

**Северо-Осетинская
государственная медицинская академия
Кафедра терапии
с общей врачебной практикой
(семейной медициной) ФПДО**



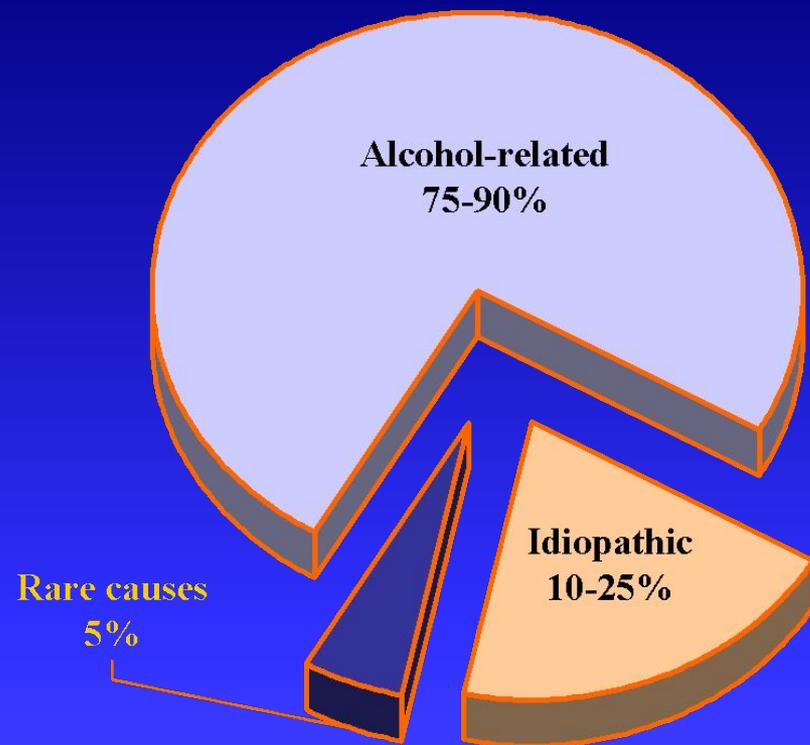
Хронический панкреатит

Асс. к.м.н. Ранюк Л.Г.
Зав. кафедрой д.м.н. проф. Бурдули Н.М.

**По уровню потребления
алкоголя Россия значительно
опережает многие
европейские страны.**

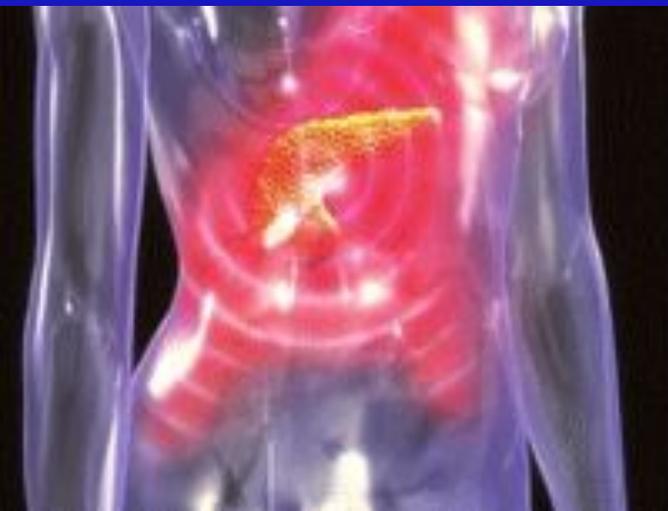
«По данным

**Минздравсоцразвития, –
отметил в своем докладе Д.А.
Медведев, – в России на
каждого человека, включая
младенцев, сегодня
приходится около 18 литров
чистого алкоголя,
потребляемого в год». Если в
1914–1917 годах уровень
потребления алкоголя в
России на одного человека
составлял 3,4 л, то к середине
80-х годов уровень
потребления 11–14 л, а к 1995
году этот показатель составлял
15–18 л.**



**В Финляндии этот показатель
вырос с 8,2 л в 1987 г. до 10,5 л в
2007 г.**

**Еще в 1878 г. алкоголь был
признан фактором риска
развития панкреатита**



Древнегреческое слово «pancreas» означает «вся из мяса». Именно так умудрённые опытом врачеватели называли поджелудочную железу. Она является главным источником ферментов для переваривания жиров, белков и углеводов. Необходимые для этого процесса элементы (трипсин, липаза, мальтоза, лактаза и др.) содержатся в панкреатическом соке.

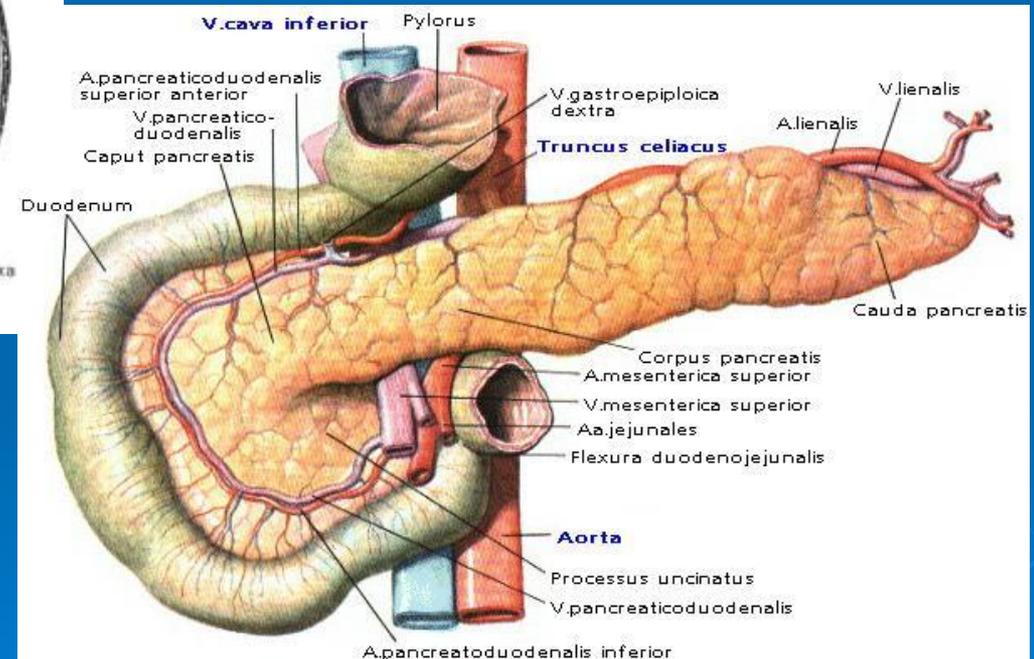
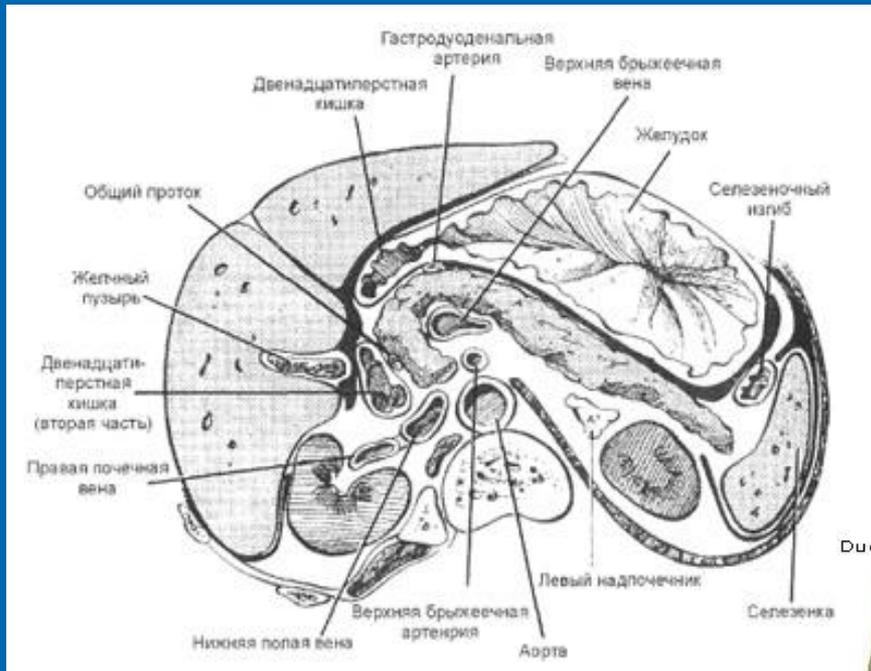
Наша героиня – важный секреторный орган, вторая по величине железа пищеварительной системы после печени (весит она от 80 до 90 грамм).



«Как нежная пантера, уложила она голову в изгиб двенадцатиперстной кишки, распластала тонкое тело на аорте, убаюкивающей её мерными движениями, а чуть изогнутый хвост беспечно отклонила в ворота селезенки - затаившийся красивый хищник, который неожиданно при болезни может нанести непоправимый вред: так и поджелудочная железа - Прекрасна, как ангел небесный, Как демон коварна и зла.»
Голубев А.А.

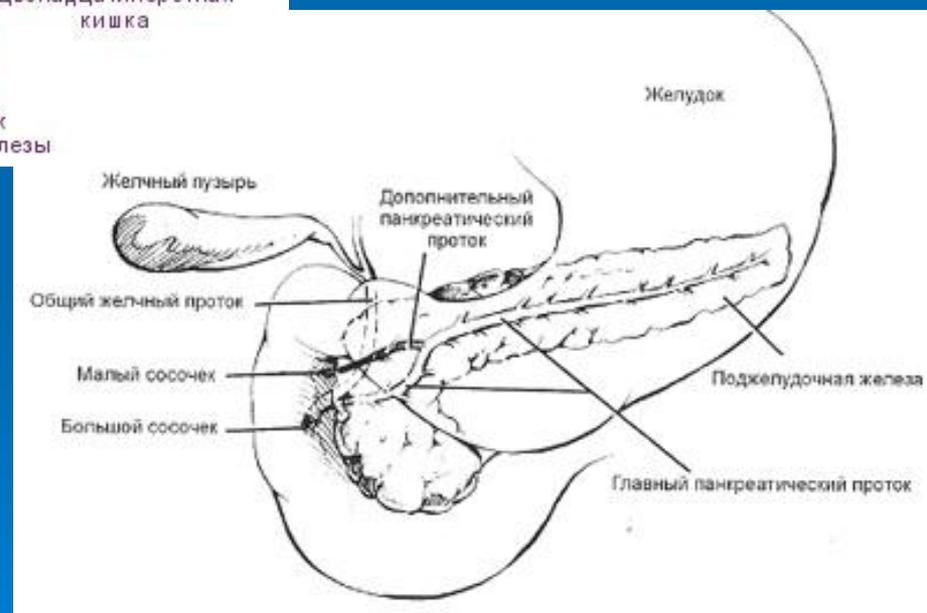
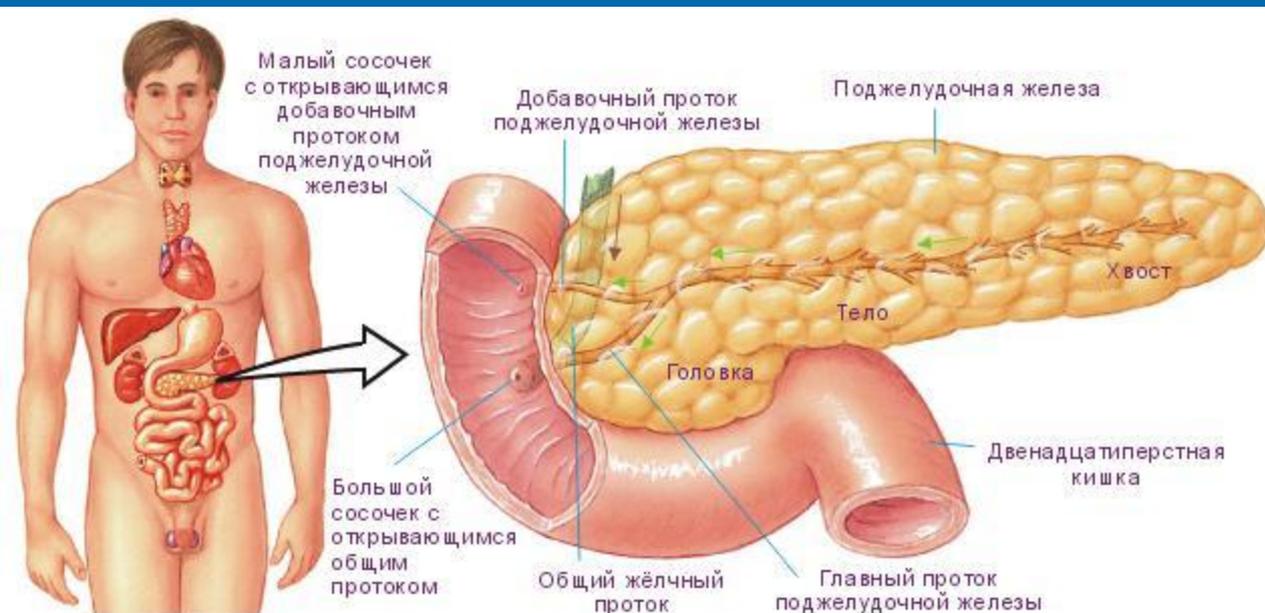


Топографическая анатомия поджелудочной железы.

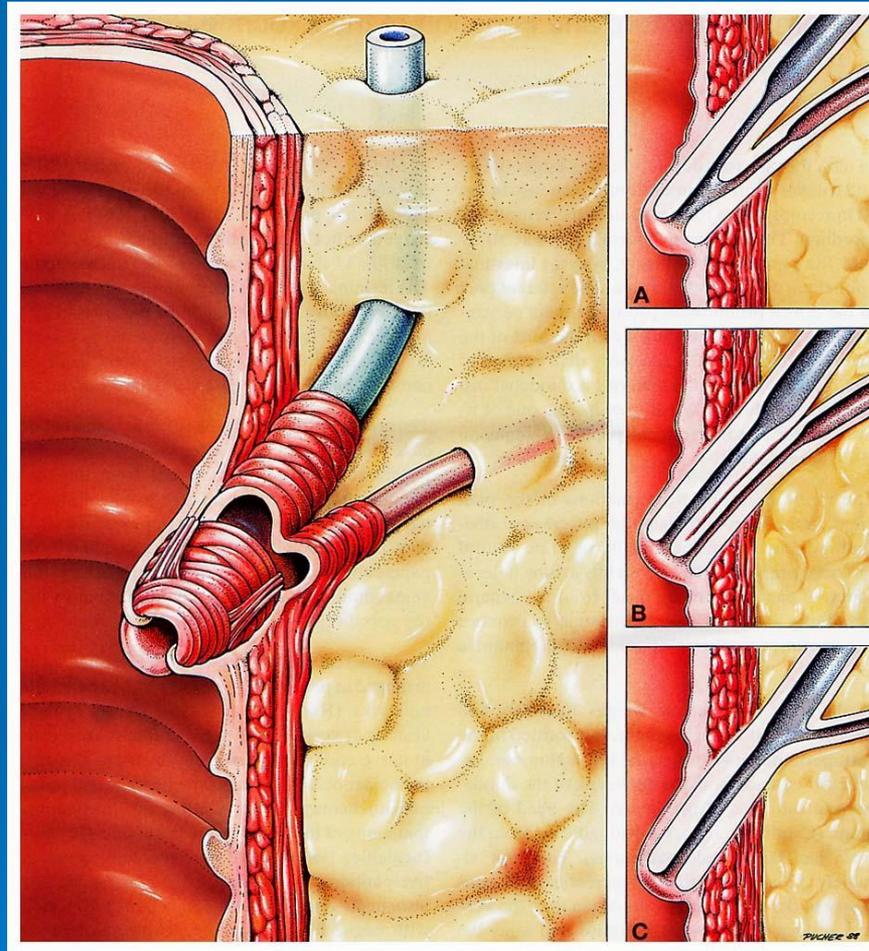


Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Кафедра терапии ФПДО

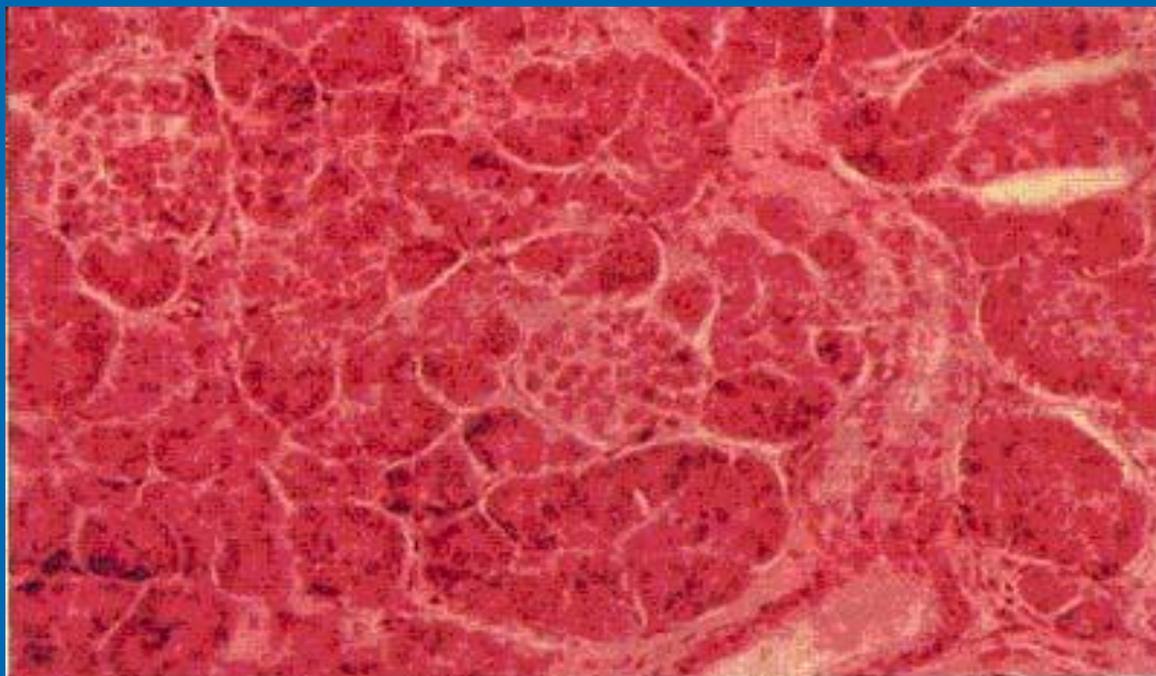
Строение протоковой системы поджелудочной железы



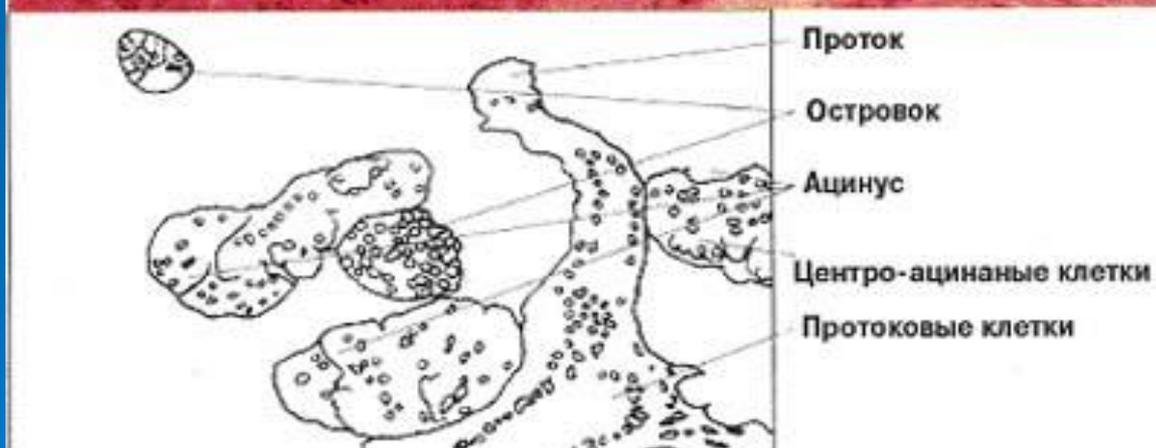
Строение сфинктера Одди



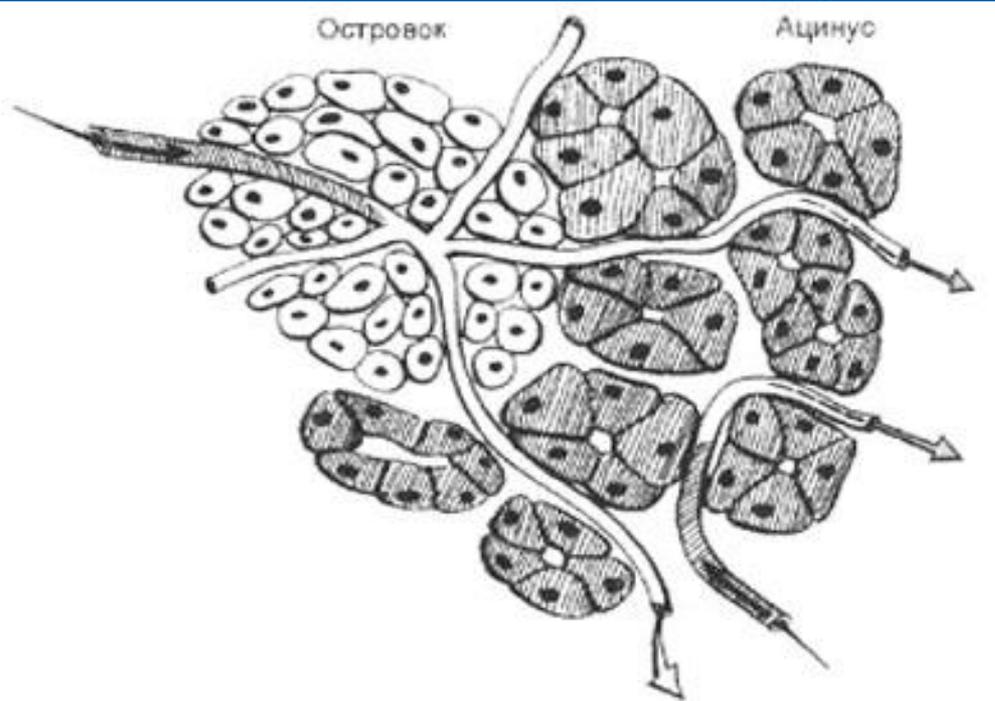
Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Кафедра терапии ФПДО



Строение поджелудочной железы



Инсулоацинарная система поджелудочной железы



Основные функции поджелудочной железы:

- нейтрализация кислого химуса, поступающего в двенадцатиперстную кишку из желудка (бикарбонаты);
- синтез и секреция пищеварительных ферментов;
- выработка гормонов, регулирующих обмен углеводов (инсулин, глюкагон).

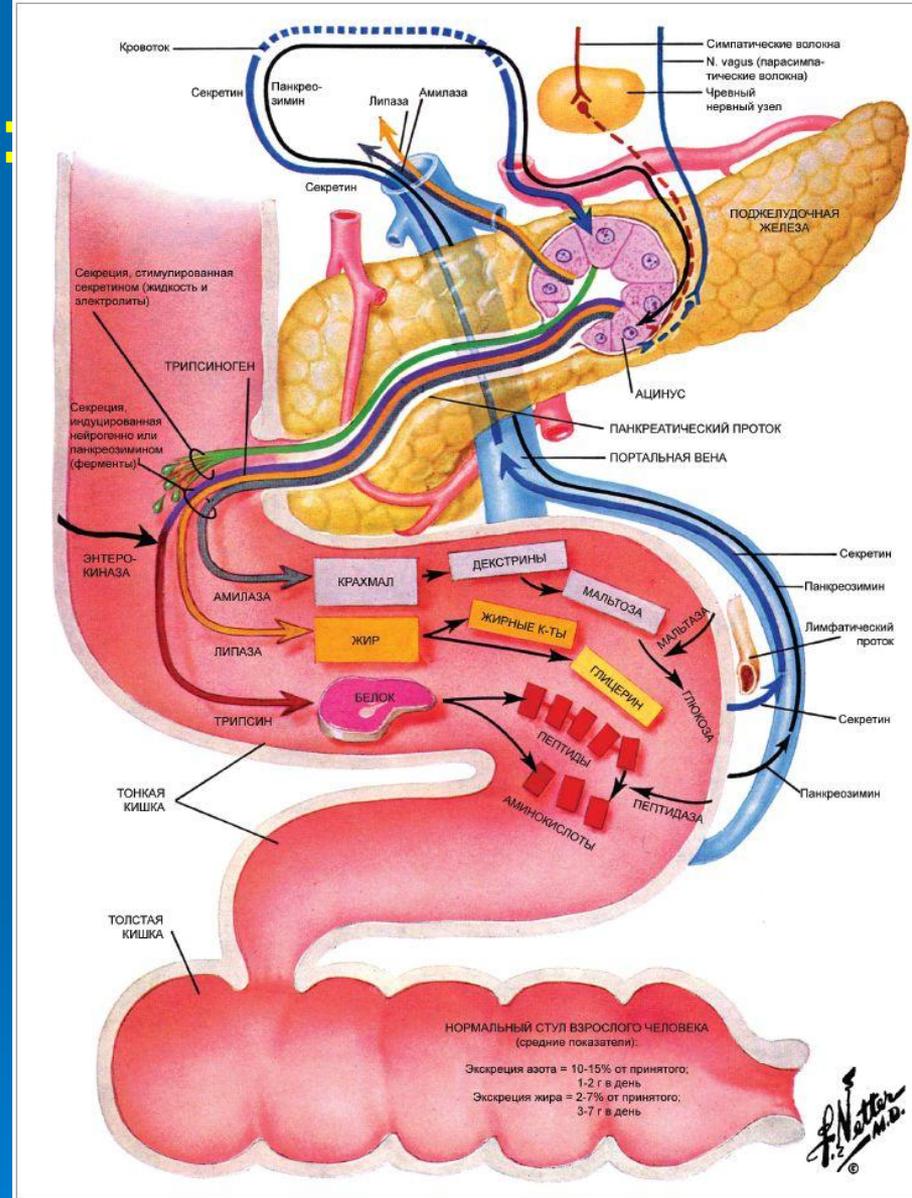
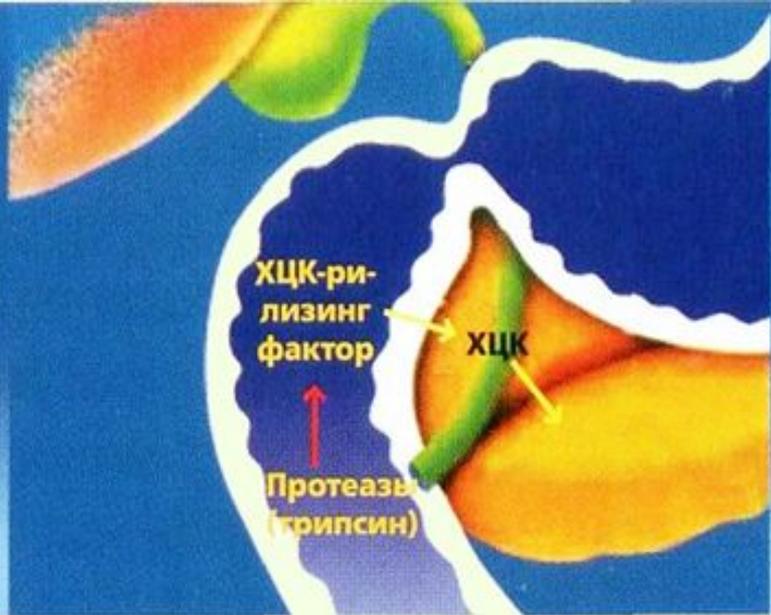


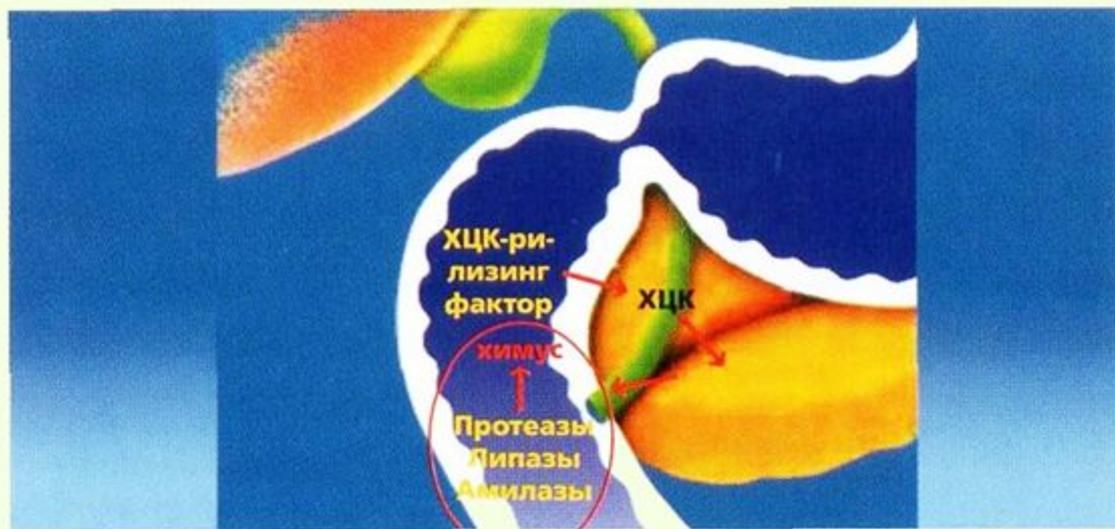
Рис. 1. Роль ПЖ в пищеварении [19].

Физиологический механизм «обратной связи»





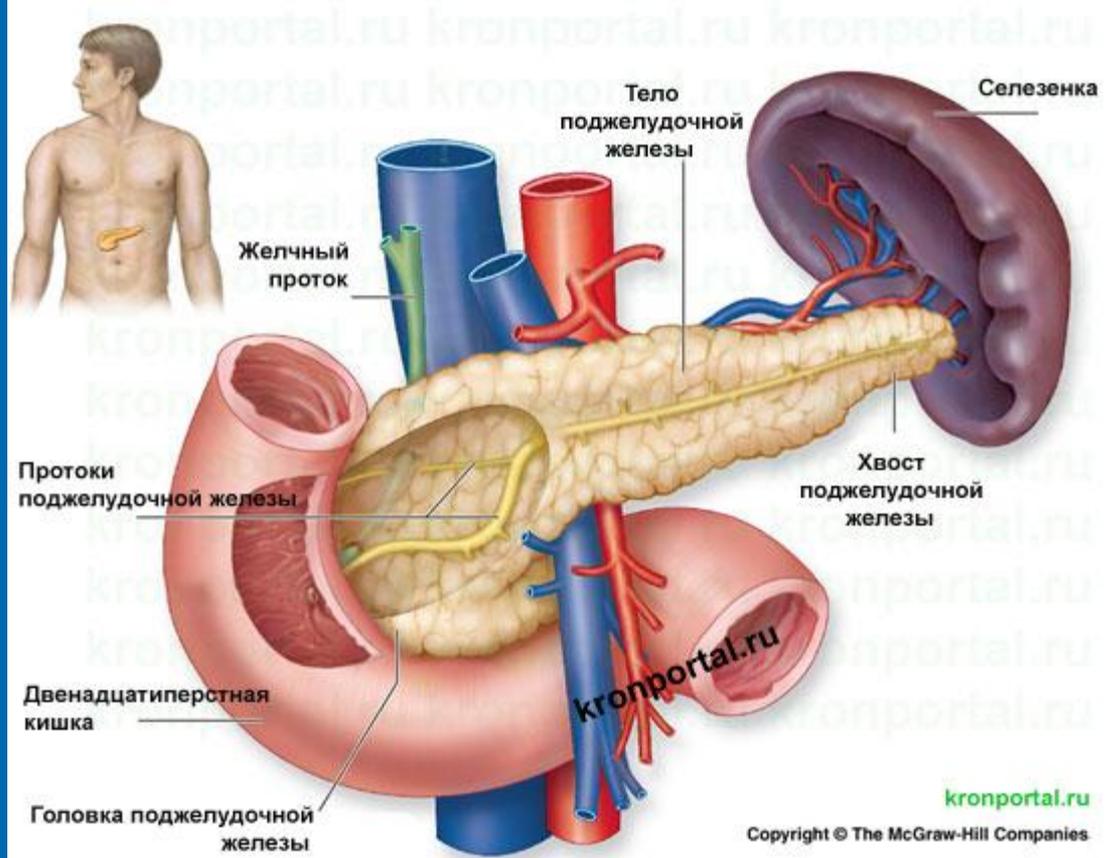
Протеазы (трипсин) разрушают ХЦК-релизинг фактор, и секреция ПЖ поддерживается на минимальном уровне



При поступлении пищевого химуса ферменты связываются субстратом, ХЦК-релизинг фактор не разрушается, и запускается секреция ферментов

Состав сока поджелудочной железы

Вода	98%
Органические вещества <i>Протеазы:</i> трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазы, аминопептидазы, коллагеназа, эластаза <i>Карбогидразы:</i> амилаза, мальтаза, сахараза, лактаза <i>Нуклеазы:</i> рибонуклеазы, дезоксирибонуклеазы <i>Липаза</i> <i>Энтерокиназа</i>	0,01-0,3%
Неорганические вещества (электролиты) Na ⁺ , K ⁺ , Ca ²⁺ , Mg ²⁺ , Cl ⁻ , HCO ₃ ⁻ , HPO ₄ ²⁻	1,0%

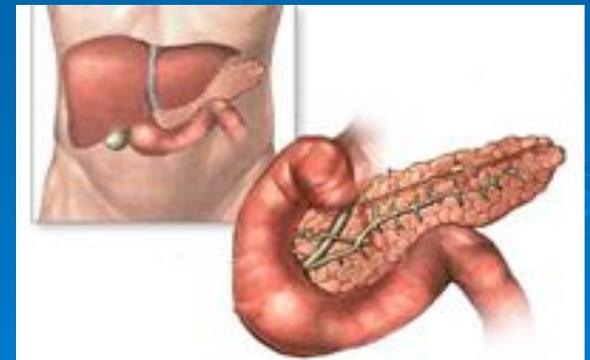


*Поджелудочная железа –
королева физиологии и
патологии пищеварения.*

Г.Ф. Коротько

Хронический панкреатит

прогрессирующий воспалительный процесс в поджелудочной железе, эволюционирующий в необратимый фиброз, который проявляется болевым синдромом и (или) стойким снижением экзо- и эндокринных функций поджелудочной железы



Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Кафедра терапии ФПДО

Причины развития панкреатита

1. Злоупотребление алкоголем
2. Заболевания желчевыводящих путей и печени (билиарнозависимые панкреатиты)
3. Влияние лекарственных препаратов
4. Вирусная инфекция
5. Нарушение кровообращения в поджелудочной железе
6. Гиперлиппротеинемия
7. Гиперпаратиреоз
8. Идиопатический хронический панкреатит

В течении алкогольного панкреатита

выделяют две стадии развития:

- воспалительную;
- обтурационную (кальцифицирующую)

I-ая стадия (воспалительная)

алкоголь

стимуляция выделения
секретина, гастрина,
панкреозимина



Секреция
панкреатического сока



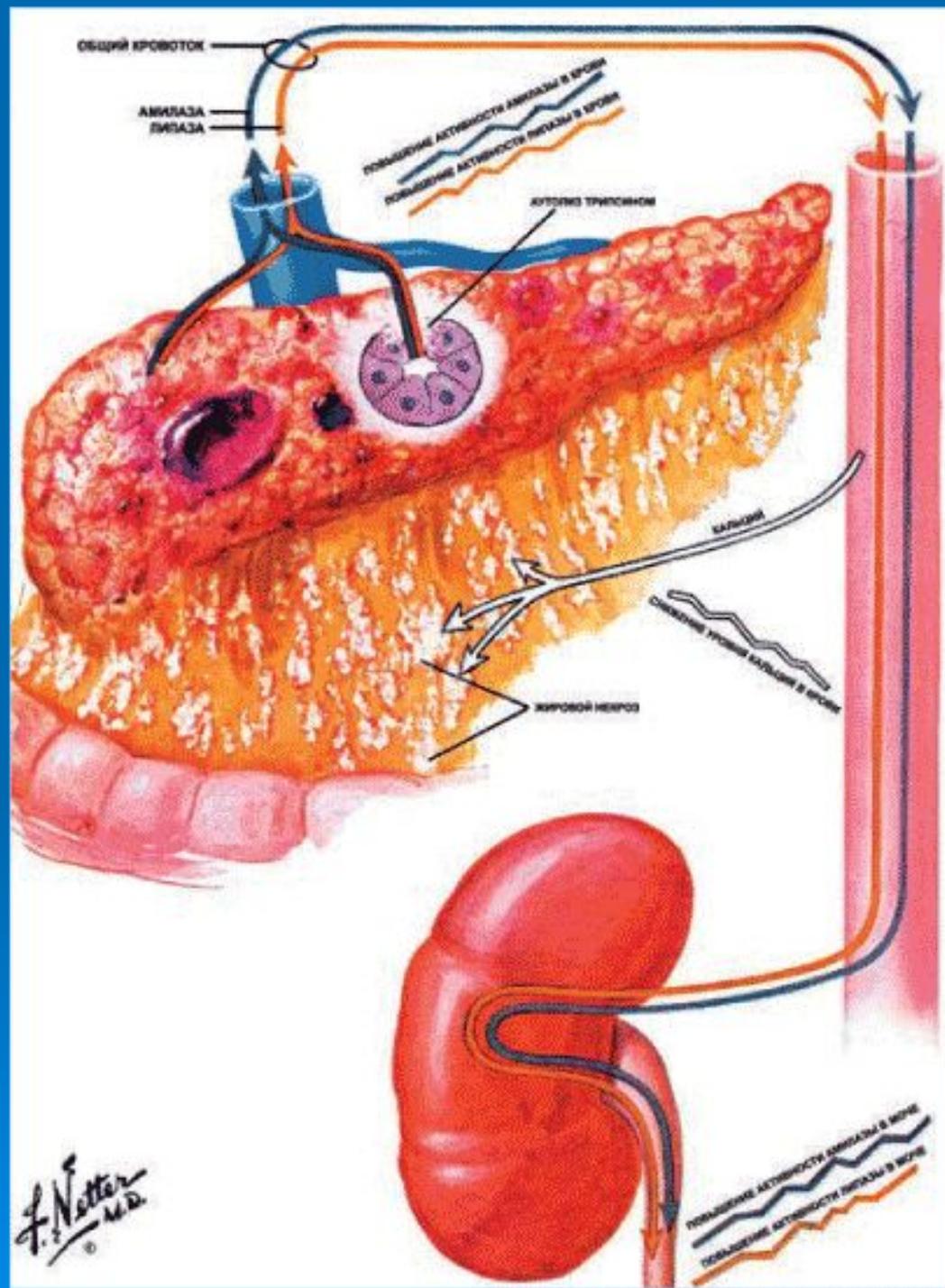
токсическое повреждение
эпителиальных клеток

панкреатических протоков,
воспалительная инфильтрация
паренхимы поджелудочной
железы



образование очагов дегенерации,
некроза в поджелудочной железе





F. Netter M.D.

II-ая стадия

(обтурационная, кальцифицирующая)
алкоголь

нарушение секреторной функции ПЖ

стимулирование секреторной активности ПЖ

снижение секреции воды и бикарбонатов

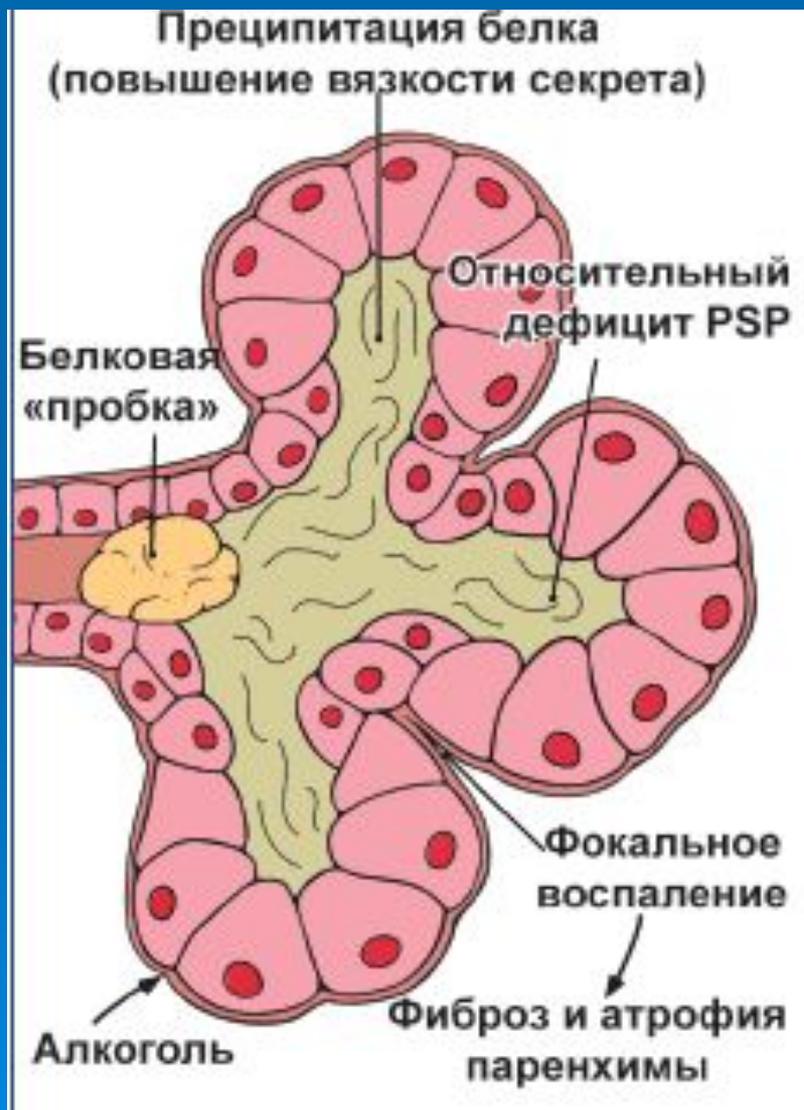
увеличение вязкости секрета ПЖ,
образование белковых пробок

сужение протоков
с последующей полной их обструкцией

увеличению давления в протоках железы

прогрессированию отека и воспаления поджелудочной железы

Блокирование протока белковой пробкой



Кроме того, происходит

нарушение функции сфинктера Одди



развитие дуодено-панкреатического рефлюкса



повышение давления в панкреатическом протоке



застой панкреатического секрета



прогрессирование воспалительных изменений

Таким образом, во II стадию происходит:

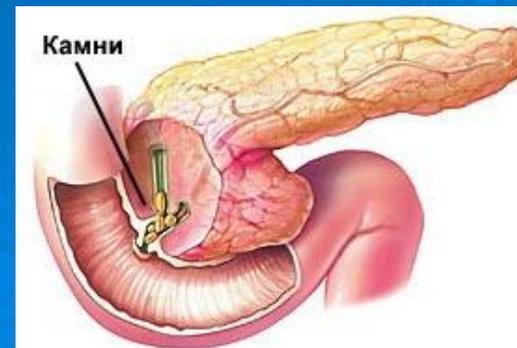
1. фиброз и обтурация протоков,
2. появление очагов обызвествления в паренхиме поджелудочной железы
3. образование камней в протоках поджелудочной железы



формирование обтурационного
(кальцифицирующего)
хронического панкреатита

Причины развития билиарнозависимого ХП:

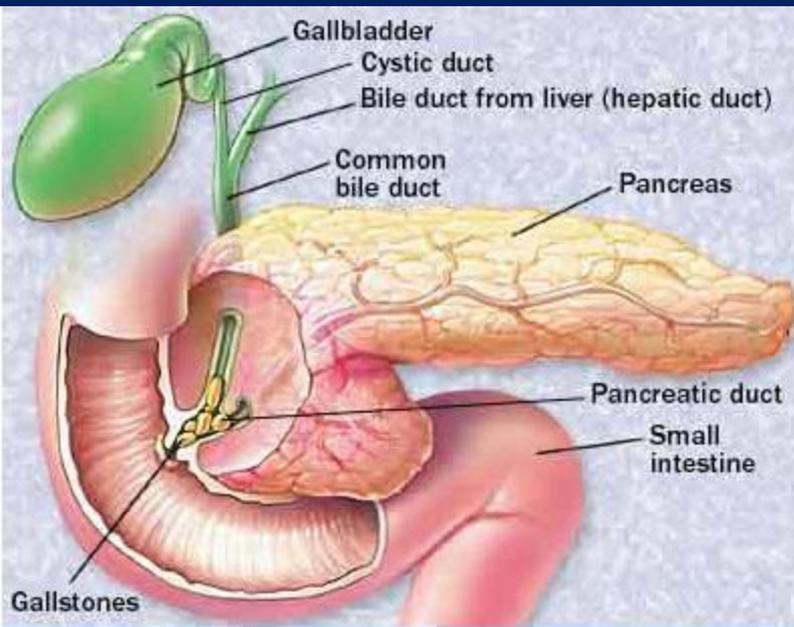
- хронический холецистит, в том числе калькулезный - холедохолитиаз;
- дисфункция сфинктера Одди (включая состояние после холецистэктомии);
- органическая патология большого дуоденального соска двенадцатиперстной кишки (аденомы, дивертикулы, стриктуры и т. д.);
- врожденные аномалии желчевыводящих путей;
- кисты холедоха.



Обструкция протока или ампулы дуоденального сосочка (обструкция может быть как стойкой, так и преходящей)

развитие гипертензии в главном
панкреатическом протоке с
последующим разрывом мелких
панкреатических протоков

дискоординация сфинктерного
аппарата БДС с его
преходящей недостаточностью
и рефлюксом дуоденального
содержимого, как в общий
желчный проток, так и в ГПП.



выделение секрета в
паренхиму железы
активация пищеварительных
ферментов
развитие деструктивно-
дегенеративных изменений в
ПЖ.

Панкреотоксичные лекарственные средства:

1. цитостатики
2. эстрогены
3. глюкокортикоиды
4. сульфаниламиды
5. тетрациклин
6. тиазидные диуретики
7. иммунодепрессанты
8. непрямые антикоагулянты
9. индометацин, бруфен, парацетамол

Причины развития панкреатита

4. Вирусная инфекция
5. Нарушение кровообращения в поджелудочной железе
6. Гиперлиппротеинемия
7. Гиперпаратиреоз
8. Идиопатический хронический панкреатит

Патофизиология первичной экзокринной недостаточности ПЖ



Патофизиология вторичной экзокринной недостаточности ПЖ

асинхронизм поступления желчи
и панкреатических ферментов

недостаточная активация
панкреатической липазы

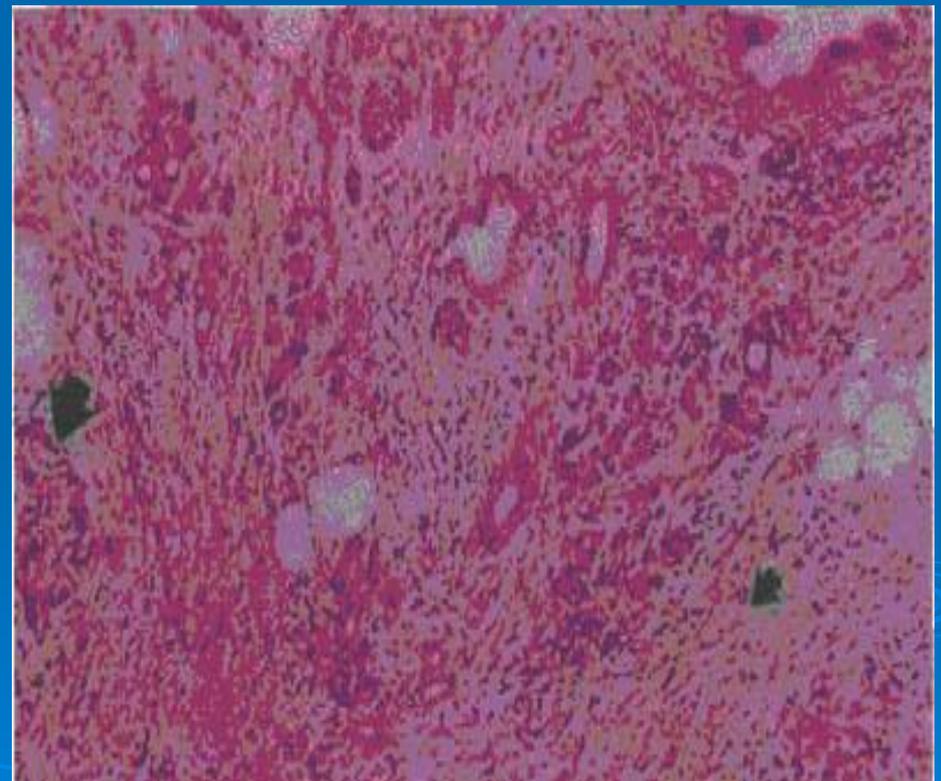
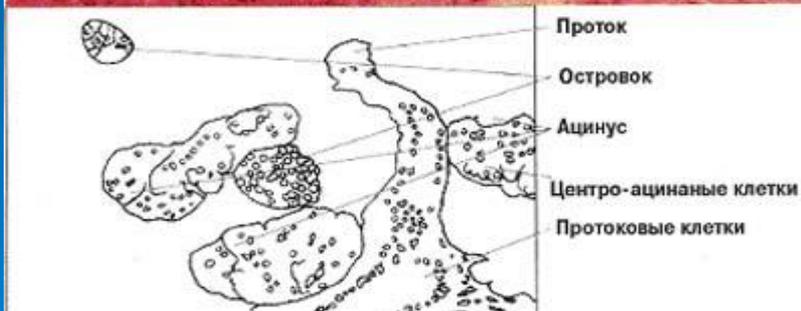
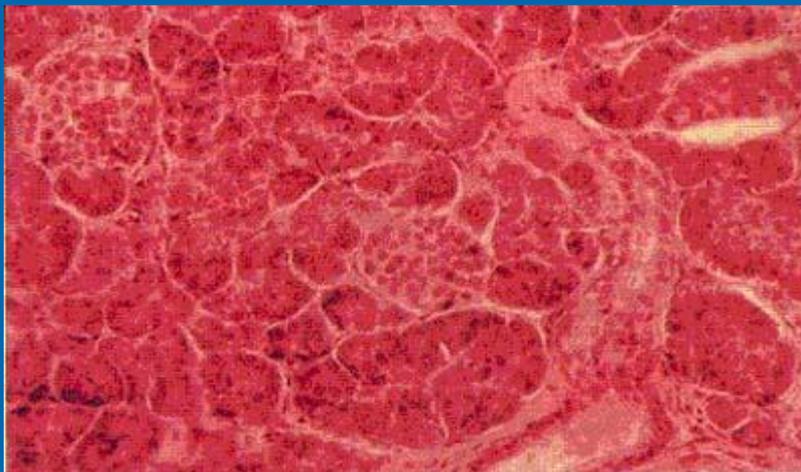
ацидификация
12-перстной кишки
(инактивация липазы)

нарушение имульгации жира
и формирования мицелл

вторичная экзокринная недостаточность

**Строение здоровой
поджелудочной железы**

**Хронический панкреатит.
Разрушение ацинусов ткани
с замещением фиброзной тканью,
островки Лангерганса остались
неповрежденными.**



**Северо-Осетинская государственная медицинская академия
Кафедра терапии ФПДО**

Клинические синдромы

1. Болевой синдром
2. Диспепсический синдром
3. Синдром недостаточного пищеварения и всасывания
4. Стеатореи
5. Инкреторная недостаточность

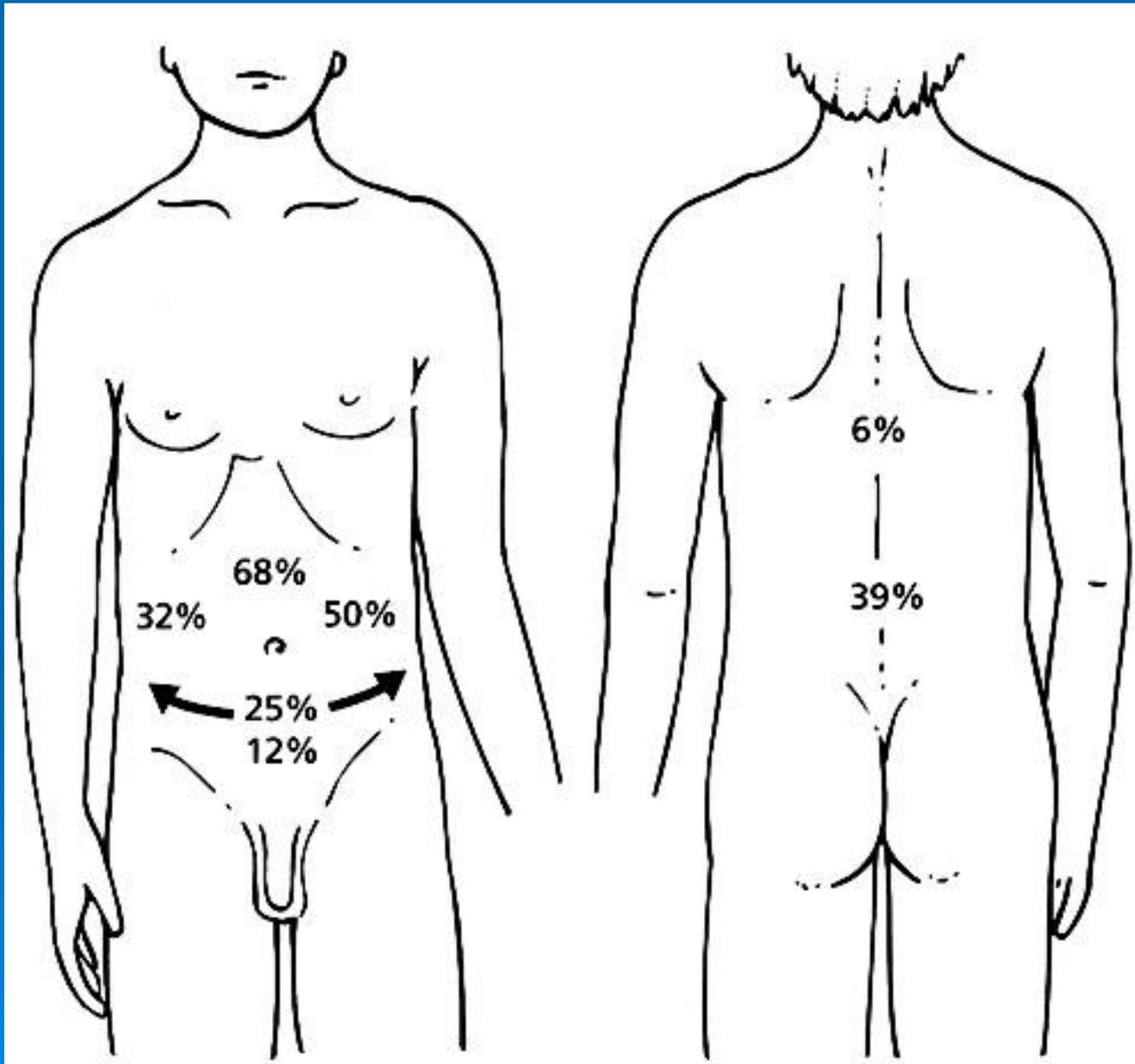
Болевой синдром

Oldrich Kulhanek



Локализация боли

A. Lohr, 1990



Механизмы развития боли при ХП

- Отёк, сдавление панкреатических протоков
- Обструкция выводящих протоков
- Прогрессирующий фиброз ПЖ со сдавлением нервных окончаний
- Боли при повышении давления в билиарной системе
- Боли, связанные с
- внешнесекреторной
- недостаточностью
- Развитие мезаденита



Диспепсический синдром

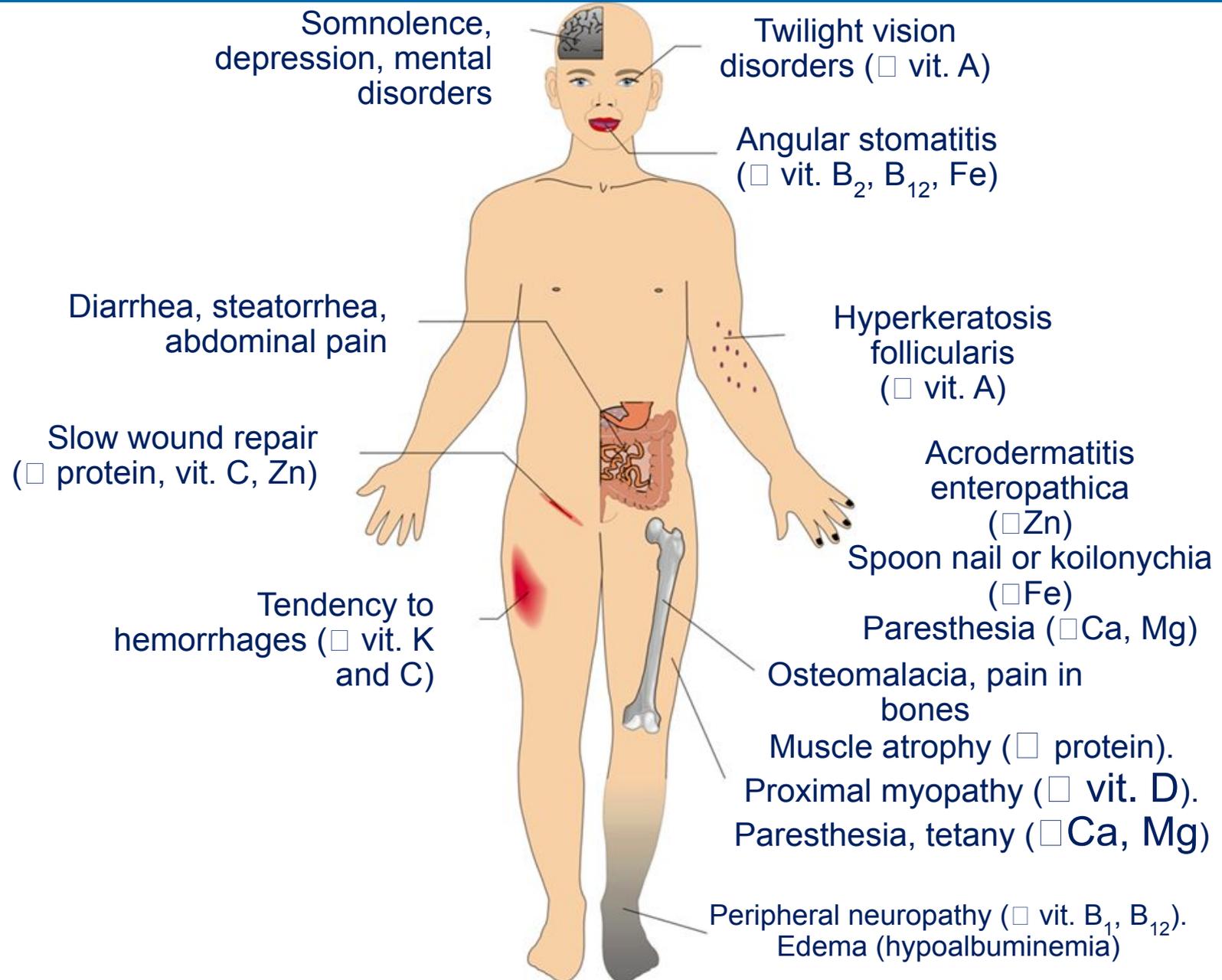
Желудочная диспепсия

- ❖ тошнота,
- ❖ рвота,
- ❖ слюнотечение,
- ❖ снижение аппетита

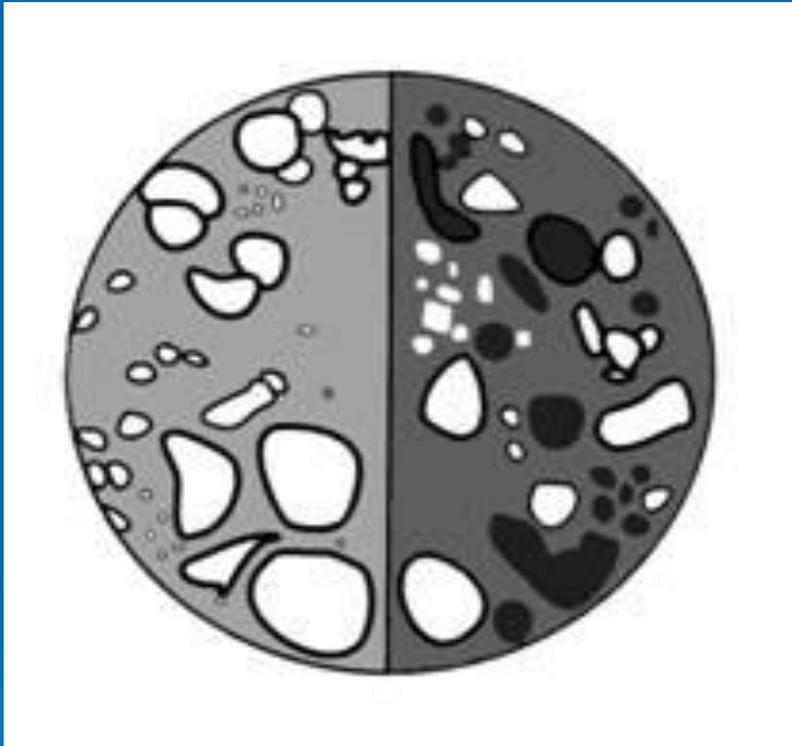
Кишечная диспепсия

- ❖ метеоризм,
- ❖ запор,
- ❖ диарея

Синдром недостаточного пищеварения и всасывания



Синдром стеатореи появление жира в кале



Клинические формы хронического панкреатита

- Латентная (безболевая)
- Хроническая (рецидивирующая)
- Склерозирующая
-
- Псевдоопухолевая

Латентная (безболевая) форма

- боли отсутствуют или слабо выражены;
- периодически больных беспокоят неинтенсивно выраженные диспептические расстройства (тошнота, отрыжка съеденной пищей, снижение аппетита);
- иногда появляются поносы или кашицеобразный кал;
- лабораторные исследования выявляют нарушения внешне или внутрисекреторной функции ПЖ;
- • при систематическом копрологическом исследовании выявляются стеаторея, креаторея, амилорея.

Хроническая рецидивирующая (болевая) форма

- характеризуется периодическими приступами интенсивных болей, локализующихся в эпигастрии, левом подреберье или опоясывающего характера;
- во время обострения бывает тошнота, рвота;
- наблюдаются увеличение и отек поджелудочной железы (по данным УЗИ и рентгенологического исследования),
- в крови и моче повышается содержание α -амилазы.

Склерозирующая форма

- характеризуется болями в верхней половине живота, усиливающимися после еды; плохим аппетитом; тошнотой; поносами; похуданием;
- выраженным нарушением внешнесекреторной и инкреторной функций поджелудочной железы;
- при УЗИ определяются выраженное уплотнение и уменьшение размеров поджелудочной железы.

Псевдоопухолевая (желтушная) форма

Основными клиническими признаками являются:

- боли в эпигастрии, больше справа;
- диспептические расстройства (обусловлены внешнесекреторной недостаточностью);
- желтуха; кожный зуд;
- потемнение мочи; обесцвеченный кал;
- значительное снижение массы тела;
- • увеличение головки поджелудочной железы (обычно это определяется с помощью УЗИ).

В настоящее время в клинической картине ХП выделяют 3 периода:

1. **Начальный период (чаще – до 10 лет),** характеризующийся чередованием периодов обострения и ремиссии. Основным проявлением обострения являются боли разной интенсивности и локализации, преимущественно в правой верхней половине живота и эпигастральной области. Опоясывающий характер болей связан с парезом поперечно-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

В настоящее время в клинической картине
ХП выделяют 3 периода:

2. Второй период – стадия внешнесекреторной недостаточности ПЖ (чаще – после 10 летнего периода от начала заболевания). Боли уступают свое место диспептическому симптомокомплексу (желудочному и кишечному). Болевой абдоминальный синдром становится менее выраженным. Вследствие развившегося синдрома мальабсорбции прогрессирует похудание и другие проявления дефицита макро- и микронутриентов.
3. Осложненный вариант течения ХП

В настоящее время в клинической картине

ХП выделяют 3 периода:

3. Осложненный вариант течения ХП (возможно развитие в любом периоде). Происходит изменение «привычного» варианта клинической картины: изменяется интенсивность болей, она может стать постоянной, иррадиировать, быть динамичной под влиянием лечения. Более «упорно» представлен диспептический симптомокомплекс. Так, при раздражении островкового аппарата ПЖ с высоким выбросом инсулина развивается клиника гипогликемии, которая долгое время может доминировать в клинической картине.

Клинические формы хронического панкреатита

- Гиперферментемические
- Гипоферментативные

Объективные симптомы при хроническом панкреатите:



*Кожа — это зеркало
органов пищеварения,
но, к сожалению, зеркало
часто кривое.
Медицинский фольклор*

Иктеричность—
характерна для
панкреатита билиарной
этиологии

бугорчатые ксантомы — развиваются при выраженной гипертриглицеридемии, которая является редким, но вполне возможным этиологическим фактором панкреатита.



симптом Гюльзова — покраснение лица с цианотическим оттенком; этот симптом свидетельствует об алкогольной этиологии панкреатита

симптом Тужилина — симптом
“красных капелек”, типичен для
обострения хронического
панкреатита



симптом Гротта — атрофия
подкожной клетчатки в
проекции поджелудочной
железы

Симптом Куллена —
цианоз, кровоизлияния
вокруг пупка



симптом Грюнвальда —
экхимозы вокруг пупка,
на ягодицах

кожные симптомы, связанные с “уклонением” ферментов в кровь и последующими активацией калликреин-кининовой системы, нарушением микроциркуляции, равновесия между коагуляцией и фибринолизом

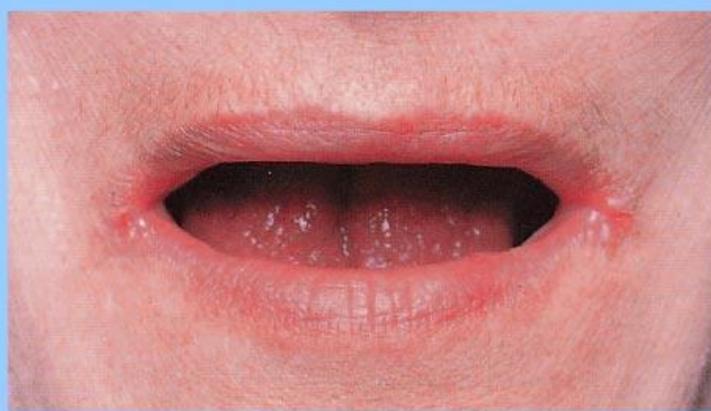


Рис. 12

Ангулит



Рис. 13

Койлонихии



Рис. 15

Гангренозная пиодермия



Рис. 14

Атопический дерматит у больного с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы



Болезненные зоны и точки при пальпации живота:

зона Шоффара — между вертикальной линией, проходящей через пупок и биссектрисой угла, образованного вертикальной и горизонтальной линиями, проходящими через пупок. Болезненность в этой зоне наиболее характерна для локализации воспаления в области головки поджелудочной железы

Болезненные зоны и точки при пальпации живота:

зона Губергрица-Скульского — аналогична зоне Шоффара, но расположена слева. Болезненность в этой зоне характерна для локализации воспаления в области тела поджелудочной железы

точка Мейо-Робсона — расположена на границе наружной и средней трети линии, соединяющей пупок и середину левой реберной дуги. Болезненность в этой точке характерна для воспаления хвоста поджелудочной железы

Болезненные зоны и точки при пальпации живота:

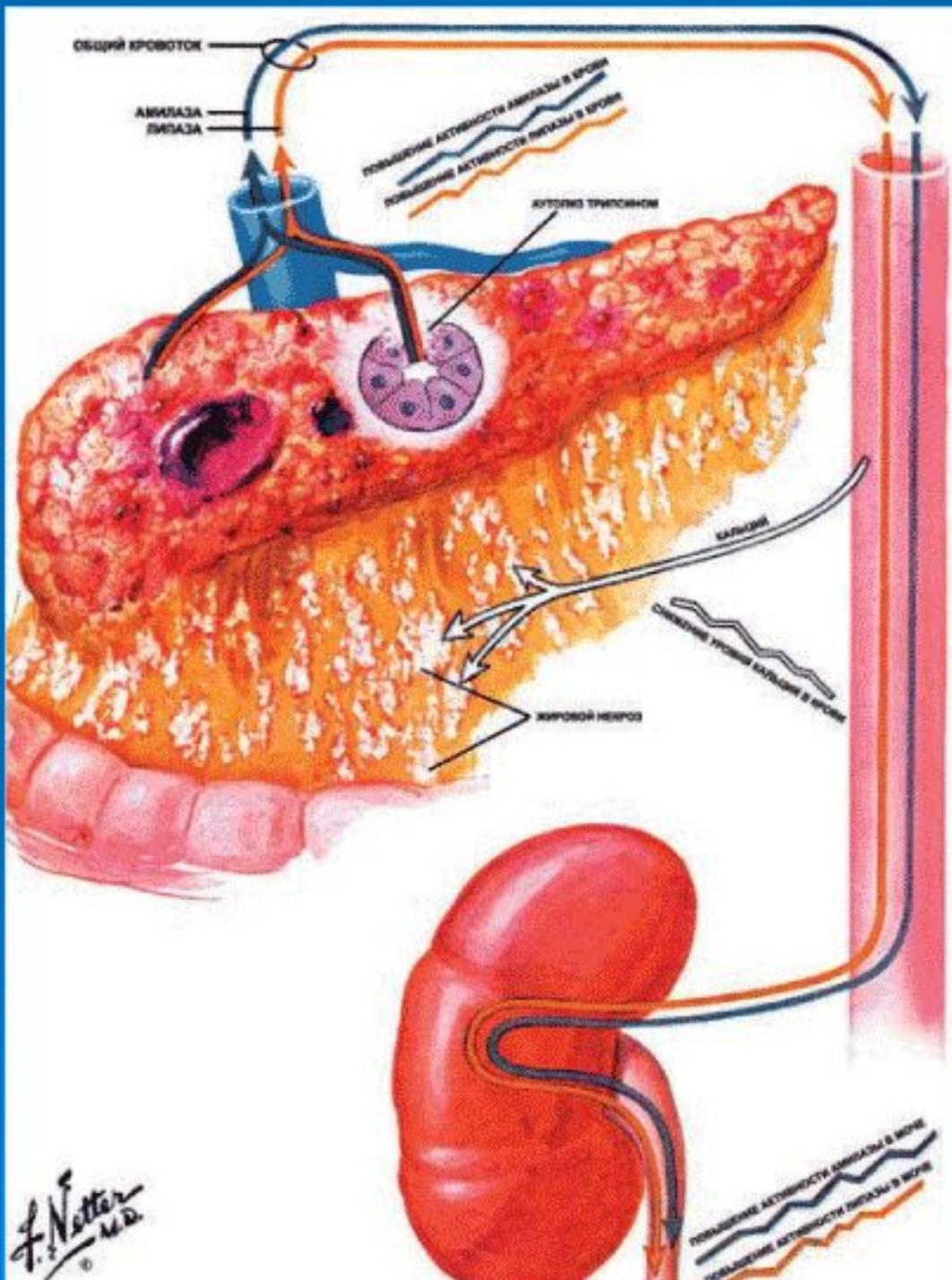
точка Дежардена — расположена на 6 см выше пупка по линии, соединяющей пупок с правой подмышечной впадиной. Болезненность в этой точке характерна для локализации воспаления в области головки поджелудочной железы

точка Губергрица — аналогична точке Дежардена, но расположена слева. Болезненность в этой точке наблюдается при воспалении хвоста поджелудочной железы

Диагностика хронического панкреатита

Лабораторные тесты, применяющиеся для диагностики заболеваний ПЖ:

1. Выявление повреждения, цитолиза ацинарных клеток (диагноз панкреатита как такового): определение содержания (активности) - панкреатических ферментов в крови/моче.



Феномен уклонения ферментов в кровь

Исследуют активность различных ферментов. Наиболее распространенным диагностическим тестом является изучение уровня амилазы в крови.

при обострении — **увеличение содержания**

- α -амилазы (норма 16-30 г/ч*л в крови),
- липазы (норма 22-193 Ед/л в крови),
- трипсина (норма 10-60 мкг/л в крови)

2. Оценка степени тяжести, прогноза панкреатита (развития панкреонекроза, его инфицирования, вероятности осложнений и летального исхода): неспецифические маркеры активности воспаления.

Общий анализ крови: увеличение СОЭ, лейкоцитоз со сдвигом влево

С-реактивный белок

ДФА – реакция

Сиаловые кислоты

Серомукоид

□ 3. Тесты для определения этиологии панкреатита.

Кровь на алкоголь

УЗИ для выявления ЖКБ

Общий анализ мочи: наличие билирубина, отсутствие уробилина при псевдотуморозном (желтушном) варианте;

4. Функциональные тесты.

Внешнесекреторная функция ПЖ:

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

Исследование внешнесекреторной функции ПЖ

Панкреатические функциональные тесты классифицируют следующим образом:

Зондовые — определение содержания бикарбонатов, ферментов в дуоденальном содержимом. При применении зондовых методов определяют активность ферментов в дуоденальном содержимом.

- Прямые — стимуляция непосредственно ацинарных и протоковых клеток ПЖ (секретин-панкреозиминный, секретин-церулеиновый, эуфиллино-кальциевый тесты).
- Непрямые — стимуляция выработки секрета и панкреозимина (тест Лунда, солянокисло-масляный тест).

Различие между прямыми и непрямыми зондовыми методами состоит в том, что при проведении прямых тестов используют стимуляторы, действующие непосредственно на ацинарные и протоковые клетки ПЖ; при проведении не прямых зондовых тестов также определяют активность панкреатических ферментов в дуоденальном содержимом, но используют “косвенную” стимуляцию.

Например, при проведении солянокисло-масляного теста соляная кислота и оливковое масло действуют не непосредственно на протоковые и ацинарные клетки ПЖ, а на дуоденальную слизистую оболочку.

Непрямые беззондовые тесты отличаются от всех других тем, что с их помощью оценивают активность не самих ферментов, а содержание продуктов гидролиза субстратов (результат активности ферментов) в кале, моче, выдыхаемом воздухе.

Секретин-панкреозиминовый тест

При проведении классического секретин-панкреозиминового теста (СПЗТ) больному вначале вводят секретин, стимулирующий увеличение объема секрета ПЖ и продукцию бикарбонатов. Затем вводят холецистокинин-панкреозимин, который стимулирует выработку ферментов и вызывает сокращение желчного пузыря. Для проведения СПЗТ необходим двухканальный гастродуоденальный зонд. Из желудочного просвета зонда постоянно аспирируют содержимое, чтобы оно не проникало в двенадцатиперстную кишку и не вызывало дополнительной стимуляции панкреатической секреции на фоне введения секретина и панкреозимина. Получаемое из дуоденального просвета зонда содержимое исследуют (оценивают объем, уровень бикарбонатов, ферментов и т. д.)



Внешний диаметр зонда - 5 мм

Секретин-панкреозиминный тест

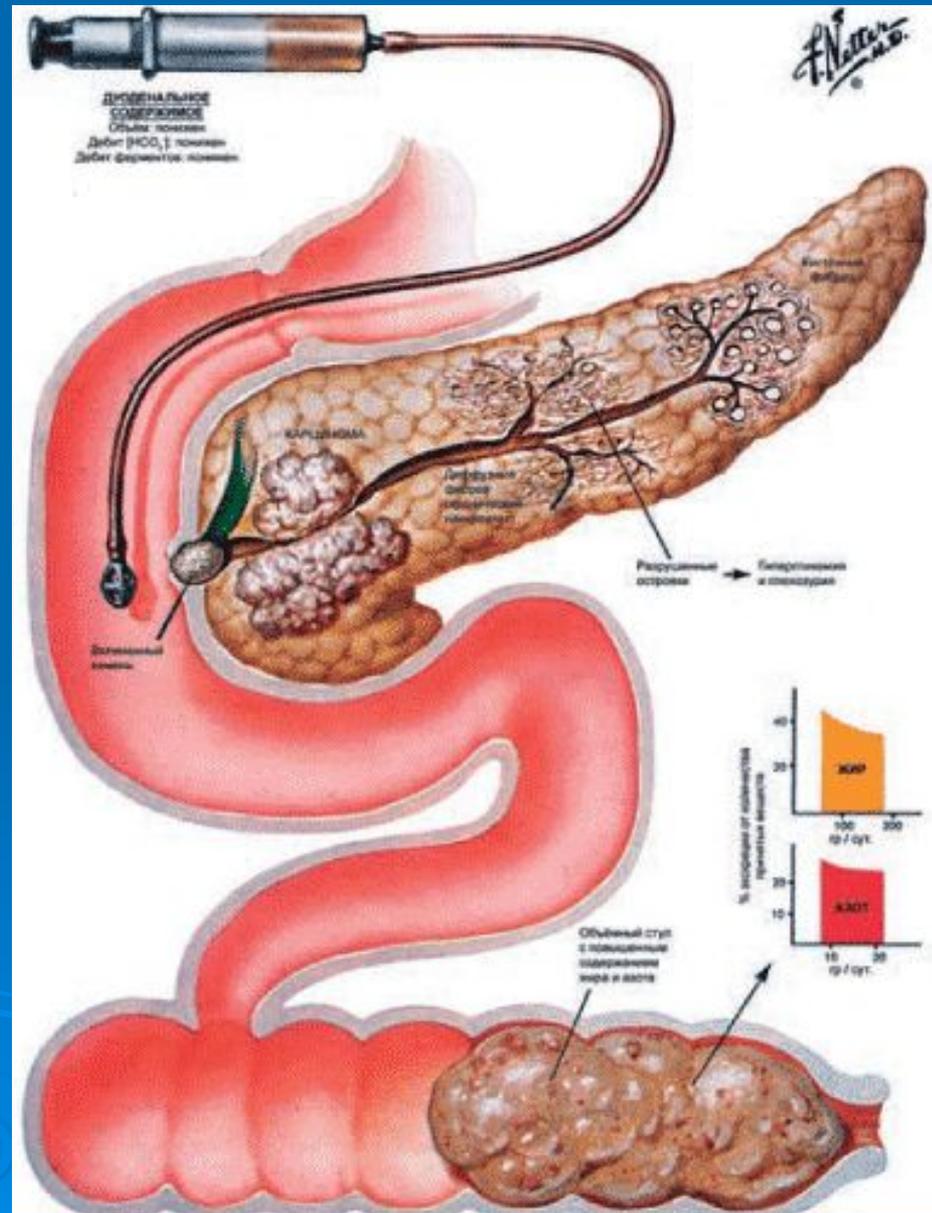


После введения секретина количество бикарбонатов увеличивается в норме по сравнению с базальным в 10-11 раз, количество ферментов за 20 мин увеличивается после введения панкреозимина следующим образом:
а-амилазы в 6-9 раз, липазы в 4-5 раз, трипсина в 7-8 раз.

СПЗТ позволяет отличить первичную недостаточность функции ПЖ от вторичной

Если имеет место первичная панкреатическая недостаточность, то ПЖ просто “выдает” меньшую активность ферментов и бикарбонатов, меньший объем секрета в дуоденальный просвет, так как поражена ее паренхима и железа

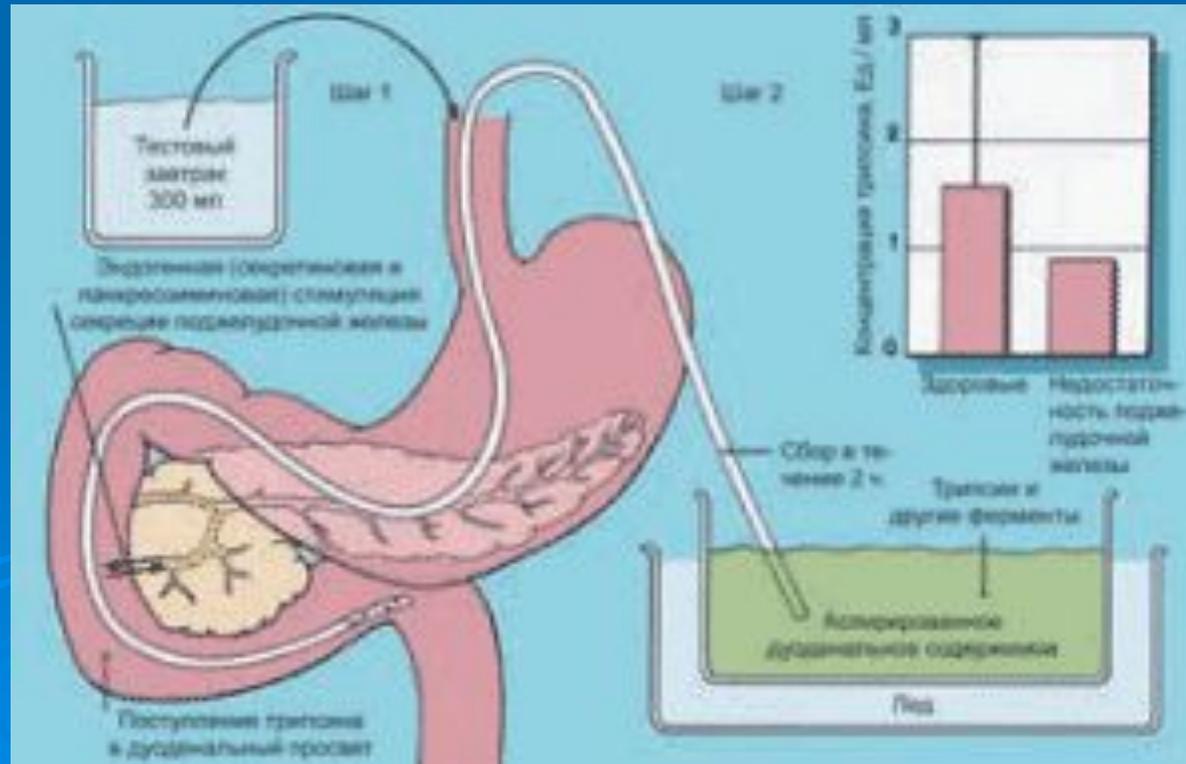
При вторичной панкреатической недостаточности количество ферментов ПЖ в дуоденальном просвете при поведении СПЗТ окажется нормальным



Непрямые зондовые тесты.

Классическим непрямым зондовым тестом для исследования внешнесекреторной функции ПЖ является тест Лунда со стандартной пищевой нагрузкой

Больному натошак вводят обычный одноканальный дуоденальный зонд, через него поступает стандартный завтрак (смесь из 18 г оливкового масла, 15 г сухого молока, 40 г глюкозы, 15 мл клубничного сиропа, 30 мл теплой воды). Затем собирают четыре 30-минутные порции дуоденального содержимого, определяя в них ферменты.



Исследование внешнесекреторной функции ПЖ

Беззондовые тесты.

При применении беззондовых методов определяют активность ферментов в кале.

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

Непрямые — определение содержания продуктов гидролиза субстратов:

в кале (копроскопия, суточное выделение жира);

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

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

Диапазон нормальных значений теста Э-1:

- в норме активность эластазы-1 в стуле у взрослых составляет более 200 мкг/г кала;
- колебания активности эластазы-1 в стуле от 100 до 200 мкг/г кала свидетельствуют об умеренной степени экзокринной недостаточности поджелудочной железы;
- снижение показателя активности эластазы-1 в стуле менее 100 мкг/г кала выявляет тяжелую степень панкреатической недостаточности

Исследование внешнесекреторной функции ПЖ

Беззондовые тесты.

При применении беззондовых методов определяют активность ферментов в кале.

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

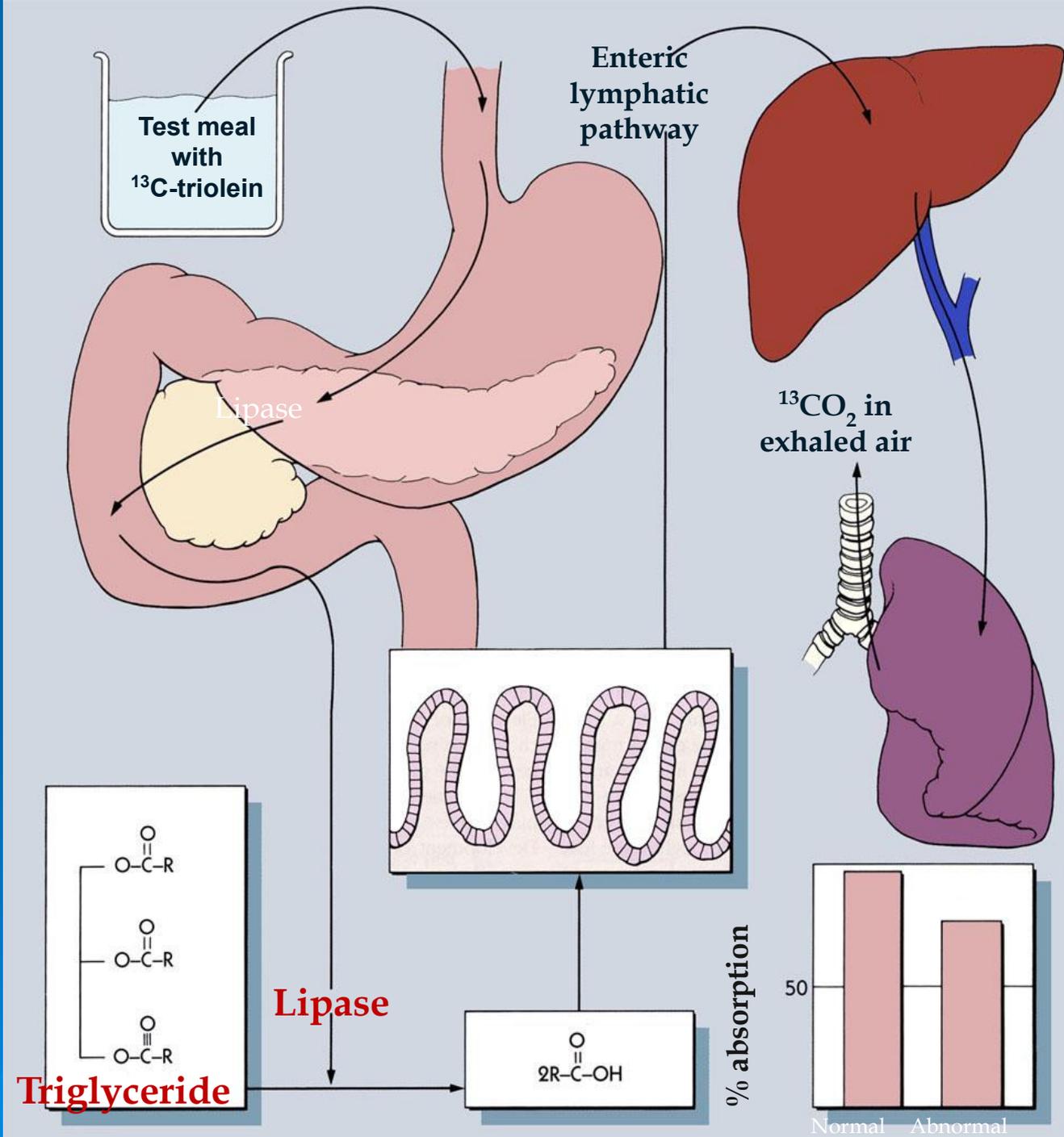
Непрямые — определение содержания продуктов гидролиза субстратов:

в кале (копроскопия, суточное выделение жира);

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

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

Дыхательный тест



Таким образом...

если нужно выявить “уклонение”
ферментов в кровь —
определяйте активность ферментов
в крови, а не в дуоденальном
содержимом;

если нужно выявить внешнесекреторную
недостаточность ПЖ — определяйте
активность ферментов в дуоденальном
содержимом

Диагностика хронического панкреатита

Лабораторные тесты, применяющиеся для диагностики заболеваний ПЖ:

5. Исследование специфических белков — “онкомаркеров”.

Чувствительность определения СА 19–9 (карбоантигена 19–9) при раке ПЖ составляет 86%, специфичность — 87%. Его средний уровень в крови при раке ПЖ — 228 U/ml. У 13% больных ХП также возможно увеличение показателя, но не более 120 U/ml (норма — до 37 U/ml).

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

6. Гистологическое, цитологическое, генетическое исследования.

Диагностика хронического панкреатита

7. Копроцитограмма:

- полифекалия (свыше 400г в сутки),
- мазеподобная консистенция,
- непереваренная клетчатка,
- креаторея,
- стеаторея,
- амилорея

Диагностика хронического панкреатита

Исследование инкреторной функции поджелудочной железы —

тест на толерантность к глюкозе:
толерантность снижена при длительном
течении заболевания, особенно при
склерозирующем варианте хронического
панкреатита.

8. Ультразвуковые признаки ХП

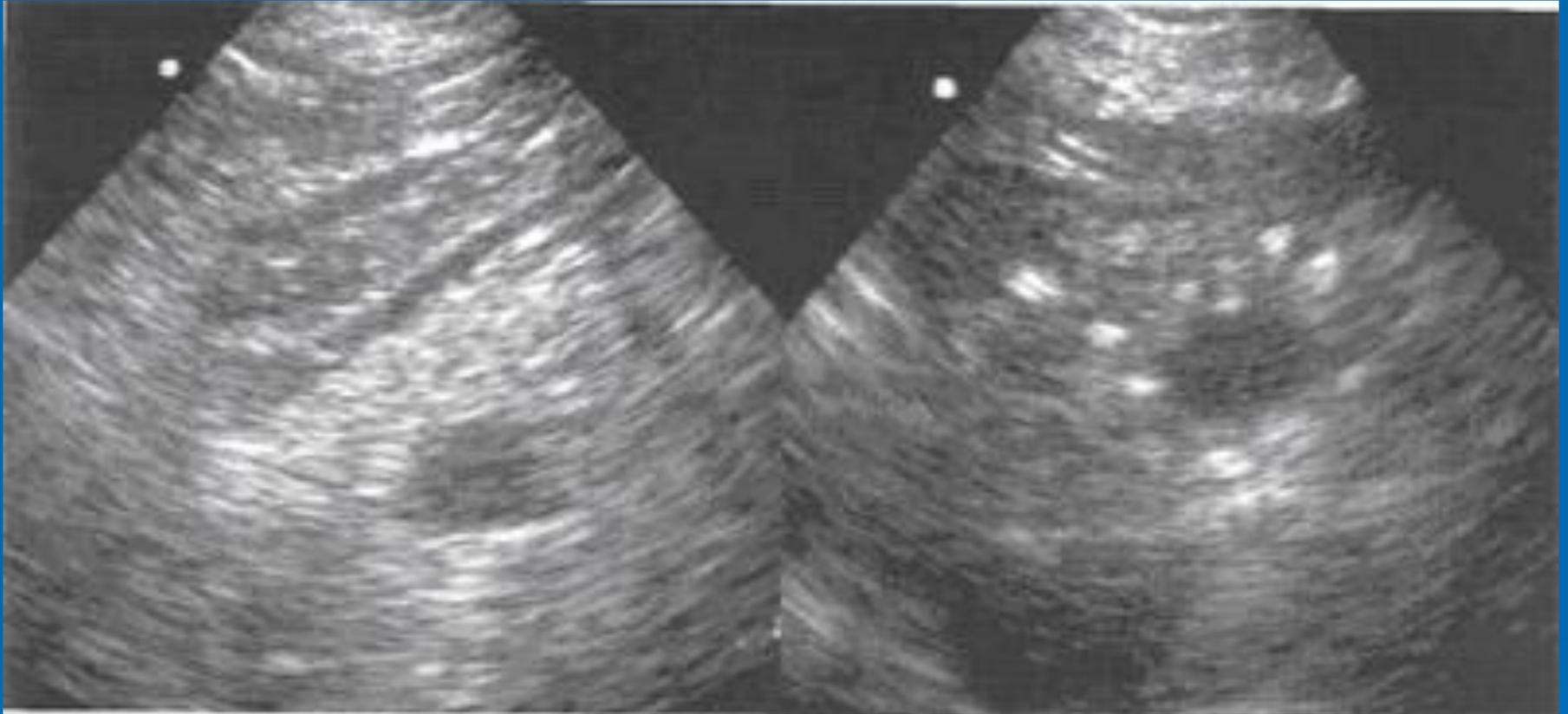
- диффузное или неравномерное повышение эхогенности паренхимы с чередованием плотных и кистозных участков
- деформация органа (изменение внешнего контура)
- изменение размера органа. Иногда лишь частичное увеличение (переднезадние размеры: головка - более 3 см, тело - 2,5 см, хвост более 3 см)
- кальцификация тканей железы



Ультразвуковые признаки ХП

- конкременты в панкреатическом протоке
- кисты
- расширение панкреатического протока (более 2,5 мм)
- снижение подвижности ПЖ при движениях диафрагмы
- расширение общего желчного протока в сочетании с увеличением головки ПЖ

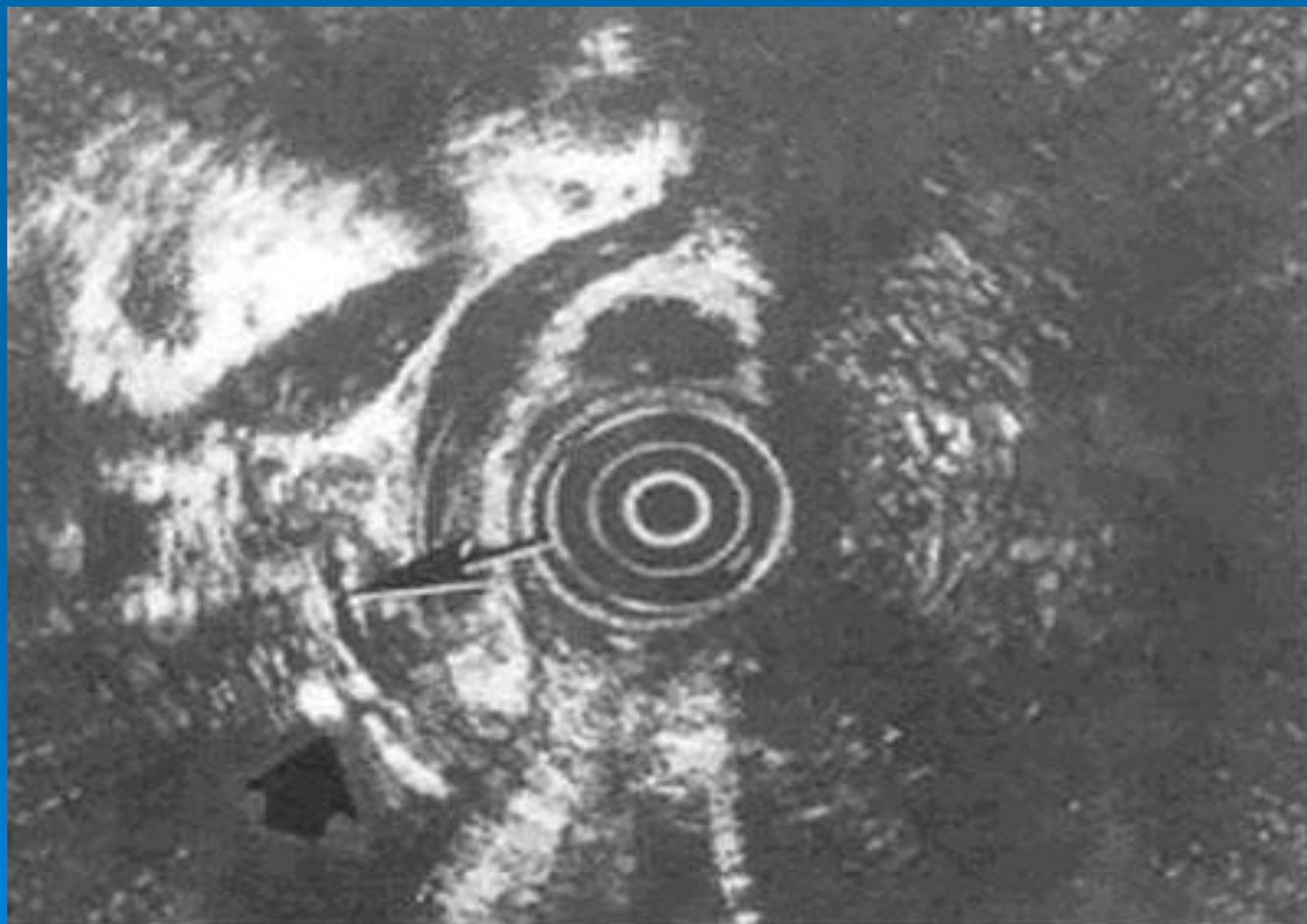
Ультрасонограмма поджелудочной железы при хроническом панкреатите



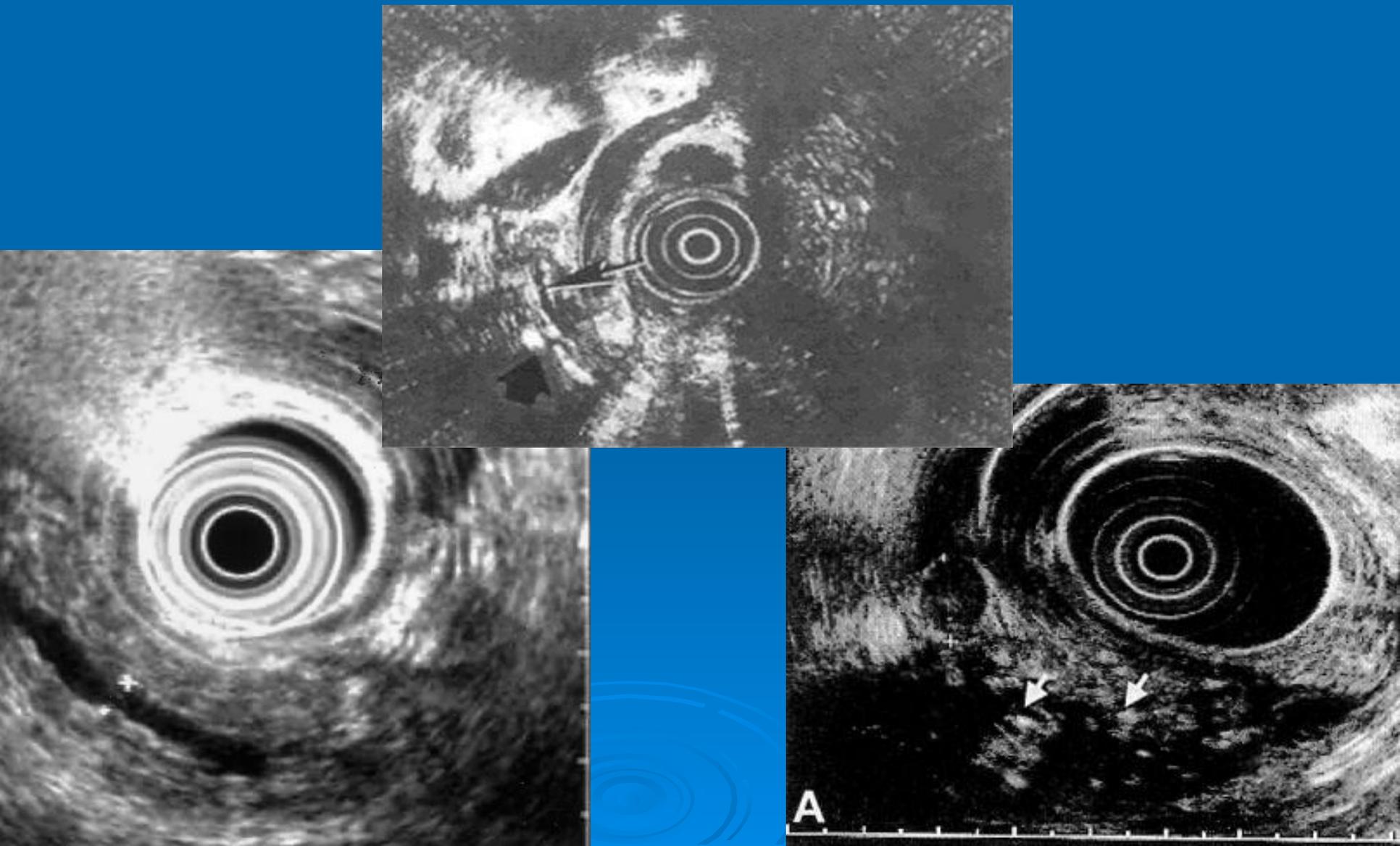
*Визуализируется значительное
повышение эхоплотности ПЖ*

*Кальцифицирующий панкреатит.
Визуализируются очаги
обызвествления паренхимы ПЖ*

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.



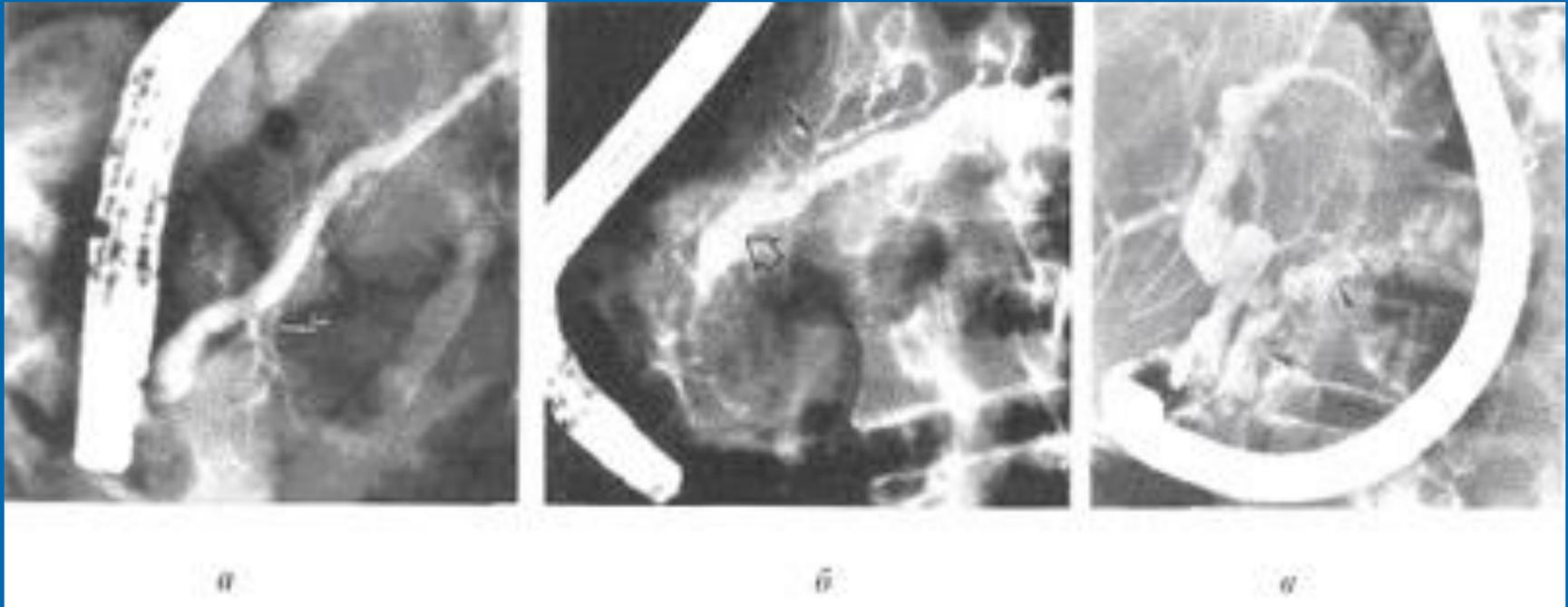
**Эндоскопическая ультрасонограмма поджелудочной железы при
хроническом калькулезном панкреатите.
Круглая целевая структура в центре - инструмент.**





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.



Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография при хроническом панкреатите. Демонстрируются протоковые изменения:

- а). Невыраженные изменения с минимальным расширением главного панкреатического протока (показано стрелкой);
- б). Умеренно выраженные изменения протоковой системы поджелудочной железы. Расширение главного панкреатического протока, дилатация мелких протоков - маленькой,
- в). Выраженные изменения протоковой системы. Определяется характерный симптом «цепи-озер» (показано стрелкой).

Камни в поджелудочной железе



Обзорная рентгенограмма. Определяются множественные кальцификаты поджелудочной железы



M.M. Forell, 1976

A. Forbes et al., 2005



Классификация хронического панкреатита (В.Т. Ивашкин, А.И. Хазанов и др. (1990г.)

□ По морфологическим признакам:

- интерстициальный (подострый),
- паренхиматозный (рецидивирующий),
- фиброзно-склеротический,
- кистозный,
- гиперпластический (псевдотуморозный).

□ По этиологии:

- билиарнозависимый,
- алкогольный,
- дисметаболический,
- инфекционный,
- лекарственный,
- идиопатический.

Классификация хронического панкреатита (В.Т. Ивашкин, А.И. Хазанов и др. (1990г.)

□ По клиническим проявлениям выделяют следующие варианты:

- болевой,
- гипосекреторный,
- астено-невротический (ипохондрический),
- латентный,
- сочетанный.

□ По характеру клинического течения:

- редко рецидивирующий вариант,
- часто рецидивирующий вариант,
- с постоянно присутствующей симптоматикой хронического панкреатита.

Классификация хронического панкреатита

(А.А. Гребенев , 1982)

I. По этиологическому признаку

1. Первичный
2. Вторичный

II. По морфологическому признаку

1. Отечная форма
2. Склеротически-атрофическая форма
3. Фиброзная форма (диффузная или диффузно-узловая)
4. Псевдокистозная форма

Классификация хронического панкреатита

(А.А. Гребенев , 1982)

III. По особенностям клиники

1. Полисимптомная (в том числе хронический рецидивирующий панкреатит)
2. Болевая форма
3. Псевдоопухолевая форма
4. Диспептическая форма
5. Латентно (длительно бессимптомно протекающая форма)

В каждом случае указывается фаза заболевания:



Обострение; - Затухающее обострение;
- Ремиссия

Классификация хронического панкреатита

(А.А. Гребенев , 1982)

IV. По течению заболевания

1. Легкой степени тяжести (I стадия)
2. Среднетяжелого течения (II стадия)
3. Тяжелой степени (III стадия)

Примеры формулировки диагноза

- Хронический панкреатит, рецидивирующая форма, средней тяжести, фаза обострения, осложненный кистами поджелудочной железы.
- Хронический панкреатит, болевая форма, средней тяжести, фаза затухающего обострения; инсулинозависимый сахарный диабет средней тяжести.

Лечение гиперферментемических панкреатитов:

1. Базисная терапия
2. Снятие острого болевого синдрома
3. Обеспечение функционального покоя поджелудочной железы
4. Подавление функции ацинарных клеток непосредственным воздействием на них
5. Антиферментные препараты (ингибиторы протеаз)

Базисная терапия

1. этиотропные мероприятия
2. обеспечение оттока панкреатического секрета
3. антибактериальные средства
4. цитопротекторы (мембраностабилизаторы)

Этиотропная терапия

- холецистэктомия,
- оперативное устранение холедохоли-
тиаза, папиллостеноза,
- дренирование кист, сдавливающих
протоки и др.

Обеспечение оттока секрета поджелудочной железы

□ **Эндоскопическая терапия**

(при стенозирующем папиллите,
кальцинатах в вирсунговом протоке и т.д.)

□ **Медикаментозное лечение**

(при дуоденостазе – лечение основного
заболевания и прокинетики,
при спазме сфинктера Одди – спазмолитики,
при недостаточности сфинктера Одди -
прокинетики)

Медикаментозное лечение

(при дуоденостазе – лечение основного заболевания и прокинетики)

Прокинетики

- эглониал по 1 таб. 3 раза в день.
- домперидон (мотилиум) по 1 таб. 3 раза в день плюс 1 таб. на ночь
- метоклопрамид (церукал) по 1 таб. 2-3 раза в день

при спазме сфинктера Одди –
спазмолитики или релаксанты
гладкой мускулатуры



Релаксанты гладкой мускулатуры:

□ *Антихолинэргические средства*

- платифиллин 1 мл 1% 2-3 раза в сутки,
- метацин 2 мл 1% раствора 2-3 раза в сутки
- бускопан (гиосцин бутилбромид) 1-2 таб.(10 мг) 3-5 раз в сутки

□ *Неселективные миотропные спазмолитики*

- но-шпа 2-4 мл 2% раствора 2-3 раза в день в/м или по 1-2 таб. 2-3 раза в день
- папаверин по 1-2 мл 1-2% раствора в/м или по 1-2 таб. 2-3 раза в день

СПАЗМОЛИТИКИ

Точки приложения
спазмолитиков

Бускопан®
блокирует
М-холинорецепторы

Вывод: **Бускопан®** блокирует
сигнал о спазме на самой
ранней стадии, купируя спазм
и боль быстрее других
спазмолитиков

МОЗГ

М-холинорецепторы
гладкой мускулатуры

Открытие Na^+ каналов
(Na^+ поступает в клетку)

Открытие Ca^{2+} каналов
(Ca^{2+} поступает в клетку)

СПАЗМ

АТФ

Дротаверин

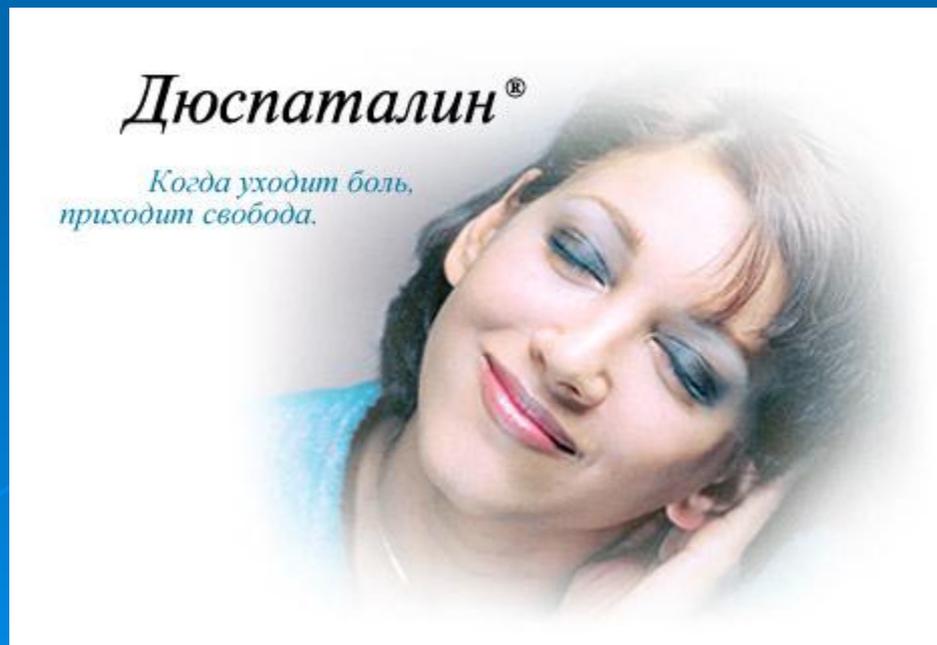
Мебеверин блокирует
 Na^+ каналы

Пинаверия бромид
блокирует
 Ca^{2+} каналы

Релаксанты гладкой мускулатуры:

□ *Селективные миотропные спазмолитики*

- дюспаталин (мебеверин) по 1 капс. (200 мг) 2 раза в сутки
- дицетел (пинаверия бромид) 2 табл. (50 мг) 3 раза в сутки



Механизм действия дюспаталина

Препарат обладает двойным механизмом действия – блокирует натриевые каналы клеточной мембраны и поступление натрия и кальция в клетку, а также блокирует депо кальция, ограничивая выход калия из клетки, что препятствует развитию гипотонии.

Препарат является нормализатором моторики ЖКТ, сочетая в себе спазмолитический и прокинетический эффекты.



Дюспаталин возможно использовать у самого широкого круга пациентов, в том числе и при лечении больных, имеющих сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой системы, глаукому, аденому предстательной железы.

Антибактериальные средства

- Ампициллин – 0.5 г в/м 4- раз в день
- Клафоран – по 1 г в/м 2 раза в день
- Кефзол – по 1 г в/м каждые 8 часов
- Цефтриаксон по 1 г 2 раза в день в/в, в/м
- Левофлоксацин по 0,5 г 1 раз в день в/в
- Цефоперазон 1-2 г 2-3 раза в день /в, в/м
- Цефазолин по 1 г 2-3 раза в день в/в, в/м
- Цефамандол по 1 г 4 раза в день в/в, в/м

Мембраностабилизаторы (цитопротекторы)

- Эссенциале Н -
в/в 500-750 мг (2-3 амп.) в сутки 10 дней,
а затем по 2 капс. 3 раза в день (1800 мг в сутки)
- мексидол 2,0 в/м 2 раза в сутки

Снятие болевого синдрома:

□ *Антихолинэргические средства*

- платифиллин 1 мл 1% 2-3 раза в сутки,
- метацин 2 мл 1% раствора 2-3 раза в сутки
- бускопан (гиосцин бутилбромид) 1-2 таб.(10 мг) 3-5 раз в сутки

□ *Неселективные миотропные спазмолитики*

- но-шпа 2-4 мл 2% раствора 2-3 раза в день в/м или
по 1-2 таб. 2-3 раза в день
- папаверин по 1-2 мл 1-2% раствора в/м или
по 1-2 таб. 2-3 раза в день

□ *Селективные миотропные спазмолитики*

- дюспаталин (мебеверин) по 1 капс. (200 мг) 2 раза в сутки
- дицетел (пинаверия бромид) 2 табл. (50 мг) 3 раза в сутки

миотропный спазмолитик

**(папаверина гидрохлорид или дротаверин
2% р-р 2,0 в/м 3-4 р/д) +**

**М-холинолитик (атропина сульфат 0,1% р-
р 0,5-1,0 мл п/к 1-2 р/д) +**

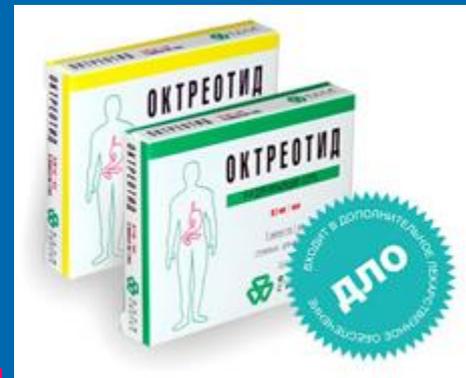
**анальгетик (баралгин 5,0 по мере
необходимости);**

- нейролептики (дроперидол 2,5–5,0 мг + фентанил 0,05–0,1 мг внутривенно)
- или внутривенно капельно лидокаин 400 мг/сут (4 мл 10% раствора в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия)

Обеспечение функционального покоя поджелудочной железы

1. Диета.
2. Регуляторные пептиды –

соматостатин (сандостатин, октреотид)



Октреотид 100 мкг 3 раза подкожно в сутки - 5 дней

даларгин подкожно 2 мг 2 раза в сутки или внутривенно
на 100 мл физиологического раствора от 5 до 10 дней

4. Блокаторы H₂ – гистаминовых рецепторов
фамотидин (квамател)

5. М-холинолитики

(атропин, платифиллин, бускопан,
гастроцепин)

Обеспечение функционального покоя поджелудочной железы

6. Блокаторы протонной помпы

омепрозол, лансопрозол, рабепрозол,
пантопрозол, эзомепрозол

7. Антациды

маалокс, релцер, гастал

8. Ферментные препараты

Обеспечение функционального покоя поджелудочной железы

8. Ферментные препараты

Увеличение концентрации внутридуоденального трипсина за счет принятого фермента

внутри



Торможение секреции рилизинг-пептида секретина и холецистокинина



Снижение продукции секретина и холецистокинина



Ингибирование панкреатической секреции



Снижение внутрипротокового и тканевого панкреатического давления

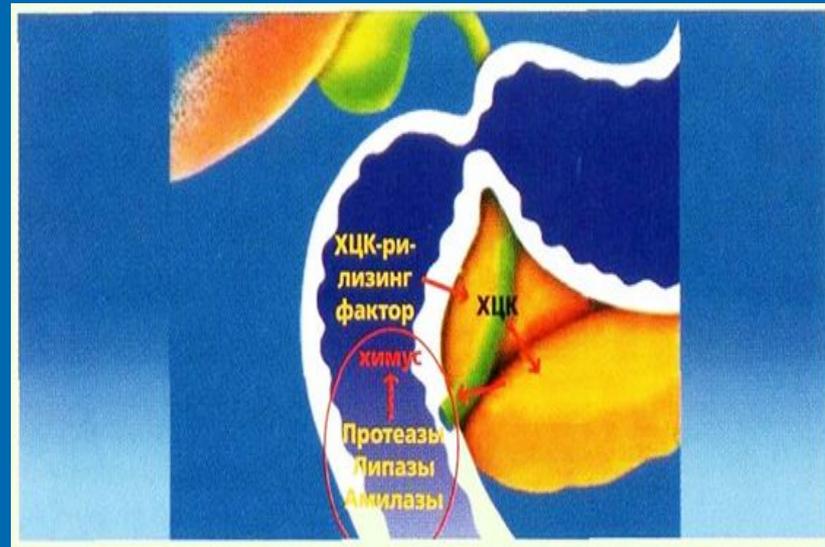


Уменьшение интенсивности болей



Обратимо уменьшает секреторную функцию поджелудочной железы, обеспечивает функциональный покой – и приводит к купированию боли.

- **Панзинорм® форте 20000**
- Единичная доза - активное вещество содержится в одной таблетке, покрытой кишечнорастворимой оболочкой
- Полная защита ферментов от инактивации кислотой желудочного сока - **высокая активность пищеварительных ферментов**
- **Быстрое высвобождение в месте действия (в верхних отделах тонкой кишки)**
- Оптимальная комбинация ферментов
- Обеспечивает облегчение боли при хроническом панкреатите



При этом важно наличие высоких концентраций протеаз именно в проксимальном отделе ДПК, т.к. именно там происходит инактивация ХЦК-рилизинг-пептида.

Обеспечение функционального покоя поджелудочной железы

9. Ингибиторы протеолитических ферментов
контрикал, гордокс, апротинин,
аминокапроновая кислота

Антиферментные препараты (ингибиторы протеаз)

- **Естественные** – контрикал, гордокс, трасилол, габексат (0,1 г растворяют в 500 мл 5% глюкозы и вводят в/в кап. 7-10 дней)
- **Искусственные** - ϵ -аминокапроновая кислота (5% раствор 150-200 мл в/в кап. 1-2 раза в день 10-12 дней, а затем внутрь 1 г 3 раза в сутки)

Подавление функции ацинарных клеток непосредственным воздействием на них:

□ Антиметаболиты

(5-фторурацил – 5-10 мг/кг массы тела;

Фторафур – 2 мг/кг массы тела в/в кап. - 5-10 дней)

□ Панкреатическая рибонуклеаза

1-3 мг/кг массы тела в/в

□ Антагонисты кальция

финоптин - (0,25% раствор) 2 мл 2 раза в день в/в - 5-7 дней

□ Регионарная искусственная гипотермия области поджелудочной железы

**Ингибиторы
ферментов**

**Функциональный покой
поджелудочной железы**

Базисная терапия

Лечение гипоферментных панкреатитов

1. Заместительная терапия ферментными препаратами.
2. Стимуляция поджелудочной секреции (лимонтар, желчегонные препараты).
3. Восстановление эубиоза кишечника.
4. Коррекция синдрома мальдигестии и мальабсорбции.

Состав ферментных препаратов

В зависимости от состава

ферментные препараты делятся

1. Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидинпепсин).
2. Панкреатические энзимы, представленные амилазой, липазой и трипсином (панзинорм форте, панкреатин, панцитрат, мезим-форте, креон)
3. Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в комбинации с компонентами желчи, гемицеллюлозой и прочими дополнительными компонентами (дигестал, фестал, энзистал).

Состав ферментных препаратов

4. Растительные энзимы, представленные папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и другими ферментами (пепфиз, ораза).
5. Комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим).
6. Дисахаридазы (тилактаза).

Побочные эффекты ферментной терапии

- Болезненные ощущения в ротовой полости.
- Раздражение кожи в перианальной области.
- Дискомфорт в животе.
- Гиперурикемия.
- Аллергические реакции на свиной белок (в том числе у родственников больных с экзокринной панкреатической недостаточностью и медицинского персонала).
- Нарушение всасывания фолиевой кислоты (образование комплексов).
- Фиброз терминальной части подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки.

Таблица 4. Препараты «традиционных» ферментов и активность их компонентов в европейских единицах

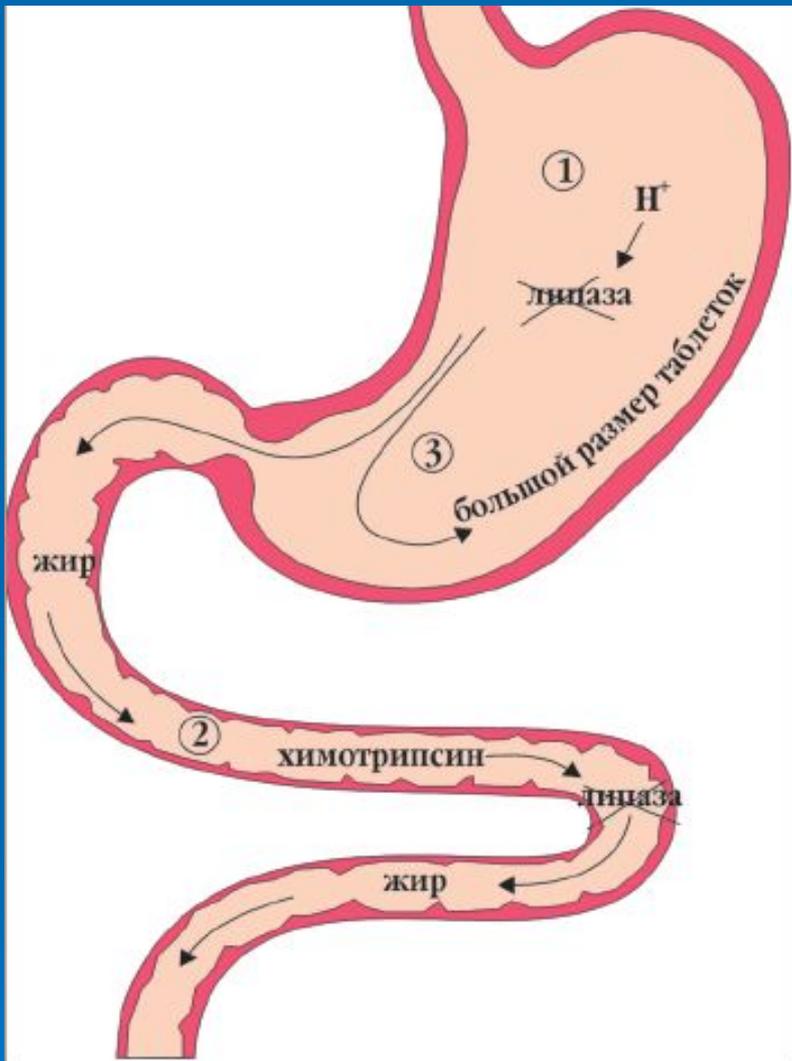
Название	Мезим-форте	Панкурмен	Панзинорм-форте	Фестал	Трифермент	Солизим	Ораза
Липаза	3 500 ЕД	875 ЕД	6 000 ЕД	10 ЕД	6 ЕД	20 000 ЕД	комплекс амило- и липо- литических ферментов
Протеазы	250 ЕД	63 ЕД	450 ЕД + 1 500 химотрипсин	17 ЕД	18 ЕД	–	
Амилаза	4 200 ЕД	1 050 ЕД	7 500 ЕД	10 ЕД	10 ЕД	–	
Прочее	–	–	холевая кислота	компоненты желчи	–	–	

Таблица 5. Препараты микрокапсулированных ферментов и активность их компонентов

Название	Креон 10 000	Креон 25 000	Панцитрат 10 000
Липаза	10000 ЕД	25000 ЕД	10000 ЕД
Протеазы	600 ЕД	1000 ЕД	500 Е
Амилаза	8000 ЕД	18000 ЕД	9000 ЕД

Способы сохранения активности ферментов, входящих в препарат

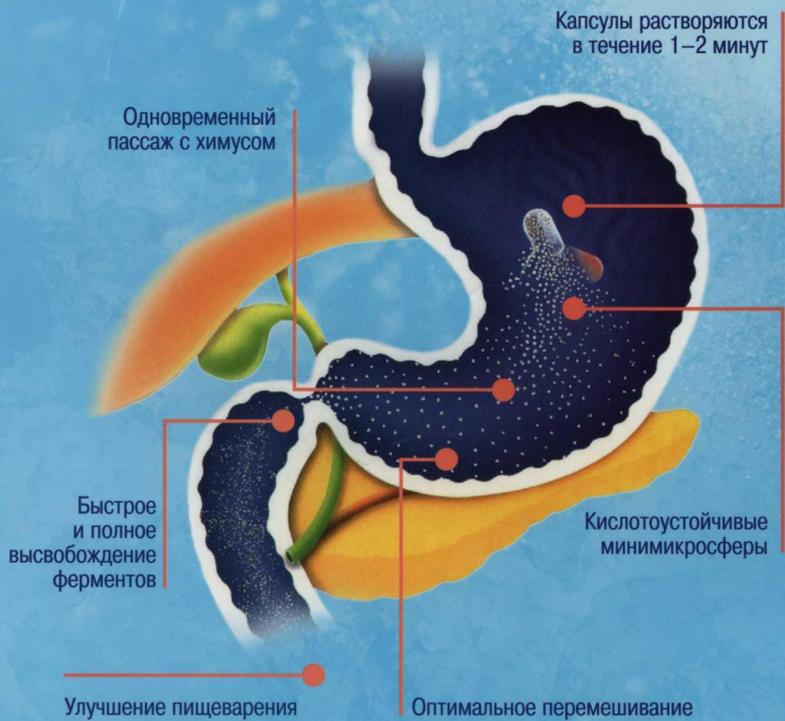
- кислотоустойчивая оболочка;
- параллельное назначение антисекреторных средств (H_2 -блокаторы, ингибиторы протонной помпы, алюминийсодержащие антациды);
- ферменты растительного и фунгального происхождения;
- увеличение соотношения липаза/протеаза.



Факторы, уменьшающие активность липазы ферментного препарата (по P. Layer, G. Groger, 1993 [16]):

- 1) инактивация липазы соляной кислотой;
- 2) инактивация липазы протеазами;
- 3) асинхронизм эвакуации из желудка ФП и химуса

КРЕОН® МИНИМИКРОСФЕРЫ— НОВАЯ ТЕХНОЛОГИЯ ЭФФЕКТИВНОЙ ТЕРАПИИ



Кислотоустойчивая и растворимая
в кишечнике оболочка



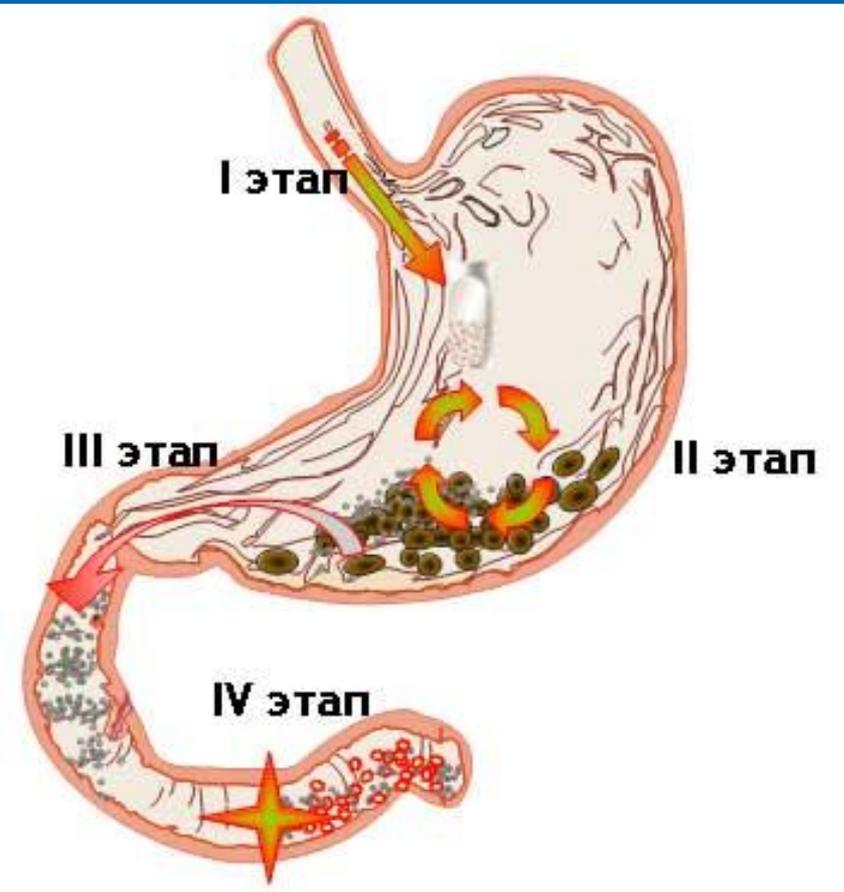
Для получения полной информации о препарате ознакомьтесь с инструкцией по применению.



Панзинорм® 10000

- Многоединичная доза - активное вещество распределено во множестве пеллет
- Полная защита ферментов от инактивации кислотой желудочного сока - высокая активность пищеварительных ферментов
- Быстрое высвобождение в месте действия (в тонкой кишке) - быстрое начало действия
- Соответствующий размер пеллет для беспрепятственной эвакуации ферментов из желудка после еды - более короткое время достижения места действия
- Простой прием в случаях когда затруднено проглатывание целых капсул - подходит для детей и пожилых

Панзинорм® 10000

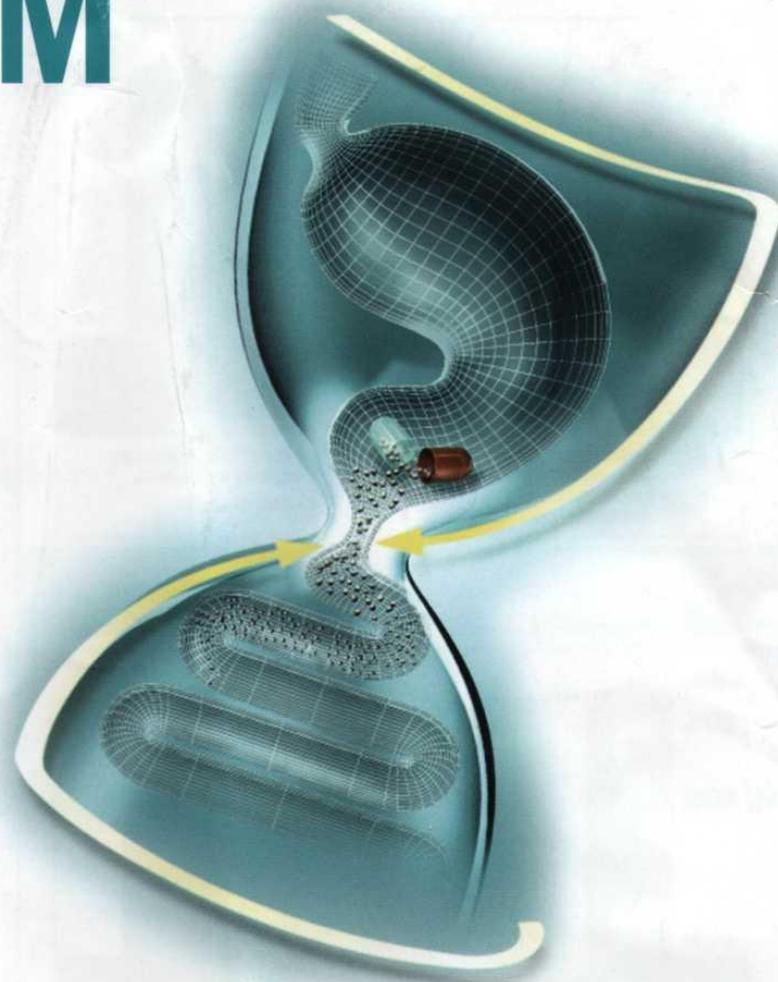


- **I. Поступление в желудок**
- **II. Растворение капсулы и перемешивание с пищей**
- **III. Поступление гранул в двенадцатиперстную кишку**
- **IV. Активация ферментов в тонкой кишке**

МИКРАЗИМ®

**В НУЖНОЕ ВРЕМЯ,
В НУЖНОМ МЕСТЕ**

- Максимально эффективен и физиологичен
- Легко дозируется
- Производится из высокотехнологичной немецкой субстанции
- Доступен по цене



**микрогранулированный
панкреатин в капсулах**



Вобэнзим

(содержит панкреатина 100 мг и растительные протеазы).

Занимает особое место в ряду ферментных препаратов, так как наряду с выраженными ферментативными свойствами обладает противовоспалительным, противоотечным, фибринолитическим и вторично-анальгезирующим действием. Используется при панкреатите, язвенном колите, болезни Крона, травмах, аутоиммунных онкологических, урологических, гинекологических заболеваниях. Дозу устанавливают индивидуально – от 5 до 10 драже 3 раза в сутки.



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.

Классификация ферментных препаратов по наличию в их составе дополнительных компонентов

Название препарата	Наличие других компонентов (кроме панкреатина)
Панкреатин, Мезим форте, Мезим форте 10000, Ликреаза, Панзинорм форте-Н, Пензитал, Панцитрат 10 000, Панцитрат 25 000	Нет
Фестал, Дигестал, Дигестал форте, Ферестал, Энзистал, Нормоэнзим форте	Желчь – 25 мг, гемицеллюлоза – 50 мг
Панкреофлат	диметикон – 80 мг
Пепфиз	симетикон - 25 мг
Юниэнзим с МПС	симетикон – 50 мг, активированный уголь – 75 мг, никотинамид – 25 мг

Роль желчи и ее компонентов

1

Эмульгирует нейтральные жиры, которые расщепляются только в мелкодисперсном состоянии

2

Создает условия для действия панкреатической липазы

3

Повышает тепловую устойчивость липазы

4

Стимулирует секрецию и перистальтику кишечника

5

Улучшает процессы обновления эпителиоцитов тонкой кишки

6

Обладает бактерицидным и бактериостатическим действием, стабилизирует состав микрофлоры кишечника

7

Обладает собственной ферментативной активностью за счет наличия в ее составе амилазы, протеазы, фосфатазы

8

Обеспечивает всасывание жирорастворимых витаминов, аминокислот, солей кальция

Механизмы действия желчсодержащих ферментов



Классификация ферментных препаратов по наличию в их составе дополнительных компонентов

Название препарата	Наличие других компонентов (кроме панкреатина)
Панкреатин, Мезим форте, Мезим форте 10000, Ликреаза, Панзинорм форте-Н, Пензитал, Панцитрат 10 000, Панцитрат 25 000	Нет
Фестал, Дигестал, Дигестал форте, Ферестал, Энзистал, Нормоэнзим форте	Желчь – 25 мг, гемицеллюлоза – 50 мг
Панкреофлат	диметикон – 80 мг
Пепфиз	симетикон - 25 мг
Юниэнзим с МПС	симетикон – 50 мг, активированный уголь – 75 мг, никотинамид – 25 мг

Подозрение на экзокринную недостаточность поджелудочной железы



Копрограмма как скрининговый метод

Определение эластазы-1 и липидограмма кала как диагностические методы



Решение вопроса о необходимости заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов



Назначение высокоактивных препаратов панкреатических ферментов (креон и аналогичные)



Контрольная липидограмма кала

Определение адекватности дозы препарата



Длительная заместительная терапия



Контрольное определение эластазы-1 в кале

Липидограмма кала



Решение вопроса о продолжении терапии



...

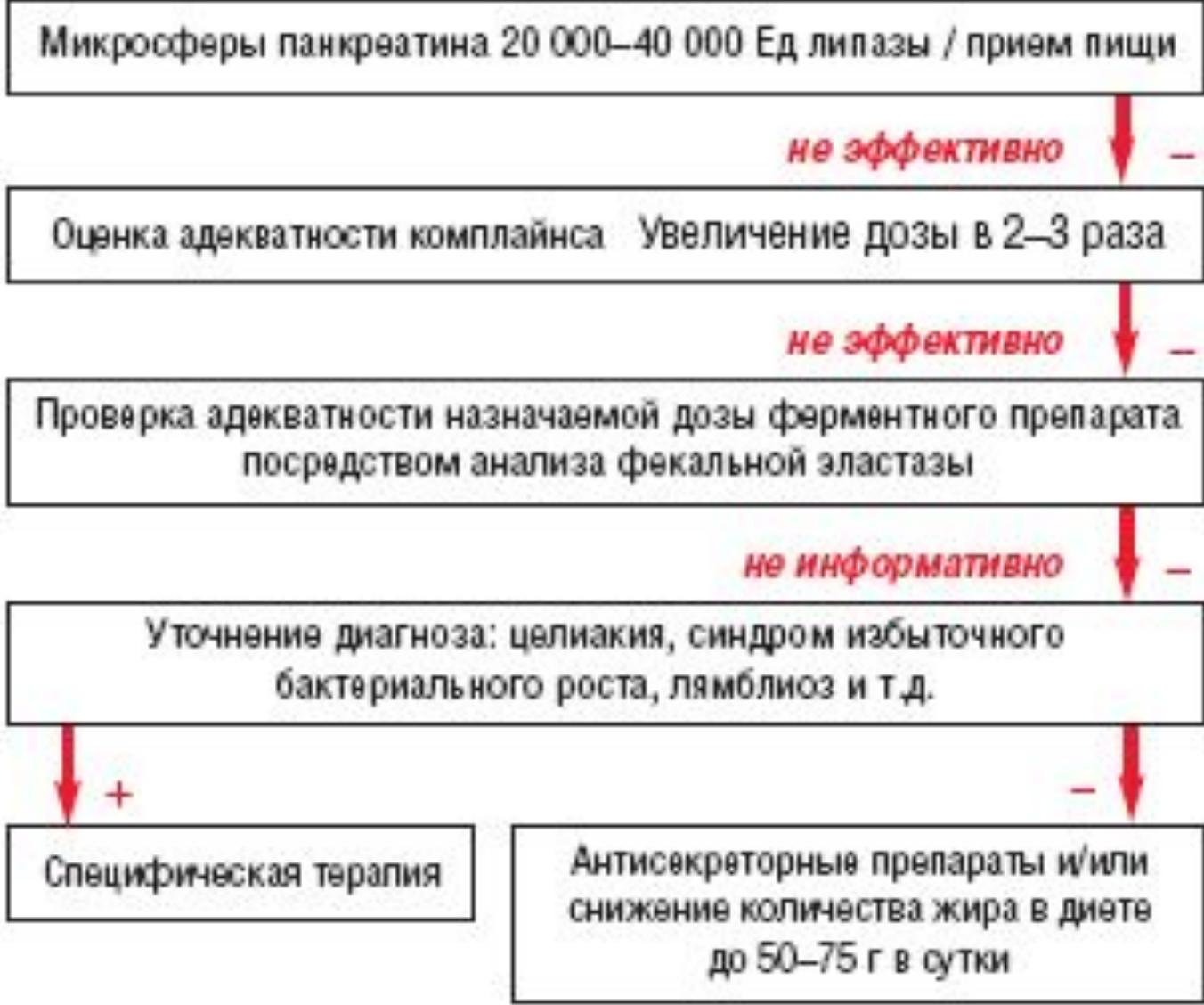


Рис. 2. Алгоритм назначения полиферментных препаратов больным хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью

Рекомендации по подбору дозы полиферментного препарата у больных ХП в соответствии с данными фекальной эластазы

Состояние экзокринной функции ПЖ	Данные эластазы кала (мкг/г)	Рекомендуемая доза препарата ЕД FIP липазы в сутки
Нормальная экзокринная функция ПЖ	<i>Более 200</i>	50 000 (1 капсула креона 10 000 - 5 раз в день)
Умеренно выраженная экзокринная недостаточность	100-199	100 000 (2 капсулы креона 10 000 - 5 раз в день)
Выраженная экзокринная недостаточность	Менее 100	150 000 (1 капсула креона 25 000 - 6 раз в день)

Примечание: * только для микрокапсулированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке (креон).



**Благодарю
за
внимание!**

Хронический панкреатит

прогрессирующее заболевание поджелудочной железы различной этиологии, характеризующееся

- наличием признаков острого воспалительного процесса во время обострения,
 - развитием очаговых или диффузных деструктивных изменений ее экзокринной ткани,
 - замещением её соединительной (фиброзной) тканью;
 - изменениями в протоковой системе с образованием кист и конкрементов,
- с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций

Северо-Осетинская государственная медицинская академия

Кафедра терапии ФПДО

Причины первичной экзокринной недостаточности ПЖ

- Хронический панкреатит
- Муковисцидоз
- Липоматоз ПЖ
- Резекция ПЖ
- Изолированная недостаточность липазы
- Синдром Швахмана
- Синдром Йохансона–Близзарда
- Агенезия, гипоплазия ПЖ
- Рак ПЖ:
 - замещение паренхимы ПЖ опухолевыми клетками без нарушения оттока
 - локальное поражение ПЖ с развитием блока главного панкреатического протока (прорастание, сдавление)

Причины вторичной экзокринной недостаточности

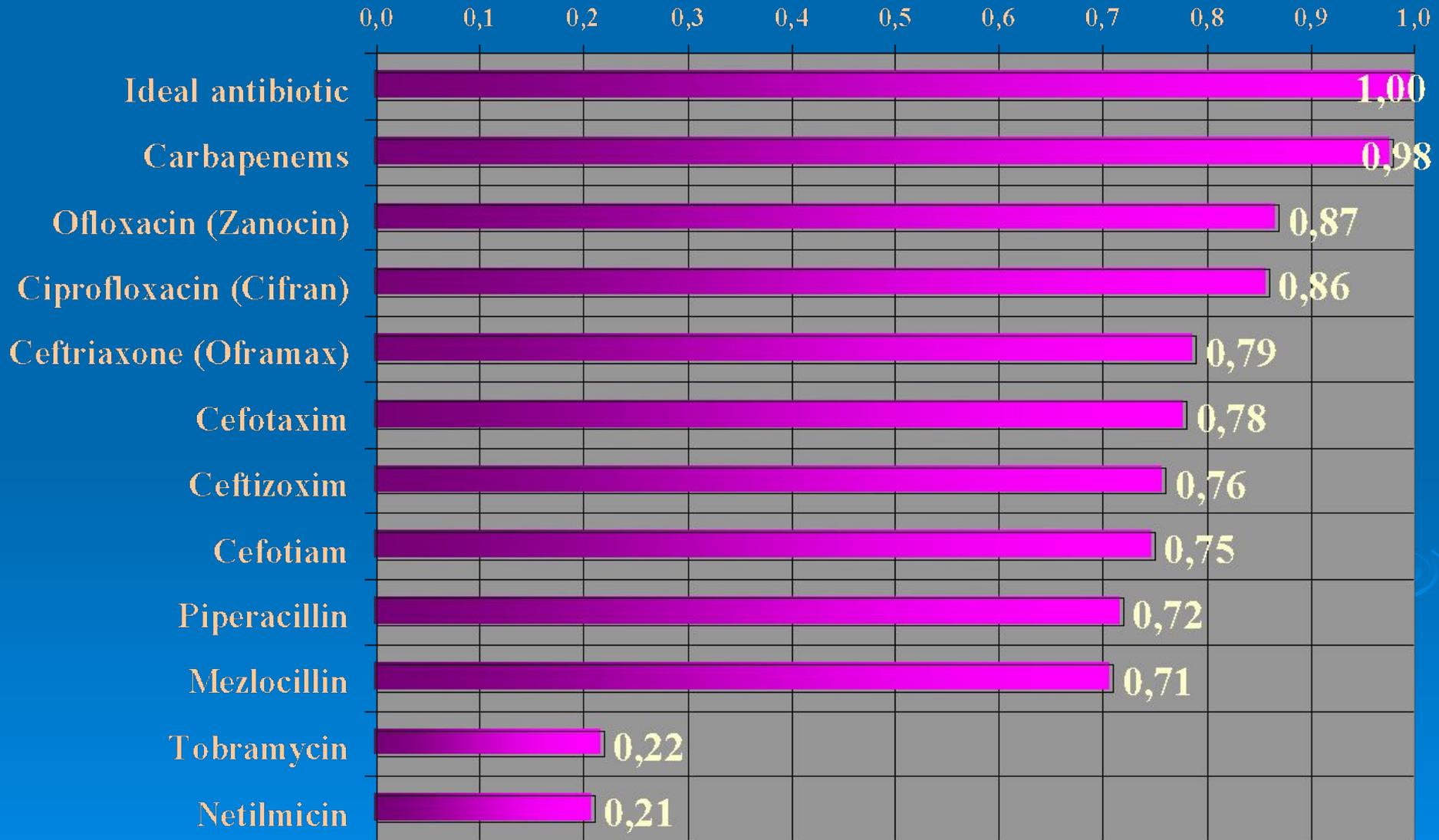
- Заболевания слизистой оболочки тонкой кишки (уменьшение секретиновой и холецистокининовой стимуляции на ПЖ)
- Гастронома (инактивация ферментов ПЖ)
- Анастомоз по Бильрот II (нарушение перемешивания пищи с ферментами ПЖ)
- Врожденная недостаточность энтерокиназы
- Недостаточное поступление белков с пищей
- Желчно–каменная болезнь, цирроз печени (дефицит желчных кислот, несинхронное поступление желчи и панкреатического сока в ДПК)

Таблица 1. Механизмы развития боли при хроническом панкреатите [1]

Основные механизмы боли	Характер боли	Связь с едой	Дополнительные механизмы боли	Внепанкреатические причины боли
Протоковая и тканевая гипертензия	Ноющая, острая, приступообразная	20–40 минут после еды	Окислительный стресс	Билиарная патология
Воспаление и деструкция	Интенсивная, приступообразная	Часто после грубых погрешностей	Влияние кининов	Спазм сфинктера Одди
Периневральное воспаление и периневральный фиброз	Ноющая, постоянная	С едой не связана	–	Папиллит, дуоденальная гипертензия, компрессия соседних органов

Эффективность антибактериальной терапии

(P. Pederzoli et al., 1993; R. Isemann et al., 1996; G. Toouli et al., 2002)



широкого спектра действия (пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат), 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

- Antagonists of cholecystokinin receptors
(Loxiglumid, Devazepide and others)

