриальных, антигладкомышечных и др.);
- 2) присутствие антител к карбоангидразам I и II типов;
- 3) aberrantная экспрессия HLA-DR протоковым эпителием;
- 4) цитологическая диагностика при помощи пункционной биопсии под контролем УЗИ или КТ, с определением типичных признаков аутоиммунного ХП — типичная воспалительная инфильтрация, представленная лимфоцитами, плазмócитами и нейтрофилами с редкими скоплениями панкреатического эпителия;
- 5) клинический ответ на стероиды;
- 6) частая ассоциация (30—60 % случаев) аутоиммунного ХП с холестатическим синдромом и гипербилирубинемией;
- 7) рентгенологические признаки (КТ, ЭРХПГ, МРХПГ), включающие иррегулярное сужение протоков, отсутствие кист и кальцификации.

Однако существуют данные, показывающие эффективность терапии стероидами при аутоиммунном панкреатите только в 25 % случаев [155]. На наш взгляд, эти данные вряд ли можно считать объективными, поскольку они получены при наблюдении за небольшим количеством больных, а критерием диагностики служила нормализация просвета ГПП с редукцией внутриванкратического блока, что возможно далеко не в каждом случае, поскольку хронический воспалительный процесс не всегда носит полностью обратимый характер.

Что касается аутоантител, у больных ХП были выявлены антитела к карбонильной ангидразе (карбоангидразе) типа I и II [62, 90]. Карбонильные ангидразы — семейство цинксодержащих металлопротеиназ, которые катализируют обратимую гидратацию диоксида углерода в бикарбонат-ион и ион водорода. Ферменты в значительной степени представлены в желудочно-кишечном тракте, находясь преимущественно в слюнных железах, желудке, двенадцатиперстной кишке, ободочной кишке и билиарном тракте [98]. Карбонильные ангидразы II типа находятся на эпителии панкреатических протоков, и в присутствии специфических противангидразных антител возможно развитие аутоиммунных реакций, направленных на элиминацию антигенов, расположенных в ткани ПЖ [98, 118]. У некоторых пациентов, страдающих ХП, были найдены неспецифичные антитела наподобие антинуклеарных и антинейтрофильных антител [62]. Что касается наличия ассоциации ХП и аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта, то, как мы указывали ранее, взаимосвязь между ними весьма широко представлена в литературе [57, 63, 69, 73, 82, 85, 89, 123, 126, 138, 148, 165].

Патологические процессы у больных аутоиммунным ХП, вне зависимости от того, изолированный это аутоиммунный ХП или ХП на фоне друго-

го аутоиммунного заболевания, достаточно однотипны. Весьма характерна воспалительная клеточная инфильтрация, главным образом вокруг панкреатических протоков, с вовлечением других структур ПЖ — ацинусов, сосудов и нервов. Типично наличие лимфоцитов и гранулоцитов вокруг протоков с разрушением базальной мембраны, инфильтрацией протоков и полной протоковой деструкцией [57, 82, 85, 165]. Цитологический материал, полученный посредством пункционной биопсии, также характеризуется наличием большого количества лимфоцитов, плазматических клеток, гранулоцитов и скопления эпителиальных клеток [63].

Золотым стандартом диагностики является гистологическое исследование, при котором обнаруживается значительная лимфоцитарная инфильтрация, топографически сосредоточенная вокруг главных и/или вторичных панкреатических протоков, с локальной или распространенной их деструкцией и преимущественной Т-лимфоцитарной природой. Таким образом, гистологически аутоиммунный ХП характеризуется воспалением, деструкцией протоков и прогрессирующим фиброзом паренхимы ПЖ, в то время как алкогольный ХП, напротив, характеризуется деформацией протоков, кальцификацией, образованием псевдокист и некрозами *pancreas* [57]. Однако материал для гистологического исследования может быть получен только оперативным доступом, что является чрезмерно инвазивной манипуляцией, ограничивая применение метода в широкой клинической практике.

Поэтому на первый план диагностики зачастую выходит критерий ассоциации ХП с другими аутоиммунными заболеваниями органов пищеварения (первичный склерозирующий холангит, первичный билиарный цирроз, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона и синдром Шегрена).

Существуют данные, что у больных изолированным аутоиммунным ХП имеются значительно более высокие сывороточные уровни IgG4, чем в любой другой группе сравнения, включая больных с первичным билиарным циррозом печени и воспалительными заболеваниями кишечника, имеющих нормальные сывороточные уровни IgG4. Иммунные комплексы, содержащие IgG4, были выявлены в высоких титрах у 92 % больных изолированным аутоиммунным ХП. После 4 нед терапии стероидами у 12 больных сывороточные уровни IgG, IgG4, соотношение IgG4/IgG и количество иммунных комплексов, содержащих IgG4, значительно уменьшились, что коррелировало с редукцией клинических признаков. Однако у 80 % больных в период ремиссии все же сохранялись повышенные сывороточные уровни IgG4 [26]. Авторы заключили, что патогенез и особенности течения аутоиммунного ХП связаны с иммунной комплексной продукцией IgG подкласса 4, сывороточные уровни которого имеют диагностическую значимость и отражают активность заболевания. Хотя антиген, вызывающий повышение титров IgG4 при изолированном аутоиммунном ХП, остается неизвестным, длительный характер патологического процесса все же очевиден.

Подкласс иммуноглобулинов IgG4 обладает важными биологическими особенностями. IgG 1 и IgG3, в отличие от IgG4 и IgG2, имеют выраженную способность связываться классическим путем с Fc-рецепторами мембран лейкоцитов. IgG4, наименее типичный из подклассов IgG, рассматривается как вариант невоспалительных протективных антител. Т-хелперы посредством экспрессии цитокинов типа INF- γ способны стимулировать секрецию IgG 1 и IgG2, при этом IL-4, IL-5, и IL-13 регулируют секрецию IgG4 и IgE [34].

Человеческие IgG4 не вызывают преципитации с очищенными антигенами. Кроме того, IgG4 плохо реагируют с Fc-рецепторами по сравнению с IgG1 и практически не активируют компоненты комплемента [33]. Имеются работы, свидетельствующие, что антитела типа IgG4 могут защищать от биологических эффектов комплемент-связанных субклассов иммуноглобулинов и блокировать IgE-обусловленные эффекты целого ряда паразитарных антигенов *in vitro* [80].

Длительная экспозиция антигенов может завершиться накоплением высоких титров антител типа IgG4 [25]. Например, у пчеловодов изменение соотношения IgG1/IgG4 в ответ на воздействие фосфолипазы А (главного компонента яда пчелы) происходит после приблизительно 2 лет пчеловодства. IgG4 также продуцируются после длительной антигенной стимуляции у больных, получающих иммунотерапию, у пациентов с хроническим шистосомозом и филяриозом [70, 80, 94, 129] и у больных гемофилией, получающих VIII фактор свертывания крови [64]. Плазменные уровни IgG4 также непропорционально высоки при некоторых заболеваниях кожи, включая буллезный пемфигоид и пузырчатку.

В диагностике заболевания большое значение имеет КТ. По данным С. Ргосасси и соавт., включавших ретроспективный анализ 27 компьютерных томограмм больных аутоиммунным ХП тремя независимыми рентгенологами в соответствии с типичными рентгенологическими признаками аутоиммунного ХП, правильный диагноз был анонимно установлен специалистами в 25 случаях из 27. Таким образом, чувствительность и специфичность КТ при диагностике аутоиммунного ХП составили 86 и 95 % соответственно [125].

Большое диагностическое значение имеет ЭРХПГ, позволяющая у большинства больных выявить сегментарные или диффузные нерегулярные сужения ГПП. Так, по данным исследований А. Horiuchi и соавт. (2002), обследовавших 27 больных с желтухой, увеличением ПЖ, невыраженной симптоматикой без ярких эпизодов ОП в анамнезе и повышенным уровнем сывороточных иммуноглобулинов G во всех случаях отмечались характерные рентгенологические признаки аутоиммунного ХП, а в дальнейшем был достигнут адекватный ответ на терапию стероидами с редукцией у большинства пациентов признаков поражения протоковой системы ПЖ [78]. Таким образом, ЭРХПГ не только обладает высокой диагностической значимостью, но и позволяет осуществлять динамический мониторинг за лечением у больных аутоиммунным ХП, являясь одним из методов контроля эффективности терапии.

Существуют данные, что диагностическое значение может иметь определение сывороточных концентраций ревматоидного фактора и антител к лактоферрину, которые значительно повышаются у больных аутоиммунным ХП [114, 154].

К настоящему моменту известно, что в 36—45 % случаев эта форма панкреатита сочетается с панкреатической гиперферментемией [72], что вряд ли может служить специфическим диагностическим критерием.

Предполагают, что в терапии заболевания может быть эффективным лечение азатиоприном [58], как это было показано ранее в отношении глюкокортикоидов. По данным К. Tsubakio и соавт., был получен положительный клинический эффект при аутоиммунном ХП, протекающем с синдромом холестаза на фоне терминального стеноза холедоха и сахарного диабета, при терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Клинический эффект заключался в снижении маркеров холестаза, уменьшении размеров ПЖ и стабилизации диабета. Полученные клинические данные позволили

авторам предположить, что терапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты может стать альтернативой стероидам при этом ХП [154].

Обзор опубликованных клинических случаев. Диагноз аутоиммунного ХП при развернутой клинической картине и наличии ассоциации с упомянутыми выше заболеваниями достаточно несложен, особенно когда имеется совокупность указанных критериев. Так, по результатам исследований Т. Ichimura и соавт., наблюдавших двух больных первичным склерозирующим холангитом, выявлена ассоциация с аутоиммунным ХП и стенозом ГПП. Кроме того, в обоих случаях регистрировалась гипергаммаглобулинемия [81].

Достаточно показательны исследования Uchida K. и соавт., обследовавших 8 пациентов с аутоиммунным ХП в возрасте 45—73 лет. У 50 % больных выявлена желтуха, у 25 % — почечная недостаточность и болевой абдоминальный синдром. У 3 больных отмечена ассоциация с другими аутоиммунными заболеваниями. В 3 случаях выявлена внешнесекреторная недостаточность ПЖ по данным NBT-РАВА теста. Антинуклеарные антитела и антитела к лактоферрину были обнаружены в половине случаев, антитела к карбоангидразе II типа — в 30 %, антигладкомышечные антитела — 28,5 %, ревматоидный фактор — в 12,5 % случаев. У всех больных выявлен сегментарный стеноз ГПП по данным ЭРХПГ. У половины обследованных больных также выявлено сужение общего желчного протока. Данные проведенной биопсии ПЖ показали перидуктальную инфильтрацию CD4-позитивными лимфоцитами. Выявлена экспрессия HLA-DR CD4-позитивными лимфоцитами и клетками протокового эпителия [155].

К. Tsubakio и соавт. (2002) недавно описали случай, когда у 51-летней женщины был диагностирован аутоиммунный ХП. Клиническая картина была неспецифичной, преобладали жалобы на дискомфорт в эпигастрии. При обследовании выявлены умеренный холестатический синдром, сахарный диабет, иррегулярное сужение ГПП с терминальным стенозом общего желчного протока. По данным пункционной биопсии ПЖ была замещена фиброзной тканью с незначительной моноклеарной инфильтрацией. Кроме того, у больной выявлены антитела к карбоангидразе II типа и антитела к лактоферрину [154].

Похожий клинический пример описан Т. Saito и соавт. (2002), сообщившими о случае аутоиммунного ХП, протекающего без признаков системного аутоиммунного процесса, но хорошо ответившего на лечение стероидами с нормализацией гистологических и рентгенологических признаков заболевания. Так, у 68-летней женщины при обследовании по данным УЗИ и КТ было выявлено диффузное увеличение ПЖ, по данным ЭРХПГ — распространенное сужение панкреатических протоков. Была проведена трансгастральная биопсия рапсгеас под контролем эндосонографии, и при гистологическом исследовании биоптата выявлена выраженная атрофия ацинарного эпителия, явления фиброза и Т-лимфоцитарная инфильтрация. Установлен предварительный диагноз аутоиммунного ХП, и начата терапия преднизолоном 30 мг/сут, на фоне которой по данным динамического наблюдения отмечена редукция выявленных УЗИ-, КТ- и ЭРХПГ-признаков заболевания и уменьшение воспалительной лимфоцитарной инфильтрации при повторной биопсии ПЖ [133].

Имеется сообщение о случае аутоиммунного ХП, проявлявшемся как локальная форма заболевания и имитировавшем опухоль ПЖ. Так, согласно наблюдениям Кога Y. и соавт. (2002), у 56-летнего японца, обратившегося по поводу желтухи, на УЗИ были выявлены гипоехогенные включения в головке ПЖ, а на ЭРХПГ — локальный стеноз ГПП и общего желч-

ного протока, ограниченный головкой pancreas. Был установлен внутренний билиарный дренаж (стент) для разрешения механической желтухи. Сформулирован предварительный диагноз объемного образования головки ПЖ. Четыре месяца спустя после дренирования холедоха на КТ выявлено диффузное увеличение размеров железы, а на ЭРХПГ иррегулярное сужение ГГТП. Появилось нарушение толерантности к углеводам. Назначена терапия стероидами по поводу предполагаемого аутоиммунного ХП. После 2 мес терапии отмечена нормализация размеров железы и восстановление структуры ГПП по данным динамического КТ и ЭРХПГ. Далее был удален стент из холедоха, после чего редуцировались явления инкреторной недостаточности [92]. Аналогичное сообщение получено из США, где выявлен случай аутоиммунного ХП с первичной изолированной локализацией воспалительного процесса в хвосте ПЖ [157].

А. Horiuchi и соавт. [77] описали случай аутоиммунного ХП, имитирующего лимфому ПЖ. В представленном авторами наблюдении по данным цитологического исследования пунктата pancreas отмечался выраженный фиброз с реактивной инфильтрацией паренхимы ПЖ лимфоцитами и плазматическими клетками, а также крупными иммунобластными клетками. Проведение специфической для лимфом химиотерапии сопровождалось полной клинической редукцией заболевания, однако вскоре после отмены препаратов отмечался рецидив. Авторами была предпринята терапия кортикостероидами, на фоне которой отмечен длительный клинический эффект. С учетом последнего критерия была ретроспективно оценена вся картина заболевания и установлен диагноз аутоиммунного ХП.

Данные наблюдения ярко демонстрируют необходимость включения аутоиммунного ХП в круг дифференциального диагноза при так называемом псевдотуморозном панкреатите. С учетом показанных выше вариантов течения, аутоиммунный панкреатит в ряде случаев приходится дифференцировать и с раком ПЖ [72]. Поскольку при подозрении на злокачественную опухоль пункционная биопсия pancreas наименее предпочтительна как, возможно, провоцирующая прогрессирование злокачественного процесса путем имплантационного метастазирования, вариантом дифференциального диагноза может служить пробная терапия кортикостероидами [92, 112, 157].

Восстановление внешнесекреторной функции ПЖ на фоне терапии кортикостероидами при аутоиммунном ХП было описано еще в конце 70-х годов [ПО, 111]. Возвращаясь к результатам описанных выше исследований, интересен факт восстановления инкреторной функции на фоне терапии кортикостероидами. В этом отношении крайне показательны исследования S. Такаки и соавт., изучавших гистологический биопсийный материал, полученный от трех больных аутоиммунным ХП, страдающих сахарным диабетом. Было выявлено, что для этих больных характерна интра- и периинсулярная инфильтрация мононуклеарами, главным образом CD8-позитивными Т-лимфоцитами, в то время как перидуктально обнаруживалась типичная инфильтрация СО4-позитивными Т-лимфоцитами. При этом авторами отмечено значительное уменьшение островков Лангерганса. Эти результаты являются ключевыми в понимании патологических механизмов при аутоиммунном ХП, в частности они объясняют эффективность кортикостероидов в стабилизации гликемии [147].

В ретроспективном исследовании Намапо и соавт. анализировали образцы сыворотки 20 больных с аутоиммунным ХП, 45 больных другими типами ХП, 70 больных раком ПЖ, 20 пациентов с первичным билиарным циррозом печени, 8 пациентов с первичным склерозирующим холангитом

и 11 — с синдромом Шегрена в сравнении с 20 здоровыми добровольцами. Изолированный аутоиммунный ХП был диагностирован на основании иррегулярного сужения панкреатических протоков по данным ультрасонографии, гипергаммаглобулинемии и клинического эффекта применения кортикостероидов [58, 114].

Клинический случай изолированного аутоиммунного ХП, представленный Т. Kigoiwa и соавт., характеризующийся указанными нами ранее наиболее типичными признаками (УЗИ- и ЭРХПГ-признаки, данными биопсии ПЖ), доказывает возможность существования изолированного аутоиммунного панкреатита без сопутствующего аутоиммунного заболевания, в частности без первичного склерозирующего холангита. На наблюдаемую гипергаммаглобулинемию авторы не ориентировались, поскольку имел место выраженный воспалительный процесс в панкреатогепатобилиарной зоне, сопровождающийся панкреатической гиперферментемией и повышением печеночных проб. Это естественно само по себе могло сопровождаться неспецифической гипергаммаглобулинемией. Заболевание прогрессировало в течение 3 мес и было достаточно быстро купировано в течение 4 нед лечения глюкокортикоидами [95].

Лечение. Рекомендуемыми дозами кортикостероидов считаются 30—40 мг/сут (из расчета на преднизолон), которые используются, как правило, в сроки от 4 до 8 нед. Первичный ответ на терапию кортикостероидами может быть оценен уже через 3—4 нед.

При гистологически (цитологически) верифицированном диагнозе аутоиммунного ХП, когда не имеет смысла пробная монотерапия кортикостероидами, можно рекомендовать расширение лечения с включением в схему блокаторов желудочной секреции (преимущественно ингибиторов протонной помпы) и полиферментных препаратов, как правило, с заместительной целью, поскольку болевой абдоминальный синдром не сильно выражен. Симптоматически по показаниям могут назначаться спазмолитики и нестероидные противовоспалительные средства.

8.6. Ишемический панкреатит

Ишемические проявления могут быть острыми или хроническими. Хроническая ишемия ПЖ (хронический ишемический панкреатит) чаще всего развивается в рамках абдоминального ишемического синдрома. Причиной являются эндовазальные окклюзии. Это патологическое состояние приводит к поступательному нарастанию дистрофических и атрофических изменений в ПЖ (дистрофический панкреатит) с развитием внешнесекреторной недостаточности. Морфологические изменения и степень функциональной недостаточности находятся в прямой зависимости от степени сосудистой окклюзии [11].

При хроническом ишемическом панкреатите происходит постепенная атрофия ацинусов и островков Лангерганса, разрастание жировой и соединительной ткани, метаплазия протокового эпителия, кистозное расширение протоков [7]. Существует мнение, что достаточно типичным морфологически определяемым признаком при ишемическом панкреатите является выраженная жировая дистрофия с образованием кист и цистаденом [14]. Вследствие таких изменений прогрессирует инкреторная и внешнесекреторная недостаточность pancreas.

Хронический ишемический панкреатит проявляется постоянными, периодически усиливающимися болями в верхнем отделе живота, трудно

поддающимися лечению. В большей степени болевой абдоминальный синдром соответствует классическому болевому синдрому при ХП, однако провокация болей возможна не только приемом пищи, но и физической нагрузкой. Клиническая картина может быть весьма полиморфной, поскольку одновременно могут поражаться другие ветви брюшной аорты, почечные, подвздошные сосуды.

Часто больные жалуются на диспепсические явления — дискомфорт, тяжесть в эпигастрии, метеоризм. По мере прогрессирования атрофии паренхимы ПЖ выраженность болевого абдоминального синдрома может уменьшиться, но, как правило, этого не наблюдается, поскольку имеется нарушение кровоснабжения других органов брюшной полости и забрюшинного пространства, проявляющееся самостоятельными разнообразными болями. По мере прогрессирования атрофии экзокринной паренхимы ПЖ прогрессируют стеаторея, полифекалия, трофологическая недостаточность.

Диагностически значимым у данной категории больных является возраст пациентов, систолический шум в проекции зоны чревного ствола, обусловленный стенозом последнего. В целом, диагностические подходы недалеки от стандартных. По данным УЗИ и КТ определяется диффузное уплотнение паренхимы ПЖ, нередко уменьшение железы в размерах. В диагностике важное значение отводят доплеровскому исследованию аорты, чревного ствола и их ветвей.

В лечении применяются стандартные подходы. Дополнительно назначают нитраты, антикоагулянты, антиагреганты и препараты, улучшающие микроциркуляцию (реополиглюкин, пентоксифиллин).

Радикальным является только хирургическое лечение, характер которого зависит от причины ишемии рапсгеас (протезирование чревного ствола, трансаортальная эндартерэктомия и др.) [7].

Острая ишемия ПЖ является результатом острого тромбоза или тромбозэмболии чревного ствола и его ветвей, аневризмы селезеночной артерии и, реже, тромба селезеночной вены. Болевой синдром при острой ишемии рапсгеас возникает внезапно и носит интенсивный характер. Он сопровождается тошнотой и многократной рвотой при отсутствии признаков ферментной токсемии.

Инфаркт ПЖ характеризуется тем, что геморрагические изменения в ней, как правило, строго ограничены пределами органа, а забрюшинная клетчатка не изменена. Причинами развития могут являться как атеросклероз, так и сосудистые заболевания, связанные с тромбообразованием. Особенностью клинического течения являются резчайшие боли в верхней половине живота, которые сопровождаются коллапсом, резкой болезненностью в зоне рапсгеас, иррадиацией в поясничную и лопаточную область. Однако ферментативная активность амилазы в крови и моче редко отклоняется от общепринятых норм.

Диагноз острого ишемического панкреатита и инфаркта ПЖ очень сложен. По данным УЗИ определяются отек рапсгеас, неравномерная эхогенность ее паренхимы, иногда кальцинаты. При подозрении на острую ишемию ПЖ проводят доплеровское исследование сосудов брюшной полости. Ангиографические исследования опасны из-за возможности провокации тромбозэмболии [7].

При острой ишемии ПЖ проводят терапию вазодилататорами, антикоагулянтами; показана дезинтоксикационная терапия, введение антиоксидантов. В случае обнаружения тромбоза одной из ветвей, питающих ПЖ, возможно хирургическое лечение (тромбэктомия).

8.7. Поражения поджелудочной железы при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах

При большинстве рассматриваемых нозологии этого раздела доминирующая клиническая картина обусловлена основным заболеванием, что и определяет в целом лечебно-диагностическую тактику врача. С учетом того факта, что большинство указанных нозологии протекает в тяжелых формах, для диагностики вторичного поражения ПЖ желательно использовать наименее инвазивные методики. Лечебная тактика определяется терапией основного заболевания, поскольку в большинстве случаев при адекватной базисной терапии отмечается редукция клинико-инструментальных маркеров поражения ПЖ. Дополнительно применяются симптоматические средства (анальгетики, спазмолитики, прокинетики), дезинтоксикационная терапия, препараты, улучшающие микроциркуляцию и реологию крови. В случае развития внешнесекреторной недостаточности — полиферментные препараты в энтеросолюбильной оболочке, при инкреторной недостаточности — коррекция гипергликемии.

Отсутствие к настоящему моменту результатов контролируемых мультицентровых исследований, обусловленных отчасти низкой частотой данных заболеваний и относительно редкой ассоциацией системных заболеваний с поражением ПЖ, ограничивают круг возможных практических рекомендаций.

8.7.1. Поражения поджелудочной железы при ревматизме

В период острой фазы болезни (при высокой активности ревматического процесса) поражение ПЖ характеризуется достаточно типичной атакой панкреатита с характерным болевым абдоминальным синдромом и диспепсическими расстройствами [21].

На ранних стадиях заболевания в период активности ревматизма характерна повышенная панкреатическая секреция, которая уменьшается в период устранения признаков активной фазы болезни. Таким образом, вполне характерным является феномен «уклонения» ферментов. Со временем развивается экзокринная недостаточность ПЖ, первоначальная гиперсекреция сменяется гипосекрецией [15].

У некоторых больных ревматизмом в острой фазе отмечаются транзиторная гипергликемия и диабетоподобный тип гликемических кривых. Ряд авторов считают возможным существование так называемого панкреатогенного ревматического диабета. В то же время широкое использование кортикостероидов может провоцировать латентно текущий диабет в период активности ревматизма.

Если у больных ревматизмом под влиянием гормональной терапии отмечается уменьшение гипергликемии, то это можно расценивать как свидетельство ревматического поражения инсулярного аппарата ПЖ. Возникновение гипергликемии в процессе гормонального лечения с большей долей вероятности указывает либо на стероидную провокацию латентно протекающего диабета, либо на суммацию влияния кортикостероидов и ревматического поражения инсулярного аппарата [21].

8.7.2. Поражения поджелудочной железы при системной красной волчанке

Патогенетически ХП при системной красной волчанке обусловлен микроциркуляторными нарушениями, что и определяет в целом его клиническую картину (см. раздел 8.6). Отличием может служить более тяжелое течение панкреатита ввиду частого развития геморрагических некрозов, образования псевдокист, развития экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ [1].

8.7.3. Поражения поджелудочной железы при висцеральной форме склеродермии

Развитие ХП при висцеральной форме склеродермии характеризуется нетипичным слабовыраженным болевым абдоминальным синдромом либо полным его отсутствием; феномен «уклонения» ферментов не характерен. Наиболее часто клиническая картина ХП манифестируется клиникой инкреторной и внешнесекреторной недостаточностью, стеатореей, белково-энергетической недостаточностью [21].

8.7.4. Поражения поджелудочной железы при узелковом периартериите

Клиническая картина подобна классическим проявлениям ОП и ХП. Выявляются типичные симптомы и синдромы — характерный болевой абдоминальный синдром, признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ, гиперамилаземия; в ряде случаев и проявления вторичного сахарного диабета [24]. Как правило, симптомы острого поражения ПЖ выявляются только в активную фазу узелкового периартериита, в фазу ремиссии могут сохраняться проявления инкреторной и внешнесекреторной недостаточности.

Иногда клиническая картина может быть смазанной, что обусловлено поражением других органов и систем. Клинико-анатомические сопоставления показали, что в 45 % случаев узелковый периартериит ПЖ клинически не проявляется [2].

Морфологически в ПЖ при узелковом периартериите определяются специфические изменения артерий и множественные микроинфаркты в паренхиме [2]. Сосуды ПЖ поражаются при узелковом периартериите сравнительно часто, что проявляется деструктивно-продуктивным или продуктивным панваскулитом главным образом артерий среднего и мелкого калибра. Васкулиты сосудов микроциркуляторного русла характеризуются преимущественно продуктивной реакцией и распространяются лишь на небольшую часть артериол, капилляров и венул. Продуктивный характер имеют и изредка встречающиеся флебиты мелких вен ПЖ. Наряду с острыми и подострыми васкулитами в ПЖ также выявляются далеко зашедшие склеротические изменения сосудов. Поражение сосудов сопровождается появлением в органе очагов дистрофии, некроза и атрофии паренхимы, замещающейся рубцовой соединительной тканью и жировой клетчаткой. Инфаркты и так называемые постинфарктные рубцы формируются при тромбоваскулите экстраорганных артериальных ветвей. Достаточно редко может развиваться геморрагический панкреатит, основу которого составляют распространенные деструктивные и деструктивно-продуктивные васкулиты и тромбоваскулиты [24].

В строме органа постоянно обнаруживаются очаговые инфильтраты из лимфоидных и макрофагальных клеток с примесью плазмочитов. В участках атрофии и склероза экзокринной паренхимы ПЖ многие островки Лангерганса остаются интактными ввиду их более богатой васкуляризации. При массивной атрофии ПЖ в сохранившихся островках Лангерганса могут наблюдаться гиперплазия и гипертрофия эндокринных клеток.

8.7.5. Поражения поджелудочной железы при болезни Вегенера

Патогенетически поражение ПЖ при болезни Вегенера обусловлено развитием сосудисто-гранулематозных изменений, включающих экстравазаты, фокусы некрозов, очаги атрофии и поля склероза ткани. Чаще всего патологический процесс слабо выражен и не вызывает заметных нарушений функции органа. Клинические признаки ХП при гранулематозе Вегенера наблюдаются исключительно редко [24].

8.7.6. Поражения поджелудочной железы при пурпуре Шенлейна—Геноха и тромботической тромбоцитопенической пурпуре

Пурпура Шенлейна—Геноха. Поражение ПЖ чаще протекает субклинически; в редких случаях в связи с распространенными деструктивными и деструктивно-продуктивными микроваскулитами в ПЖ развиваются тяжелые формы панкреатита. Диагностика весьма сложна, поскольку абдоминальный болевой синдром при пурпуре Шенлейна—Геноха зачастую связан с характерным поражением других органов брюшной полости (так называемая абдоминальная пурпура), что часто сопровождается лейкоцитозом, резким увеличением СОЭ, лихорадкой.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура. Поражение ПЖ проявляется типичной клинической картиной ХП и сахарного диабета [24].

8.8. Сифилис поджелудочной железы

Клинически сифилитическое поражение ПЖ протекает на фоне классической клинической картины врожденного сифилиса, проявляясь синдромом мальабсорбции в результате прогрессирующей внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Иногда присоединяется сахарный диабет [4, 7].

Приобретенный сифилис встречается реже, чем врожденный, однако с учетом того факта, что в последние годы отмечен рост заболеваемости сифилисом, видимо, поражение ПЖ у таких больных будет выявляться все чаще. Морфологически выделяются 3 варианта поражения ПЖ: отечно-инфильтративная форма, гуммозная форма, специфический склеротический панкреатит, который, по сути, является исходом первых двух форм заболевания.

Клинически поражение ПЖ при вторичном сифилисе отличается от первичного преимущественно тем, что он протекает с атаками болевого абдоминального синдрома, которые, как правило, не носят крайне выраженный характер и редко сопровождаются панкреатической гиперферментемией. Правда, существуют указания и на безболевые формы панкреатита. Гуммозный панкреатит может имитировать опухолевое поражение ПЖ, особенно когда гумма располагается в области головки, достигая порой 3—

4 см в диаметре. При склеротической форме вторичный сифилис ПЖ, как правило, проявляется внешнесекреторной и инкреторной недостаточностью [4, 7].

Приобретенный сифилис протекает на фоне специфического поражения печени, сердца, аорты, почек, кожи, желудка, центральной нервной системы и т. д., что должно побудить врача к поиску поражения *rapcgeas*. В целом, диагностика и врожденного, и приобретенного сифилиса ПЖ достаточно сложна, поскольку клиника не имеет патогномоничных симптомов. При врожденном сифилисе важную информацию может дать сбор семейного анамнеза. Специфическое поражение ПЖ следует подозревать, если панкреатит и/или сахарный диабет развились вслед или на фоне других проявлений сифилиса, а также если специфическая противосифилитическая терапия приводит к стабилизации диабета, тогда как одно лишь лечение сахарного диабета было безрезультатным [4].

По данным УЗИ определяется диффузное уплотнение ПЖ, иногда очаговые образования (гуммы), требующие проведения дифференциального диагноза с раком *rapcgeas*. При развившемся «сифилитическом циррозе» ПЖ она визуализируется в виде гиперэхогенного тяжа. Иногда диагноз удается установить лишь при положительном эффекте терапии *ex juvantibus*.

Лечение сифилиса ПЖ — противосифилитическое. При необходимости его дополняют спазмолитиками, полиферментными препаратами, гипогликемическими средствами [7].

8.9. Туберкулез поджелудочной железы

Клинически туберкулез ПЖ характеризуется разнообразными проявлениями болевого абдоминального синдрома и неспецифическими симптомами типа анорексии, потери веса. Характерной считается лихорадка, вечерняя потливость. Описаны случаи развития механической желтухи [44, 51], железодефицитной анемии, абсцесса ПЖ [143], массивного желудочно-кишечного кровотечения [59], вторичного диабета [119], тромбоза селезеночной вены, объемного образования, имитирующего опухоль *rapcgeas* [52, 128]. Следует отметить, что описаны случаи изолированного поражения ПЖ, протекающие как ОП [132] и ХП [144]. Клиническая картина при туберкулезном поражении является типичной для панкреатитов и манифестируется болевым абдоминальным синдромом, симптомами внешнесекреторной и инкреторной недостаточности ПЖ. Ряд пациентов жалуются на боли в эпигастрии, левом подреберье с иррадиацией в поясницу, тошноту, вздутие живота, похудание [7].

По данным ЭРХПГ может быть диагностировано смещение и стеноз ГПП [60]. По данным УЗИ и КТ определяются диффузно увеличенная ПЖ, локальное псевдоопухолевое поражение или локальные гипоэхогенные зоны, чаще в проекции головки *rapcgeas*. Эти признаки не являются специфическими и могут встречаться при панкреатитах другой этиологии и при раке ПЖ [51]. Существуют данные, что по данным УЗИ и КТ органов брюшной полости при туберкулезном поражении можно выявить и уменьшение ПЖ в размерах, неровный контур железы и обилие кальцинатов в строме органа [5]. Нередко выявляются каверны, которые весьма похожи на псевдокисты, чаще каверна одна с неровным внутренним контуром [166].

Подозрение на туберкулезное поражение ПЖ обоснованно при наличии

плотных увеличенных лимфатических узлов в перипанкреатической зоне и мезентериальных лимфатических узлов, асцита [145]. В таких случаях правомерна рентгенограмма органов грудной полости, особенно у больных с локальными формами туберкулеза ПЖ, при молодом возрасте пациентов, проживающих в регионах, эндемичных по туберкулезу, и при семейном туберкулезном анамнезе, при наличии нормальной картины на ЭРХПГ f140J.

Согласно литературным данным, прижизненный диагноз туберкулеза ПЖ чаще устанавливается после лапаротомии и открытой биопсии ПЖ. Согласно сообщениям за 1966—2003 г., только 7 из 74 случаев были диагностированы при помощи биопсии под УЗ-контролем. Диагностическая лапаротомия может применяться только в технически сложных случаях ввиду высокого риска развития осложнений у больных туберкулезом pancreas [115J.

Лечение заключается в назначении противотуберкулезных препаратов на фоне диеты № 5 п. При необходимости в него включают ферментные препараты, спазмолитики и другие медикаменты, применяющиеся для лечения ХП [7]. Ответ на противотуберкулезную терапию, как правило, позитивный. В случаях развития абсцесса ПЖ хороший эффект оказывают дренирующие операции. Показания к резекции ПЖ (например, панкреатодуоденальной резекции) весьма ограничены [115]. Прогноз заболевания благоприятный. Так, из 74 найденных нами клинических наблюдений только в 4 случаях отмечена неудача как консервативного, так и оперативного лечения.

8.10. Поражение поджелудочной железы у ВИЧ-инфицированных больных

У ВИЧ-инфицированных больных, не имеющих клинических признаков поражения ПЖ, в 60 % случаев периодически регистрируются повышенные сывороточные концентрации амилазы и липазы, в том числе у $\frac{1}{4}$ из них повышенные уровни панкреатических ферментов в сыворотке крови превышают верхнюю границу нормы в 2 раза и более. Существуют данные, что при таком субклиническом течении типичная клиническая картина ХП не развивается в течение первого года наблюдения [27].

ВИЧ-инфицированные пациенты часто имеют нарушения нутритивного статуса и страдают от синдрома мальабсорбции. Так, в исследованиях А. Саггоссио А. и соавт. [38], обследовавших 35 ВИЧ-инфицированных больных, не имеющих гастроинтестинальной патологии, экзокринная недостаточность по данным эластазного теста отмечена у 54 % больных. При этом уровень фекальной эластазы у ВИЧ-инфицированных больных был достоверно ниже, чем в контрольной группе. Стеаторея по данным количественного определения жира в кале отмечена у 25 из 35 обследованных больных (71,4 %). Авторами не найдено зависимости между выраженностью внешнесекреторной панкреатической недостаточности и тяжестью имеющейся ВИЧ-инфекции, в частности уровнем нарушений иммунологического статуса. Кроме того, наличие оппортунистических инфекций и вида применяемой фармакотерапии не имели никакого влияния на концентрацию эластазы 1 в кале. На основании полученных данных авторами был сделан вывод, что внешнесекреторная панкреатическая недостаточность у ВИЧ-инфицированных больных, возможно, не единственная причина имеющего место синдрома мальабсорбции [38].

В то же время, по мнению А. Саггоссио и соавт., синдром мальабсорбции панкреатического происхождения (как встречающийся наиболее час-

то) является одним из наиболее неблагоприятных маркеров в отношении течения ВИЧ-инфекции [39].

При достаточно часто встречаемых изменениях сывороточных уровней панкреатических ферментов, снижении уровня фекальной эластазы ультразвуковые признаки поражения ПЖ у больных ВИЧ встречаются значительно реже, как, впрочем, и типичная клиническая картина ХП [27, 35]. Гистологически обнаруживают ацинарную атрофию и жировую инфильтрацию ПЖ более, чем у половины больных СПИДом [9]. Так, по данным Е. Z. Chehter и соавт., исследовавших биопсийные образцы ПЖ у 109 больных СПИДом, ацинарная атрофия была выявлена в 60 % случаев, снижение количества гранул зимогена — в 52 %, стеатоз — в 66 %, фокальные некрозы — в 17 % случаев [43]. В зонах фокальных некрозов ПЖ при помощи иммуногистохимического анализа Е. Z. Chehter и соавт. выделили микобактерии у 22 % больных, токсоплазмы — у 13 %, цитомегаловирус — у 9 %, пневмоцисты — у 9 % [43].

Ультраструктурный анализ ткани ПЖ помимо выявленного ранее снижения количества гранул зимогена показал повышение содержания липофусцина, увеличение количества митохондрий и увеличение площади шероховатого эндоплазматического ретикулума, уменьшение размеров клеточного ядра, периферическую конденсацию хроматина [43]. По данным Е. Z. Chehter и соавт., исследовавших аутопсийный материал ПЖ 9 больных СПИДом, во всех случаях ядра ацинарных клеток были уменьшены в размерах с расположенным по периферии уплотненным хроматином и волнообразной мембраной, что в целом предполагало ранний апоптоз [42]. Полученные данные позволили авторам предположить, что выявленные изменения были связаны с белковым дефицитом (все больные страдали белково-энергетической недостаточностью), иммунным поражением ПЖ, обусловленным провоспалительным звеном цитокиновой сети и токсическим действием специфических препаратов, применяемых у ВИЧ-инфицированных больных [42, 43].

Лечение проводится инфекционистом. В случае возникновения экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ применяются полиферментные препараты с заместительной целью и коррекция гипергликемии. К сожалению, адаптированных к ВИЧ-инфицированным больным стандартизированных схем лечения ХП к настоящему моменту не разработано. Результаты проведенного недавно А. Саггоссио и соавт. открытого пилотного исследования свидетельствуют о высокой эффективности креона в дозе 1000 ЕД FIP липазы на 1 г принимаемого жира с пищей у ВИЧ-инфицированных с поражением pancreas [39].

8.11. Поражения поджелудочной железы простейшими

При поражении ПЖ плазмодием малярии клиническая картина соответствует ОП или рецидиву ХП во время острого приступа малярии, характеризуясь типичным для панкреатита болевым абдоминальным синдромом, различными симптомами диспепсии, в том числе и диареей. Характерно развитие инкреторной недостаточности с гипергликемией и глюкозурией. При длительном течении малярии в редких случаях в ПЖ прогрессируют фиброзно-атрофические изменения с развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ [7, 124].

Проводится лечение основного заболевания; для лечения панкреатита применяются стандартные подходы.

Амебные поражения *pancreas*, протекающие по типу абсцессов органа и обычно сочетающиеся с абсцессами печени, встречаются несколько чаще, чем изолированное амебное поражение ПЖ [162]. Дифференциальный диагноз проводится с туберкулезом, актиномикозом, бактериальным абсцессом, цистаденомой [7]. В плане дифференциального диагноза может быть применена пробная терапия противопаразитарными препаратами, в частности метронидазолом. Консервативная терапия базируется на антипаразитарных антибиотиках и стандартных схемах лечения ХП. В случае развития абсцессов *pancreas* — лечение хирургическое.

8.12. Хронический панкреатит при целиакии

Клиническая картина ХП в период обострения заболевания затушевывается клиникой глютенотической энтеропатии, однако при совокупном воздействии всех патогенетических факторов (паракринное влияние соматостатина, снижение секреции ХК и гастрина, повышение секреции вазоактивного интестинального полипептида, микроциркуляторные нарушения и аутоиммунные механизмы) можно наблюдать типичную клинику ОП.

В период ремиссии целиакии у 20—40 % больных синдромом мальабсорбции проявляется внешнесекреторная недостаточность ПЖ умеренной и средней степени тяжести [36]. Однако в силу комбинации причин синдрома мальабсорбции чаще развивается тяжелая трофологическая недостаточность.

Таким образом, в план обследования больного с целиакией должны входить УЗИ *pancreas*, оценка экзокринной функции ПЖ (предпочтительно эластаза 1 кала в сочетании с копрограммой), определение панкреатических ферментов в крови.

У пациентов с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и стеатореей адекватный клинический эффект был получен только после применения ферментов ПЖ и прекращения поступления глютена с пищей [127]. Существует мнение, что всем больным целиакией, в дополнение к безглютеновой диете, рекомендовано исследование функции ПЖ для подбора заместительной терапии [37]. Целесообразно назначение препаратов, улучшающих микроциркуляцию (пентоксифиллин, даларгин).

8.13. Наследственные заболевания и аномалии развития поджелудочной железы

8.13.1. Наследственный панкреатит

НП манифестируется чаще в возрасте 3—5 лет. Начальные клинические проявления НП сходны с клиникой ОП. Типичны повторные эпизоды болевого абдоминального и диспепсического синдромов с постепенно увеличивающейся частотой и выраженностью рецидивов, нарастанием степени функциональной недостаточности, что со временем приводит к развитию ХП [49, 120]. Острый приступ НП ничем не отличается от других этиологических форм ХП [48, 84, 93]. Несмотря на то, что заболевание является прогрессирующим, с частыми осложнениями [116], для этих пациентов характерна поздняя диагностика заболевания. Имеется второй пик в 20—25 лет, который в большинстве случаев совпадает с началом регулярного употребления алкоголя [161].

Почти у 80 % пациентов в среднем наблюдается два обострения в год, продолжительностью более 2 дней. Неритмичный характер обострений предполагает наличие провоцирующих факторов (погрешности в диете, прием токсичных лекарственных средств, обструктивный компонент) [31].

Таким образом, НП является прогрессирующим заболеванием, с частыми осложнениями и характеризуется ранним началом, зачастую поздней диагностикой, образованием кальцификатов, развитием экзокринной и эндокринной недостаточности, частым образованием псевдокист, развитием тромбозов воротной селезеночной и нижней полой вен, геморрагии. Через 8—10 лет у 20 % пациентов присоединяется сахарный диабет, у 15—20 % — выраженная стеаторея [102, 117]. Несмотря на начало заболевания чаще всего в возрасте до 18 лет, манифестация может наступить и в возрасте 30 лет. При этом важную роль играет генетическое исследование [79].

Идентификация наследственного панкреатита традиционными методами бесполезна, поскольку морфологических и биохимических маркеров не существует. При гистологическом исследовании патологические изменения при НП не отличаются от таковых при ХП, несмотря на различие этиологических факторов [84, 142]. Достаточно типичным для ХП является наличие панкреатолитиаза и кальцификации ПЖ [49, 160]. По данным исследований С. Р. Choudari и соавт., выполнивших ЭРХПГ 27 больным НП, патогномоничные морфологические признаки заболевания были выявлены у всех больных, причем в большинстве случаев имелись выраженные изменения (по Кембриджской классификации) [45].

Заподозрить наследственную форму панкреатита позволяют отсутствие этиологических факторов и случаи панкреатита в семье у родственников больного. Описаны семьи, в которых больные ХП встречались в течение нескольких поколений [160]. Таким образом, сбор семейного анамнеза весьма важен у пациентов с НП, потому что подавляющее большинство больных с мутациями гена катионического трипсинагена имеют яркий отягощенный наследственный анамнез. Действительно, у больных ХП без семейного анамнеза мутации N291 и R122H встречаются крайне редко [86]. Это является принципиальным для установления диагноза идиопатического ХП у пациентов без надежного семейного анамнеза [50].

Международное эпидемиологическое исследование, проведенное с целью определения относительного риска развития рака ПЖ у больных наследственным панкреатитом, выявило, что он увеличивается до 40 % к 70-летнему возрасту. Риск развития рака возрастает по мере увеличения длительности заболевания [100, 158], причем он более высок у пациентов с наследованием НП по отцовской линии [159]. Частота развития панкреатогенного рака у больных НП в зависимости от конкретной мутации пока не определена ввиду небольшого числа наблюдений. Изучение ткани ПЖ 34 пациентов с протоковой аденокарциномой, возникшей у больных без отягощенного семейного анамнеза в отношении ХП и рака ПЖ, ни в одном из случаев не выявило R122H мутаций [74].

В настоящее время не существует специфической терапии НП. В случае обострения тактика идентична таковой при ХП — дезинтоксикация, купирование болевого синдрома. Полиферментная терапия применяется по требованию, преимущественно в качестве заместительной терапии. Для купирования болевого абдоминального синдрома наиболее часто используются ненаркотические анальгетики в больших дозах, в том числе и у детей, поскольку на данный момент нет равнозначной замены этим препаратам [13].

Существуют единичные работы, посвященные поиску новых путей, направленных на купирование болевого абдоминального синдрома у больных НП, в первую очередь детей. Так, по данным G. Uomo и соавт., дополнение антиоксидантной терапии (витамины А и Е, селен) позволяет уменьшить дозировки и длительность приема анальгетиков и уменьшить длительность болевого приступа [156]. Авторы провели экспериментальное исследование на трех молодых пациентах (кровных родственниках) с НП, продолжающееся в течение 2 лет. Период наблюдения был разделен на 4 фрагмента по 6 мес каждый. В первом и третьем периодах пациенты получали по требованию только обезболивающие препараты per os; во втором и четвертом периодах был добавлен пероральный прием антиоксидантного витаминно-минерального комплекса (сульфаденозил-метионин — 800 мг/сут, витамин С — 180 мг/сут, витамин Е — 30 мг/сут, витамин А — 2,4 мг/сут и селен 75 мкг/сут). Введение в схему терапии антиоксидантов способствовало существенному сокращению ($p < 0,05$) частоты и выраженности болевого абдоминального синдрома в течение обоих периодов лечения, что привело к существенному снижению потребности в анальгетиках. По всей видимости, оксидативный стресс может быть одним из принципиальных факторов, потенцирующих болевой абдоминальный синдром у больных НП, а пероральный прием витаминно-минерального антиоксидантного комплекса эффективен для контроля выраженности боли у молодых пациентов, страдающих этим заболеванием [156].

При развитии панкреатогенного сахарного диабета решается вопрос об инсулинотерапии.

Показанием к хирургическому вмешательству является наличие псевдокист, дуоденального или билиарного блока. По данным С. Р. Choudari и соавт., эндоскопическая папиллосфинктеротомия улучшает дренаж протоковой системы ПЖ и эффективно уменьшает интенсивность болевого синдрома, снижает частоту приступов [45]. Если существует настороженность в отношении рака ПЖ, то при ЭРПХГ должна быть выполнена биопсия клеток панкреатического протока с дальнейшим цитологическим исследованием. В исключительных случаях в качестве профилактической меры рассматривается проведение панкреатэктомии, особенно у пациентов старше 30 лет и с наличием атипичных клеток [41].

Понимание генетических механизмов позволит предотвращать фенотипическое выражение НП у людей с генетической предрасположенностью, понять этиологию панкреатогенного рака и, возможно, выработать новые подходы к лечению НП [13].

8.13.2. Синдром Швахмана

Синдром Швахмана — семейная патология, характеризующаяся внешне-секреторной недостаточностью ПЖ, нейтропенией, дизостозом метафизов трубчатых костей, небольшим ростом и экземой. Реже могут наблюдаться панцитопения, сахарный диабет, болезнь Гиршпрунга.

Заболевание клинически проявляется симптомами панкреатической недостаточности в раннем детском возрасте. Отмечается тотальный дефицит секреции ферментов ПЖ даже после стимуляции холецистокинином или секретинном. По данным УЗИ и КТ ПЖ уменьшена в размерах. Гистологически — ацинарная система замещена жировой тканью, островковая часть, как правило, морфологически существенно не меняется [17].

Нейтропения обычно носит циклический характер; у 70 % больных она

может сочетаться с тромбоцитопенией, у 50 % — с анемией. При этом наиболее тяжелый прогноз у больных с аплазией всех трех ростков костного мозга [55]. В 45 % случаев может определяться кровь в кале. Метафизарный дизостоз встречается у 10—15 % пациентов, преимущественно поражаются бедренная и большеберцовая кости и ребра.

Как правило, при развернутой клинической картине диагноз заболевания не представляет особых сложностей и в первую очередь требует исключения другой наследственной патологии ПЖ. Основным осложнением синдрома Швахмана являются оппортунистические инфекции как следствие иммунодефицита, развившегося на фоне костномозговой гипоплазии, которые и являются главной причиной летального исхода [17].

Обычно больные не доживают до 10 лет [8]. В ряде случаев течение заболевания характеризуется постепенным снижением тяжести состояния пациентов с возрастом, сочетающимся с одновременным незначительным повышением активности секретируемой ПЖ липазы. Ее активность может увеличиваться к 30—40 годам на 42—45 % [46]. Существуют данные, что приблизительно у 50 % больных с возрастом явления внешнесекреторной недостаточности ПЖ исчезают [101].

В отечественной литературе существует ярко описанный пример клинического наблюдения синдрома Швахмана [19]. В клинической картине преобладали признаки, свидетельствующие о резко выраженном нарушении процесса абсорбции, полигландулярная эндокринопатия в виде субанизма, гипогонадизма, гиперкортицизма, а также признаки приобретенного иммунодефицита. Присутствие в кале не только нейтрального жира, но и жирных кислот, мыл свидетельствовало о «заинтересованности» тонкой кишки. Это подтверждалось и морфологическим исследованием, выявившим умеренную атрофию слизистой оболочки не только желудка и двенадцатиперстной кишки, но и тонкой кишки, по-видимому, вторичного генеза. Кроме того, описаны значительные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде болей в области сердца, повторных приступов суправентрикулярной тахикардии, желудочковой экстрасистолии, выраженной гипотонии. Возникшая на этом фоне острая сердечно-сосудистая недостаточность послужила непосредственной причиной смерти.

Морфологическими особенностями данного наблюдения являются необычный характер аномалии ГПП, который слепо заканчивался в толще паренхимы головки ПЖ, стенки его были умеренно склерозированы. Данные нарушения сочетались с фиброхолангиокистозом, опустошением лимфоидной ткани. По всей видимости, полигландулярная эндокринопатия, атрофические изменения лимфоидной ткани, распространенные некрозы миокарда, явившиеся причиной возникновения острой сердечно-сосудистой недостаточности, возникли вследствие метаболических нарушений, обусловленных белково-энергетической и микронутриентной недостаточностью на фоне синдрома мальабсорбции, обусловленного врожденной экзокринной недостаточностью ПЖ.

8.13.3. Синдром Йохансона—Близзарда

Синдром Йохансона—Близзарда характеризуется аплазией крыльев носа, микросомией, отсутствием коренных зубов, частым сочетанием с генито-уринарными, аноректальными и кардиальными аномалиями. Однако доминирующий признак синдрома — врожденная экзокринная панкреатиче-

екая недостаточность, морфологической основой которой является замещение ацинарной ткани органа жировыми клетками с относительной сохранностью структуры и функции инсулярного аппарата [17, 22].

8.13.4. Врожденная сидеробластная анемия с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы

При врожденной сидеробластной анемии с экзокринной недостаточностью ПЖ морфологически структура ПЖ представлена атрофированной ацинарной тканью и фиброзными изменениями. В основе экзокринной недостаточности ПЖ лежит врожденный дефицит секреции панкреатических амилазы, липазы и бикарбонатов [17].

8.13.5. Синдром Кларка—Хэдлида

Синдром характеризуется атрофией (сморщиванием) ПЖ и гепатомегалией, регистрируемыми по данным УЗИ и КТ. Клинически проявляется задержкой роста и развития на фоне выраженной стеатореи [8].

8.13.6. Синдром Андерсена

Синдром Андерсена (генетически детерминированный дефицит амитрансглюкозидазы) клинически напоминает муковисцидоз, но протекает значительно тяжелее, как правило, заканчиваясь летальным исходом в первые 5—6 лет жизни. При обследовании выявляются гепатомегалия, прогрессирующая атрофия ПЖ, стеаторея, полигиповитаминозы, анемия, эозинофилия, бронхоэктазы, глюкозурия, задержка роста и отечно-асцитический синдром [8].

8.13.7. Синдромы врожденной недостаточности липазы и колипазы

Недостаточность липазы характеризуется профузной стеатореей без креатореи, мальабсорбции и задержки роста. В ПЖ отсутствует иммунологически определяемая липаза при сохранении синтеза остальных ферментов. Отсутствие активности панкреатической липазы демонстрируют также холецистокининовый и секретинотесты.

Недостаточность колипазы проявляется стеатореей с раннего детского возраста и отсутствием секреции колипазы при нормальной активности амилазы, химотрипсина, липазы и концентрации солей желчных кислот в дуоденальном содержимом [17].

8.13.8. Синдром врожденной недостаточности амилазы

Недостаточность амилазы характеризуется непереносимостью пищи, богатой углеводами, низкой активностью амилазы дуоденального содержимого в сочетании с нормальной активностью липазы и трипсина при холецистокинин-секретинотесте, нормальными значениями интрадуоденального рН. Следует помнить, что клинически важны эти изменения у

детей старше 1 года, когда процесс нормальной активации экспрессии амилазы оказывается завершенным [17]. Характерны дефицит массы тела, гиповитаминозы, нарушения биоценоза кишечника. Активность амилазы снижена в крови, моче. При исключении продуктов, содержащих крахмал, и адекватной заместительной терапии состояние больных остается удовлетворительным [22].

8.13.9. Синдром врожденной недостаточности трипсиногена

Недостаточность трипсиногена характеризуется задержкой роста, креатореей, гипопроотеинемией, отеками, анемией, нейтропенией, ретикулезом. В дуоденальном содержимом активность трипсина, химотрипсина и карбоксипептидазы не определяется, но достигает нормы при добавлении трипсина. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с недостаточностью энтерокиназы, которая проявляется в раннем детском возрасте и характеризуется мальабсорбцией, креатореей, гипопроотеинемией, отеками и задержкой роста. У 50 % больных наблюдается рвота. В дуоденальном содержимом значительно снижена активность трипсина при нормальных показателях активности амилазы и липазы. Добавление энтерокиназы корригирует трипсиновую недостаточность. Морфология и активность ферментов щеточной каемки тонкой кишки не нарушены, тесты на муковисцидоз — отрицательные. При проведении диагностических мероприятий необходимо исключить вторичную недостаточность энтерокиназы, вызванную целиакией с атрофией слизистой оболочки тонкой кишки [17].

8.13.10. Макроамилаземия

Макроамилаземия описана в 1964 г. и характеризуется циркуляцией в крови амилазы в виде очень крупной полимерной формы, которую почки не могут экскретировать. «Макроамилаза» — это комплекс фермента с молекулами иммуноглобулина (макроамилаза, тип I) или полисахаридами и гликопротеидами (макроамилаза, тип II) [91]. Молекулярная масса таких комплексов составляет от 150 000 до 1 000 000 Да и более. В эти комплексы в различных соотношениях входят р- и s-амилазы. Считают, что 0,5—2,0 % населения имеют макроамилаземию. Генез возникновения макроамилаземии до сих пор не совсем ясен, однако установлено, что некоторые фармакологические препараты могут вызывать макроамилаземию (кортикостероиды, адреналин, фуросемид, гистамин, салицилаты, морфин, тетрациклин и пр.) [10, 91].

В сыворотке крови отмечается повышенный уровень амилазы, снижается уровень амилазы в моче, а отношение клиренса амилазы к клиренсу креатинина составляет менее 1 %. Макроамилаземию можно подтвердить с помощью хроматографии сыворотки, когда фракция амилазы определяется вблизи у-глобулинов. У некоторых больных макроамилаземия может быть транзиторной, появляясь и исчезая без видимой причины. В ряде случаев макроамилаземия протекает на фоне диспротеинемии. Информированность практического врача об этой патологии позволит не подвергать напрасным инвазивным тестам больного «с подозрением» на ХП [30, 68].

8.13.11. Аномалии развития поджелудочной железы

8.13.11.1. *Pancreas divisum*

Классический диагноз *pancreas divisum* основан на результатах ЭРХПГ, когда выявляется короткий и тонкий панкреатический проток при канюляции и введении контраста в большой дуоденальный сосочек, в то время как при введении контраста в малый сосочек двенадцатиперстной кишки контрастируются ГПП и вся сеть протоков на протяжении ПЖ [53]. Недавно появились данные, что магнитно-резонансная холангиопанкреатография обладает аналогичной ЭРХПГ точностью для установления диагноза *pancreas divisum* [32].

Лечение эндоскопическое — сфинктеротомия большого или малого сосочков, стентирование главного или добавочного протоков ПЖ. Наиболее показательны результаты исследований L. Heyries и соавт. (2002), проведенные во Франции и основанные на наблюдении 175 больных *pancreas divisum*. Из них 24 пациента, страдающие частыми эпизодами ОП, были подвергнуты оперативному лечению — 8 пациентам выполнена сфинктеротомия малого сосочка, 16 пациентам — стентирование дорсального протока. За время наблюдения, составившее в среднем 40,5 мес (от 24 до 105 мес) отмечено всего два эпизода ОП в группе оперированных больных ($p < 0,01$). Однако число больных с хроническими болями уменьшилось недостоверно. Через 50 мес от начала исследования частота рецидивов ОП увеличилась до 25 %, что потребовало дообследования и повторного эндоскопического лечения, которое выявило развитие стеноза малого сосочка. В целом, на основании проведенных исследований, авторы делают вывод, что у больных с *pancreas divisum* как стентирование, так и сфинктеротомия малого сосочка снижают частоту рецидивов ОП, в то время как купирование хронического болевого абдоминального синдрома при данных методах лечения является менее очевидным [75].

8.13.11.2. *Pancreas annulare*

Чаще кольцевидная ПЖ представляет собой неопасный вид аномального развития железы, который или не причиняет особых беспокойств больному, или при достаточно выраженном стенозе, относительно просто корригируется оперативным пособием. В то же время кольцевидная ПЖ примерно в 30 % случаев сочетается с другими аномалиями развития органов желудочно-кишечного тракта, а в ряде случаев — других органов и систем. Эта аномалия может быть частью сложных комбинированных дефектов развития, в том числе и не совместимых с жизнью. Если рассматривать более часто встречающиеся случаи, когда *pancreas annulare* является изолированным пороком развития, то ее клинические проявления во многом определяются степенью сдавления двенадцатиперстной кишки и нарушением ее проходимости.

Если сдавление двенадцатиперстной кишки достаточно выражено в период развития плода, то уже сразу после рождения *pancreas annulare* проявляется клинической картиной декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка (срыгивание, рвота, отрыжка «тухлым» и др.).

В более старшем возрасте и у взрослых даже *неповрежденная ткань* *pancreas annulare* может приводить к сдавлению двенадцатиперстной кишки, однако наибольшее клиническое значение это имеет при развитии ХП в

аномальном органе либо раке ПЖ, когда экстракорпоральный стеноз двенадцатиперстной кишки может стать декомпенсированным, вплоть до возникновения полной высокой тонкокишечной непроходимости. В некоторых случаях при кольцевидной ПЖ может возникнуть механическая желтуха (подпеченочная) вследствие сдавления общего желчного протока [3, 7, 28].

Достаточно яркий клинический случай описан в монографии Н. Б. Губергриц и Т. Н. Христич (2000), когда у мужчины 62 лет была выявлена кольцевидная поджелудочная железа. Примечательным является тот факт, что у больного на фоне аномалии развития возник ХП с внешнесекреторной и инкреторной недостаточностью ПЖ, клинически проявлявшийся, помимо приступов болевого абдоминального синдрома, выраженной стеатореей, белково-энергетической недостаточностью и сахарным диабетом. Однако в клиническом плане доминировала картина стеноза выходного отдела желудка, по поводу которых пациент более 20 лет обследовался и лечился, вплоть до того момента, когда был установлен правильный диагноз и произведено оперативное лечение с положительным эффектом [7].

8.13.11.3. *Pancreas aberrans*

Pancreas aberrans (*heterotopia pancreatis*) — добавочная (аберрантная) ПЖ — самый частый порок развития pancreas, заключающийся в гетеротопии ее ткани в стенку желудка, кишечника, желчного пузыря, дивертикул Меккеля, печень, селезенку, и, значительно реже, в другие органы.

Данная патология никоим образом не связана с развитием ХП, хотя при ее воспалительных изменениях возможны транзиторная гиперамилаземия, гиперлипаземия, гипермилазурия, что требует проведения дифференциального диагноза с воспалительными изменениями собственно ПЖ.

Считается, что первое описание добавочной ПЖ при надлежит Schulz (1727), который обнаружил ее в дивертикуле Меккеля. С. А. Рейнберг предложил для аберрантной ПЖ термин «хористома» (от греч. *choristos*, что означает «отделимый, отдельный»). К 1927 г., т. е. через 200 лет со времени первого описания, по данным И. И. Генкина, было найдено всего 60 случаев *pancreas aberrans*, а в последующие 20 лет — еще 415. К 1960 г. в отечественной и зарубежной литературе было описа-



Рис. 8.1. Абберрантная поджелудочная железа в антральном отделе желудка. При фиброгастроскопии определяется округлое подслизистое неподвижное образование (показано стрелкой) (из Sakorafas G. H. и Sarr M. G., 2003 [134]).



Рис. 8.2. Аберрантная поджелудочная железа под серозной оболочкой тонкой кишки. При лапароскопии определяется округлое мягкотканое образование (из Sakorafas G. H. и Satt M. G., 2003 [134]).

но 724 случая хроническим. По данным патоморфологов, аберрантные очаги ткани ПЖ обнаруживаются в 0,3—0,5 % случаев всех аутопсий (цит. по [3]).

При локализации в желудке и кишечнике добавочная железа обычно располагается в подслизистой основе или мышечной оболочке [67, 71, 105, 134]. Наиболее частая локализация — в гастродуоденальной зоне (63—70 %) с преимущественным расположением в пилорическом отделе желудка

(рис.8.1). Реже отмечается расположение под серозной оболочкой кишечника (рис.8.2). Аберрантная ПЖ чаще встречается у мужчин. Достаточно крупные островки ткани ПЖ при рентгенологическом и эндоскопическом исследовании обычно имеют вид полипа (или полипов) на широком основании. В центре таких достаточно крупных полипов иногда отмечается небольшое скопление контрастного вещества — это устье протока добавочной ПЖ. В большинстве случаев аберрантная ПЖ существует бессимптомно. Осложнениями панкреатических аберрантов являются ее воспаление, некроз и перфорация желудочной или кишечной стенки, малигнизация и кровотечение.

Таким образом, большинство редко встречающихся наследственных заболеваний и аномалий развития ПЖ сопровождаются теми или иными признаками ХП, чаще всего прогрессирующей атрофией паренхимы ПЖ, внешнесекреторной панкреатической недостаточностью и мальабсорбцией. Большое значение имеет сбор семейного анамнеза и оценка послеродового периода, поскольку значительная часть заболеваний может проявляться сразу после рождения ребенка. Ввиду того что причины большинства наследственных заболеваний неизвестны, терапия в большей степени симптоматическая. Проводится коррекция внешнесекреторной недостаточности полиферментными препаратами, коррекция гликемии, трофологической недостаточности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бевра Х. Хахн. Системная красная волчанка // Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера и др.: -Пер.с англ.— М., 1996.— Т.7.— С. 407—419.
2. Воробьев И. В., Любомудров В. Е. Узелковый периартериит.— М.: Медицина, 1973.— 200 с.
3. Гребенев А. Л. Аномалии поджелудочной железы // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева.— М., 1996.— Т.3.— С. 74—81.
4. Гребенев А. Л. Сифилис поджелудочной железы // Руководство по гастроэнтерологии / Под ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева.— М., 1996.— Т.3.— С. 114—116.

5. Гребенев А. Л. Туберкулез поджелудочной железы // Руководство по гастроэнтерологии / Под. ред. Ф. И. Комарова, А. Л. Гребенева. — М., 1996. — Т. 3. — С. 113—114.
6. Губергриц Н. Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 100 с.
7. Губергриц И. Б., Христин Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: ООО «Лебедь», 2000. — 416 с.
8. Данилович К. К. Болезни пищеварительного тракта. — Минск: Хата, 1994. — 202 с.
9. Клишина М. В. Поражение желудочно-кишечного тракта у ВИЧ-инфицированных больных // Эксп. и клин. гастроэнтерол. — 2003. - № 5. — С. 94-106.
10. Коротько Г. Ф. Секретция поджелудочной железы. — М.: «Триада-X», 2002. — 223 с.
11. Костюченко А. Л., Филин В. И. Неотложная панкреатология: справочник для врачей. — Изд. 2-е, испр. и доп. — СПб.: Деан, 2000. — 480 с.
12. Кузин М. И., Данилов М. В., Благовидов Д. Ф. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 1985. — 368 с.
13. Кучерявый Ю. А., Делючко Е. А. Наследственный панкреатит с аутосомно-доминантным типом наследования // Врач. — 2004. — № 8. — С. 9—11.
14. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. — М.: Анахарсис, 2003. — 136 с.
15. Леявко А. Г. В кн.: Ревматизм и борьба с ним. — Киев, 1958. — 158 с.
16. Лопаткиш Т. Н. Хронический панкреатит // Новый медицинский журнал. — 1997. — № 2. — С. 7-11.
17. Маев И. В. Наследственные болезни поджелудочной железы // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2002. — № 4. — С. 20—27.
18. Махов В. М. Алкогольный панкреатит // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1997. - № 3. — С. 41-45.
19. Мягкова Л. П., Зайратян О. В., Подышова С. Д. и др. Синдром Швахмана // Перспективные проблемы в гастроэнтерологии. — М., 1994. — Т. П. — С. 123—124.
20. Нестеренко Ю. А., Глабай В. П., Шаповальянц С. Г. Хронический панкреатит: монография. — М.: Издатель Мокеев, 2000. — 182 с.
21. Нестеров А. И., Сигидин Я. А. Клиника коллагеновых болезней. — М.: Медицина, 1966. — 482 с.
22. Римарчук Г. В., Полякова С. И. Редкие болезни поджелудочной железы // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 1999. — № 5. — С. 72—77.
23. Яковенко А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед. — 2001. - № 9. — С. 15—20.
24. Ярыгин Н. Е., Насонова В. А., Потехина Р. Н. Системные аллергические васкулиты. — М.: Медицина, 1980. — 328 с.
25. Aalberse R. C., Van der Gaag R., Van Leeuwen J. Serologic aspects of IgG4 antibodies I. Prolonged immunization results in an IgG4-restricted response // J. Immunol. — 1983. — Vol. 130. — P. 722-726.
26. Aithal G. P., Breslin, N. P., Gumustop B. et al. High Serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345, — P. 147—148.
27. Argiris A., Mathur-Wagh U., Wilets I., Mildvan D. Abnormalities of serum amylase and Hpase in HIV-positive patients // Am. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 94. — P. 1248—1252.
28. Benger J. R., Thompson M. H. Annular pancreas and obstructive jaundice // Am. J. Gastroenterol. — 1997. - Vol. 92(4). — P. 713-714.
29. Bergman J. J., Rauws E. A., Fockens P. et al. Randomised trial of endoscopic balloon dilation versus endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones // Lancet — 1997. — Vol. 349. — P. 1124-1129.
30. Berk J. E. Macroamylasemia // Bockus Gastroenterology. — Philadelphia, 1995. — Vol. 4. — P. 2851-2860.
31. Braganza J. M. A framework for the aetogenesis of chronic pancreatitis // Digestion. — 1998. - Vol. 59 (Suppl. 4). — P. 1-12.
32. Bret P. M., Reinhold C., Taourel P. et al. Pancreas divisum: evaluation with MR cholangiopancreatography // Radiology. — 1996. — Vol. 199. — P. 99—103.
33. Bruggemann M., Williams G. T., Bindon C I. et al. Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies // J. Exp. Med. — 1987. — Vol. 166. — P. 1351-1361.
34. Budinger L., Borradori L., Yee C et al. Identification and Characterization of Autoreactive T Cell Responses to Bullous Pemphigoid Antigen 2 in Patients and Healthy Controls // J. Clin. Invest. — 1998. - Vol. 102. — P. 2082-2089.
35. Cappell M. S., Hassan T. Pancreatic disease in AIDS — a review // J. Clin. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 17(3). — P. 254-263.

36. Carroccio A. et al. Pancreatic enzyme therapy in childhood coeliac disease // Dig.Dis.Sci.—1995— Vol. 40.- P. 2555-2560.
37. Carroccio A. et al. Pancreatic insufficiency in coeliac disease is not dependant on nutritional status // Dig.Dis.Sci.- 1994.- Vol. 39.- P. 2235-2242.
38. Carroccio A., Di Prima L., Di Grigoli C et al. Exocrine pancreatic function and fat malabsorption in human immunodeficiency vims-infected patients// Scand. J. Gastroenterol.—1999.— Vol. 34,- P. 729-734.
39. Carroccio A., Guarino A., Zuin G. et al. Efficacy of oral pancreatic enzyme therapy for the treatment of fat malabsorption in HIV-infected patients //Aliment. Pharmacol. Then—2001.— Vol. 15 (10).— P. 1619-1625.
40. Cavallini G., Frulloni L. Autoimmunity and chronic pancreatitis: A concealed relationship // JOP. J. Pancreas (Online).- 2001.- Vol. 2(2).- P. 61—68.
41. Charnley R. M. Hereditary pancreatitis // World J. Gastroenterol.—2003.—Vol. 9(1).— P. 1-4.
42. Chehter E. Z., Duarte M. I., Takakura C F.etal. Ultrastructural study of the pancreas in AIDS // Pancreas.- 2003.— Vol. 26(2).- P. 153-159.
43. Chehter E. Z., bongo M., Laudanna A. A., Duarte M. I. Involve- ment of the pancreas in AIDS: a prespective study of 109 post-mortems // AIDS.— 2000.— Vol. 14,— P. 1879—1886.
44. Chen C. Я., Yang C. C, Yeh Y. H. et al. Pancreatic tuberculosis with obstructive jaundice — a case report // Am. J. Gastroenterol.— 1999.-Vol. 94,- P. 2534-2536.
45. Choudari C P., Nickl N. J., Fogel E. et al. Hereditary pancreatitis: clinical presentation, **ERCP** findings, and outcome of endoscopic therapy// Gastrointest. Endosc— 2002.— Vol. 56(1).— P. 66-71.
46. Cipilli M. et al. Shwachman's syndrome: Pathomorphosis and long-term outcome // J. Ped. Gastroenterol. Nutr.- 1999.—Vol. 29.- P. 265-272.
47. Clavien P. A., Robert J., Meyer P. et al. Acute pancreatitis and normoamylasemia. Not an un common combination // Ann. Surg.— 1989.— Vol. 210.— P. 614—620.
48. Cohn J. A. Is idiopathic chronic pancreatitis cystic fibrosis? — In: Lankisch P. G., Di Magno E. P., eds. Pancreatic Disease.— 1999.- P. 193-201.
49. Comfort M.B., Steinberg A.E. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis // Gastroenterology.— 1952.— Vol. 21.— P. 54—63.
50. Creighton I., Lyall R., Wilson D. I. et al. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with chronic pancreatitis // Lancet,— 1999.—Vol. 354.— P. 42—43.
51. Crowson M. C., Perry M., Burden E. Tuberculosis of the pancreas. A rare cause of obstructive jaundice // Br. J. Surg.- 1984,— Vol. 71.- P. 239.
52. D'Cruz S., Sachdev A., Kaur L. et al. Fine needle aspiration diagnosis of isolated pancreatic tuberculosis. A case report and review of literature // JOP. J. Pancreas (Online).— 2003,— Vol. 4 (4).-P. 158-162.
53. Delhaye M., Engelho/m L, Cremer M. Pancreas divisum: controversial clinical significance // Dig. Dis. Sci.— 1988.—Vol. 6.-P. 30-39.
54. DiSario J. A., Freeman M. L., Bjorkman D. J. et al. Endoscopic balloon dilation compared to sphincterotomy (EDES) for extraction of bile duct stones: preliminary results // Gastrointest. Endosc- 1997.-Vol. 45.- P. 129.
55. Dror Y., Freedman M.H. Shwachman-Diamond syndrome: an inherited preleukemic bone marrow failure disorder with abberant hematopoietic progenitors and faulty marrow microcn- vironment // Blood.- 1999.— Vol. 94.- P. 3048-3054.
56. Dutta S. K., Mobrahan S., Iber F. L. Associated liver disease in alcoholic pancreatitis // Am. J. Dig.- 1978,- Vol. 23.- P. 618-622.
57. Ectors N, Maillet B., Aerts R. et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis // Gut,— 1997.—Vol. 41.—P. 263-267.
58. Erkelens G. W., VleggaarF. P., Lesterhuis W. eta/. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy // Lancet.— 1999.— Vol. 354.— P. 43—44.
59. Fan S. T., Yan K. W., Lai/ W. Y, Wong K. K. Tuberculosis of pancreas. A rare cause of massive gastrointestinal bleeding // Br. J. Surg.— 1986.— Vol. 73.— P. 373.
60. Fischer G., Spengler U., Neubrand M., Sauerbruch T. Isolated tuberculosis of pancreas mas querading as a pancreatic mass // Am. J. Gastroenterol.— 1995.— Vol. 90.— P. 2227—2230.
61. Freeman M. L., DiSario J. A., Nelson D. B. et al. Risk factors for post-ERCP pancreatitis: a prospective, multicenter study // Gastrointest. Endosc— 2001.— Vol. 54.— P. 425—434.
62. Frulloni L, Bovo P., Brunelli S. et al. Elevated serum levels of antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with chronic pancreatitis // Pancreas,— 2000.— Vol. 20,— P. 382—388.
63. Frulloni L, Liani C, Calore B. et al. Clinical and morphological findings of autoimmune pan creatitis // Pancreas.— 1999,- Vol. 19.- P. 420.
64. Fulcher C. A., de Graaf Mahoney S., Zimmerman T. S. FVIII inhibitor IgG subclass and FVIII

- polypeptide specificity determined by immunoblotting // *Blood*.—1987.—Vol. 69.—P. 1475—1480.
65. *Glasbrenner B. et al.* Influence of pancreatic enzyme supplementation on diabetes mellitus in chronic pancreatitis // *Z. Gastroenterol.*— 1990.— Vol. 28.— P. 275—279.
 66. *Glasbrenner B., Adler G.* Pathophysiology of acute pancreatitis // *Hepatogastroenterology*.— 1993.— Vol. 40.— P. 517—521.
 67. *Gottschalk U., Casper B., Boden G.* Ectopic pancreas presenting as a large gastric antral papilla // *Endoscopy*.— 2003.— Vol. 35.— P. 547.
 68. *Greenberger N. J., Toskes P. P., Isselbacher K. J.* Болезни поджелудочной железы // Внутренние болезни / Под ред. Е. Браунвальда, К. Дж. Иссельбахера и др.: Пер. с англ.— М., 1996.—Т. 7.—С. 313-337.
 69. *Gschwantler M., Kogelbauer G., Klose W. et al.* The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease // *Gastroenterology*.— 1995.—Vol. 108.— P. 1246—1249.
 70. *Hagan P., Blumenthal U., Dunn D. et al.* Human IgE, IgG4 and resistance to reinfection with *Schistosoma haematobium* // *Nature*.— 1991.— Vol. 349.— P. 243—245.
 71. *Harold K. L., Sturdevant M., Matthews B. D. et al.* Ectopic pancreatic tissue presenting as submucosal gastric mass // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech.*— 2002.— Vol. 12.— P. 333—338.
 72. *Hayakawa T., Naruse S., Kitagawa M., Kondo T.* Clinical aspects of autoimmune pancreatitis in Sjogren's syndrome // *JOP. J Pancreas (Online)*.— 2001.— Vol. 2(3).— P. 88—92.
 73. *Heikius B., Niemela S., Lehtola J. et al.* Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with inflammatory bowel disease // *Scand. J. Gastroenterol.*— 1997.— Vol. 32.—P. 153-161.
 74. *Hengstler J. G., Bauer A., Wolf H. K. et al.* Mutation analysis of the cationic trypsinogen gene in patients with pancreatic cancer // *Anticancer Research*.—2000.—Vol. 20.—P. 2967—2974.
 75. *Heyries L., Barthet A., Delvasto C et al.* Long-term results of endoscopic management of pancreas divisum with recurrent acute pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 2002.— Vol. 55.— P. 376-381.
 76. *Horiuchi A. et al.* Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis: a case report and review of the Japanese literature // *Am.J. Gastroenterol.*— **1998.**— Vol. 93.— P. 260-263.
 77. *Horiuchi A., Kaneko T., Yamamura N. et al.* Autoimmune chronic pancreatitis simulating pancreatic lymphoma // *Am. J. Gastroenterol.*— 1996.— Vol. 91.— P. 2607.
 78. *Horiuchi A., Kawa S., Hamano H. et al.* ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 2002.— Vol. 55.— P. 494—499.
 79. *Howes N.P., Greenhalf W.O., Neoptolemos J.P.* Screening for early pancreatic ductal adenocarcinoma in hereditary pancreatitis // *Medical Clinics. North Am.*— 2000.— Vol. 84.— P. 719-738.
 80. *Hussain R., Poindexter R. W., Ottesen E. A.* Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass // *J. Immunol.*— 1992.— Vol. 148.—P. 2731—2737.
 81. *Ichimura T., Kondo S., Ambo Y. et al.* Primary sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis // *Hepatogastroenterology*.— 2002.— Vol. 49(47).— P. 1221 — 1224.
 82. *Itô T., Nakano I., Koyanagi S. et al.* Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy // *Dig. Dis. Sci.*— 1997.— Vol. 42.— P.1458—1468.
 83. *Kalhoff L., Layer P., Clain J. E., DiMagno E. P.* The course of alcoholic and nonalcoholic chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*— 1984.— Vol. 29.— P. 953.
 84. *Kattwinkel J., Lapey A., Di Sap, Edwards W. A.* Hereditary pancreatitis: Three new kindred's and a critical review of the literature // *Pediatrics*.— 1973.—Vol. 51.— P. 55—69.
 85. *Kawaguchi K., Koize M., Tsuruta K. et al.* Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas // *Hum. Pathol.*— 1991.—Vol. 22.—P.387—391.
 86. *Keim V., Teich N.* Idiopathic vs. hereditary pancreatitis // *JAMA*.— 2003.— Vol. 289.— P. 983-984.
 87. *Khalid A., Whitcomb D. C.* The importance of autoimmune pancreatitis // *Gastroenterology*.— 2001.—Vol. 121.—P. 1518—1519.
 88. *Khan A. A., AH L.* Tropical calcific pancreatitis and fibrocalculus pancreatic diabetes in Bangladesh // *J. Gastroenterol.Hepatol*— 1997.— Vol. 12(6).— P. 48-52.
 89. *KM D., Aggarwal R., Saraswat V. A., Naik S. R.* Symptomatic chronic calcific pancreatitis in a patient with idiopathic ulcerative colitis and sclerosing cholangitis // *Indian J. Gastroenterol.*—2000.—Vol. 19.—P. 29—30.
 90. *Kino-Ohsaki J., Nishimori I., Morita M. et al.* Serum antibodies to carbonic anhydrase I and

- II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjogren's syndrome // *Gastroenterology*.— 1996. — Vol. 110. — P. 1579-1586.
91. Kitamura T., Yoshioka E., Ehara M., Akedo N. A. Study of the nature of macroamylase complex // *Gastroenterol.*— 1977. — Vol. 73(1). — P. 46-51.
 92. Koga Y., Yamaguchi K., Sugitani A. et al. Autoimmune pancreatitis starting as a localized form // *J. Gastroenterol.*— 2002. — Vol. 37(2). — P. 133-137.
 93. Konzen K. M., Perm u It J., Moir C., Zinsmeister A. R. Long-term follow-up of young patients with chronic hereditary or idiopathic pancreatitis // *Mayo Clinic. Proc.*— 1993. — Vol. 68 — P. 1993.
 94. Kurniawan A., Yazdanbakhsh M., Van Ree R. et al. Differential expression of IgE and IgG4 specific antibody responses in asymptomatic and chronic human filariasis // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150. — P. 3941—3950.
 95. Kuroiwa T., Suda T., Takahashi T. et al. Bile duct involvement in a case of autoimmune pancreatitis successfully treated with an oral steroid // *Dig. Dis. Sci.*— 2002. — Vol. 47 (8). — P. 1810-1816.
 96. Lankisch P. G., Di Magno E. P. Pancreatic Disease: State of the art and future aspects of research. — Berlin et al.: Springer, 1999. — 272 p.
 97. Leila F., Bagnolo F., Colombo E. et al. Guide-wire cannulation of Vater's papilla for detecting the main biliary duct during ERCP: a valid and effective method to avoid post-procedural pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.*— 2000. — Vol. 51. — P. 71.
 98. Lonnerholm C., Selking O., Wistrand P. J. Amount and distribution of carbonic anhydrases CA I and CA II in the gastrointestinal tract // *Gastroenterology*.— 1985. — Vol. 88. — P. 1151 — 1161.
 99. Lopetfido S., Angelini G., Benedetti G. et al. Major early complications from diagnostic and therapeutic ERCP: a prospective multicenter study // *Gastrointest. Endosc.*— 1998. — Vol. 48. — P. 1-10.
 100. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., DiMagno E. P. et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group // *J. Nat. Cancer. Ins.*— 1997. — Vol. 89. — P. 442-446.
 101. Mack D. R. et al. Shwachman syndrome: Exocrine pancreatic dysfunction and variable phenotypic expression // *Gastroenterol.*— 1996. — Vol. 111, — P. 1593—1602.
 102. Madrazo de la Garsa J. A. et al. Hereditary pancreatitis. — In: Go V. L. et al., eds. *The Pancreas. Biology, Pathobiology and Disease.*— 2nd ed. — New York: Raven Press, 1993.
 103. Marks J. N., Bank S. Chronic pancreatitis. Clinical aspects. — In: *Gastroenterology*/ Ed. H. Bockus. — Philadelphia, 1976. — Vol. 3. — P. 1052-1069.
 104. Mathuna P. M., White P., Clarke E. et al. Endoscopic balloon sphincteroplasty (papillary dilation) for bile duct stones: Efficacy, safety, and follow-up in 100 patients // *Gastrointest. Endosc.*— 1995. — Vol. 42. — P. 468-474.
 105. Matsushita M., Takakuwa H., Nishio A. Endosonographic features of gastric adenomyoma, a type of ectopic pancreas // *Endoscopy* — 2003. — Vol. 35. — P. 621—622.
 106. May G. R., Cotton P. B., Edmunds S. E., Chong W. Removal of stones from the bile duct at ERCP without sphincterotomy // *Gastrointest. Endosc.*— 1993. — Vol. 39. — P. 749—751.
 107. Mehrotra R. N., Bhatia E., Choudhuri G. Beta-cell function and insulin sensitivity in tropical calcific pancreatitis from north India // *Metabolism*.— 1997. — Vol. 46(4). — P. 441—444.
 108. Mohan V. et al. Benefit of oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // *Pancreas*.— 1997. — Vol. 15. — P. 446. (158ü)
 109. Mohan V., Poongothai S., Pitchumoni C. S. Oral pancreatic enzyme therapy in the control of diabetes mellitus in tropical calculous pancreatitis // *Int. J. Pancreatol.*— 1998. — Vol. 24. — P. 19-22.
 110. Nakamura M., Okumura N., Sakakibara A. et al. A case of Sjogren's syndrome presenting pancreatitis symptoms which responded to steroid therapy // *Proc. Jpn. Pancreas Soc.*— 1976. — Vol. 6. — P. 135-136.
 111. Nakano S., Takeda h., Kitamura K. et al. Vanishing tumor of the patient with Sjogren's syndrome // *Am. J. Dig. Dis.*— 1978. — Vol. 23. — P. 75-79.
 112. Nikfarjam M., Muralidharan V., Christophi C., Tang H., Clouston D. Autoimmune pancreatitis // *ANZ J. Surg.*— 2002. — Vol. 72(6). — P. 450-452.
 113. Ochi Y., Mukawa K., Kiyosawa K., Akamatsu T. Comparing the treatment outcomes of endoscopic papillary dilation and endoscopic sphincterotomy for removal of bile duct stones // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999. — Vol. 14. — P. 90—96.
 114. Okazaki K., Uchida K., Ohana M. et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response // *Gastroenterology*.— 2000. — Vol. 118. — P. 573-581.

115. Ozden I., Emre A., Demir K. *et al.* Solitary pancreatic tuberculosis mimicking advanced pancreatic carcinoma // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*— 2001.—Vol. 8.— P. 279—283.
116. Paolini O. *et al.* The natural history of hereditary pancreatitis: a study of 12 cases compared to chronic alcoholic pancreatitis // *Pancreas*,— 1998.—Vol. 17,— P. 266—271.
117. Paolini O., Hastier P., Buckley M. *et al.* The natural history of hereditary chronic pancreatitis: a study of 12 cases compared to chronic alcoholic pancreatitis // *Pancreas*.— 1998.—Vol. 17.-P. 226-271.
118. Parkkila S., Parkkila A. K., Juvonen T., Rajaniemi H. Distribution of the carbonic anhydrase isoenzyme I, II and IV in the human alimentary tract // *Gut*.— 1994.—Vol. 35.— P. 646—650.
119. Patankar T., Prasad S., Laxminarayan R. Diabetes mellitus: an uncommon manifestation of pancreatic tuberculosis // *J. Assoc. Physicians India*.— 1999.—Vol. 47.— P. 938—939.
120. Perrault J. Hereditary pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.*— 1994.—Vol. 23.— P. 743-752.
121. Petersen J. M. Tropical pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2002.— Vol. 35(1).— P. 61 — 66.
122. Pitchumoni C S., Scheele G. A. Interdependence of nutrition and exocrine pancreatic function,— In: Go V. L. *et al.*, eds. *The Pancreas. Biology, Pathobiology and Disease*.— New York: Raven Press,— 1993.— 2nd ed.— P. 449—473.
123. Potamianos S., Koutroubakis I. E., Chatzicostas C *et al.* Idiopathic fibrosing pancreatitis and Crohn's disease: an interesting association // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*—2000.— Vol. 12,-P. 1021-1024.
124. Prasad R. N., Virk K. J. Malaria as a cause of diarrhoea: A review // *PNG Med.J.*— 1993.— Vol. 36(6).— P. 337-341.
125. Procacci C., Carboognin G., Biasiutti C. *et al.* Autoimmune pancreatitis: possibilities of CT characterization // *Pancreatology*.— 2001.—Vol. 1(3).— P. 246—253.
126. Rasmussen H. H., Fonaager K., Sorensen H. T. *et al.* Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study // *Scand. J. Gastroenterol.*- 1999.—Vol. 34.—P. 199-201.
127. Regan P. T., DiMagno E. P. Exocrine pancreatic insufficiency in coeliac sprue: A cause of treatment failure // *Gastroenterol.*— 1980.-Vol. 78.— P. 484-487.
128. Rezeig M. A., Fashir B., Al-Suhaibani H. *et al.* Pancreatic tuberculosis mimicking pancreatic carcinoma: four case reports and review of literature // *Dig. Dis. Sci.*— 1998.— Vol. 42.— P. 329—331.
129. Rihet P., Demeure C. E., Dessein A. J., Bourgois A. Strong serum inhibition of specific IgE correlated to competing IgG4, revealed by a new methodology in subjects from a *S. mansoni* endemic area // *Eur.J. Immunol.*— 1992.—Vol. 22.— P. 2063—2070.
130. Ros E., Navarro S., Bru C *et al.* Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis: Prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy // *Gastroenterol.*— 1991.—Vol. 101(6).-P. 1701 — 1709.
131. Rossi L., Whitcomb D. C., Ehrlich G. D. *et al.* Lack of R117H mutation in the cationic trypsinogen gene in patients with tropical pancreatitis from Bangladesh // *Pancreas*—1998.— Vol. 17.- P. 278-280.
132. Rushing J. L., Hanna C J., Selecky P. A. Pancreatitis as the presenting manifestation of military tuberculosis // *West J. Med.*— 1978.—Vol. 129.— P. 432—436.
133. Saito T., Tanaka S., Yoshida H. *et al.* A Case of autoimmune pancreatitis responding to steroid therapy. Evidence of histologic recovery // *Pancreatology*.— 2002.— Vol. 2(6).— P. 550-556.
134. Sakorafas G. H., Sarr M. G. Ectopic gastric submucosal pancreatic tissue // *JOP. J. Pancreas (Online)*.—2003.-Vol. 4(6).-P. 214-215.
135. Sarles H. The geographical distribution of chronic pancreatitis.— In: Johnson C. D., Imrie C. W., eds. *Pancreatic disease. Progress and Prospects*.— London: Springer, 1991.— P. 177—184.
136. Seicean A., Grigorescu M., Tantau M. *et al.* Pain in chronic pancreatitis: assessment and relief through treatment // *Rom. J. Gastroenterol.*— 2004.— Vol. 13(1).— P. 9—15.
137. Shinozaki H., Funakoshi A., Miyasaka *et al.* Stimulatory effect of ursodeoxycholate on pancreatic exocrine secretion in an in vitro study // *Pancreas*.— 1995,—Vol. 10(3).— P. 246—250.
138. Sjogren I., Wengle B., Korsgren M. Primary sclerosing cholangitis associated with fibrosis of the submandibular glands and the pancreas // *Acta. Med. Scand.*— 1979.—Vol. 205.— P. 139—141.
139. Skude G., Wehlin L., Maruyama T., Ariyama J. Hyperamylasaemia after duodenoscopy and retrograde cholangiopancreatography// *Gut*.— 1976,—Vol. 17.— P. 127—132.

-
140. *Small G, Wilks D.* Pancreatic mass caused by *Mycobacterium tuberculosis* with reduced drug sensitivity // *J. Infect.*- 2001.- Vol. 42.- P. 201-202.
 141. *Snook J.* Are the inflammatory bowel diseases autoimmune disorders? // *Gut.*— 1990.— Vol. 31,— P. 961—963.
 142. *Sossenheimer M. J., Aston C. £., Preston R. A. et al.* Clinical characteristics of hereditary pancreatitis in a large family, based on high-risk haplotype. The Midwest Multi-Centre Pancreatic Study Group (MMPCG) // *Am. J. Gastroenteroi.*- 1997.—Voi. 92.- P. 1113—1116.
 143. *Stambler J. B., Klibaner M. I., Bliss C. M., LaMont J. T.* Tuberculous abscess of the pancreas // *Gastroenteroi.*- 1982.- Vol. 82.- P. 922-925.
 144. *Stock K. P., Riemann J. F., Stadler W., Rosen W.* Tuberculosis of the pancreas // *Endoscopy.*— 1981.-Vol. 13.-P. 78-80.
 145. *Takhtani D., Gupta S., Suman K. et al.* Radiology of pancreatic tuberculosis: a report of three cases // *Am. J. Gastroenteroi.*— 1996.- Vol. 91.— P. 1832—1834.
 146. *Tanaka S., Kobayashi T., Nakanishi K. et al.* Corticosteroid-responsive diabetes mellitus as associated with autoimmune pancreatitis // *Lancet.*— 2000.— Vol. 356.— P. 910—911.
 147. *Tanaka S., Kobayashi T., Nakanishi K. et al.* Corticosteroid-responsive diabetes mellitus as associated with autoimmune pancreatitis: pathological examinations of the endocrine and exocrine pancreas // *Aim. N. Y. Acad. Sci.*— 2002.- Vol. 958.- P. J 52—J 59.
 148. *Tavarella Veloso F, Dias L. M. et al.* Ulcerative colitis, primary biliary cirrhosis and chronic pancreatitis: coincident or coexistent? // *J. Clin. Gastroenteroi.*— 1993.— Vol. 16,— P. 55—57.
 149. *Testoni P. A.* Preventing post-ERCP pancreatitis: Where are we? // *JOP. J Pancreas (On line).*- 2003,- Vol. 4(1).— P. 22-32.
 150. *Testoni P. A., Caporuscio S., Bagnolo F., Leila F.* Idiopathic recurrent pancreatitis: Long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment // *Am. J. Gastroenteroi.*— 2000.— Vol. 95.— P. 1702-1707.
 151. *Trapnell J. E.* Chronic relapsing pancreatitis: a review of 64 cases // *Br. J. Surg.*— 1979.— Vol. 66,-P. 471.
 152. *Trepsi E., Ferrieri A.* Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis // *Curr. Med. res. Opin.*- 1999.-Vol. 15(1).-P. 47-52.
 153. *Triantafyllidis J. K., Cheracakis P., Hereti I. A. et al.* Acute idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease: favorable response to infliximab treatment // *Am. J. Gastroenteroi.*— 2000,- Vol. 95.— P. 3334-3336.
 154. *Tsubakio K., Kiriya K., Matsushima N. et al.* Autoimmune pancreatitis successfully treated with ursodeoxycholic acid // *Intern. Med.*-2002.-Vol. 4] (12).— P. 1142—1146.
 155. *Uchida K., Okazaki K., Konishi Y. et al.* Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis // *Am. J. Gastroenteroi.*— 2000.- Vol. 95(10).- P. 2788-2794.
 156. *Uomo G., Talamini G, Rabitti P. G.* Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study on three young patients // *Dig. Liver Dis.*— 2001.— Vol. 33(1).— P. 58—62.
 157. *Venn R. P., Radke J. S., Brown R. D. et al.* Autoimmune pancreatitis, pancreatic mass, and lower gastrointestinal bleed // *J. Clin. Gastroenteroi.*— 1999.—Vol. 28(4).— P. 364—367.
 158. *Whitcomb D. C.* The first international symposium on hereditary pancreatitis // *Pancreas.*— 1999.- Vol. 18.-P. 1-12.
 159. *Whitcomb D. C., Applebaum S., Martin S. P.* Hereditary pancreatitis and pancreatic carcinoma // *Ann. NY Acad. Sci.*- 1999.-Vol. 880,-P. 201-209.
 160. *Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A. et al.* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.*— 1996.— Vol. 14.— P. 141 — 145.
 161. *Whitcomb D. C., Ulrich C. D.* Hereditary pancreatitis: new insights, new directions. Baillieres // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenteroi.*— 1999.- Vol. 13(2).- P. 253—263.
 162. *Witzigmann H., Geissler F., Uhlmann et al.* Intra-abdominal abscesse // *Chirurg.*— 1998.— Vol. 69(8).-P. 813-820.
 163. *Warning H.* Chronic pancreatitis: pathogenesis, natural history and conservative treatment // *Clin. Gastroenterol.*—1984,-Vol. 13.-P. 871-894.
 164. *Yoshida K. et al.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune pancreatitis. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig.Dis.Sci.*— 1995.—Vol. 40.— P. 1561—1568.
 165. *Yoshida K., Toki F, Takeuchi T. et al.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.*—1995.— Vol. 40.—P. 1561-1568.
 166. *Zhong S., Zhao P., Yang Z.* Tuberculosis of the pancreatic head // *Chung Hua. Wai. Ko. Tsa. Chin.*- 1996.- Vol. 34 (8).- P. 476-478.
-

МАЕВ Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, проректор Московского государственного медико-стоматологического университета, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии.

КАЗЮЛИН Александр Нисонович — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета.

КУЧЕРЯВЫЙ Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета.