##### Военно-медицинская академия

##### Кафедра Патологической физиологии

##### Реферат

##### на тему: «Патофизиология воспалительных процессов в поджелудочной железе»

##### Выполнил: курсант 3 курса IV факультета Рыбаков А.С.

##### Преподавтель: профессор Леоньтев О.В.

##### Санкт-Петербург

##### г.

**Содержание**

Введение

### 1. Иннервация, кровоснабжение и лимфоотток

### . Физиология

2.1 Эндокринная функция

### 2.2 Экзокринная функция

2.3 Регуляция секреции

### 3. Клинические корреляции

### .1 Острый панкреатит

### .1.1 Клиническая картина

### .1.2 Этиология и патофизиология

### .2 Хронический панкреатит

### .2.1 Клиника

### .2.2 Этиология и патофизиология

Список использованной литературы

**Введение**

Острый панкреатит является одной из сложных проблем в неотложной хирургии органов брюшной полости. Последние годы характеризуются неуклонным ростом заболеваемости острым панкреатитом, составляя около 8% контингента хирургических стационаров, а по частоте занимает третье место после острого аппендицита и острого холецистита.

До настоящего времени остается целый ряд нерешенных вопросов, включающих патогенез заболевания, закономерности развития процесса, отсутствие единой классификации для клиницистов и морфологов. Имеются определенные трудности диагностики, консервативной и оперативной тактики при острых панкреатитах (ОП).

По данным разных авторов летальность при ОП колеблется в пределах от 2 до 8%. При отечных формах ОП исходы и прогноз часто благоприятны. Летальность при панкреонекрозах колеблется от 10 до 15%, в основном за счет гнойно-септических осложнений.

Целью данной работы является внести некоторую ясность в вопросы патофизиологического процесса развития ОП.

### 1. **Иннервация, кровоснабжение и лимфоотток**

Кровоснабжение поджелудочной железы осуществляется ветвями чревной, верхней брыжеечной и селезеночной артерий. Венозный отток происходит через панкреатодуоденальные вены, селезеночную вену, верхнюю брыжеечную вену и, в конечном итоге, через воротную вену печени. Лимфатические узлы расположены по ходу сосудов и в большинстве своем заканчиваются в панкреатоселезеночных лимфатических узлах. Часть лимфы также поступает в панкреатодуоденальные и периаортальные лимфатические узлы возле устья верхней брыжеечной артерии (рис.1,2). Иннервация осуществляется симпатической и парасимпатической нервными системами через чревное сплетение и, в меньшей степени, через печеночное.



Рис.1. Инсулоацинарная портальная система поджелудочной железы, соотношение экзокринной и эндокринной частей



Рис.2. Сосудистое и лимфатическое снабжение поджелудочной железы. Для лучшего обзора железы желудок "сдвинут" вперед и вверх



Рис.3. Вегетативная иннервация поджелудочной железы и верхнее брыжеечное сплетения

Эфферентные парасимпатические волокна блуждающего нерва проходят через эти сплетения без образования синапсов и заканчиваются парасимпатическими ганглиями внутри фиброзных перегородок, разделяющих дольки поджелудочной железы. Постганглионарные волокна снабжают ацинусы, протоки, островки Лангерганса. Эфферентные симпатические волокна берут свое начало в латеральном сером веществе торакального и люмбального отделов спинного мозга, затем образуют синапсы с нейронами ганглиев чревного и верхнего брыжеечного сплетений. Постганглионарные симпатические волокна иннервируют кровеносные сосуды. Афферентная часть иннервации до конца не изучена, но, возможно, эти волокна проходят вместе с блуждающим нервом через чревное сплетение и затем к симпатической цепочке через крупные спланхнические нервы. В целом же все нервы, идущие к поджелудочной железе и от нее, проходят через чревное сплетение.

### **. Физиология**

**2.1 Эндокринная функция**

Выделяют четыре типа эндокринных клеток. В-клетки (Р) наиболее многочисленны в островках Лангерганса, они секретируют инсулин и локализуются в центре островков. Другие эндокринные клетки расположены по периферии островков вокруг В-клеток: А-клетки (а), секретирующие глюкагон; D-клетки, секретирующие соматостатин; F-клетки (РР), продуцирующие панкреатический полипептид. Соотношение А-, D- и F-клеток, расположенных по периферии, неодинаково в каждом ацинусе. В передней части железы больше встречается F-клеток, тогда как в задней части железы содержится больше А-клеток. Физиологическое значение такой региональной вариации до конца не изучено, но наличие клеток разных типов необходимо для паракринной регуляции функции островков с помощью одного гормона, соматостатина, отвечающего за высвобождение других "гормонов островков" - инсулина и глюкагона.

### **2.2 Экзокринная функция**

Экзокринная секреция поджелудочной железы состоит в выделении пищеварительных ферментов и жидкости, богатой электролитами. Как уже упоминалось, ацинарные клетки отвечают за синтез и секрецию пищеварительных ферментов, а центроацинарные клетки и эпителиальные клетки протоков - за секрецию жидкости, которая транспортирует ферменты в двенадцатиперстную кишку, где они активируются. Каждый из этих процессов подробно обсуждается далее.

### **Секреция жидкости и электролитов**

Гастроинтестинальный гормон секретин стимулирует секрецию воды, бикарбонатов, натрия, калия и хлоридов эпителием протоков посредством активации аденилатциклазы. Последующее образование циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) стимулирует хлорные каналы на люминальной стороне эпителиальных клеток, после чего хлориды высвобождаются из цитоплазмы в просвет протоков. Механизм хлоридно-бикарбонатного обмена способствует обмену хлоридов на внутриклеточные бикарбонаты, и, таким образом, продуцируется богатая бикарбонатами жидкость, необходимая для транспорта пищеварительных ферментов. Холинергическая стимуляция может вызывать сходный эффект, независимо от действия секретина. Поэтому при холинергической стимуляции секрет железы богат бикарбонатами и беден хлоридами, а в состоянии покоя возникает противоположная ситуация. В покое жидкость протоков секретируется со скоростью около 0.2 мл/мин, тогда как в процессе стимуляции приближается к 4 мл/мин (рис.4). Всего поджелудочная железа секретирует в двенадцатиперстную кишку около 2.5 л жидкости каждые сутки.

### **Синтез и секреция ферментов**

Ферменты поджелудочной железы образуются и хранятся в ацинарных клетках. В базальной части клетки расположены ядро и шероховатый эндоплазматический ретикулум, в котором происходит синтез белка. Ферменты из шероховатого эндоплазматического ретикулума поступают в комплекс Гольджи, находящийся между ядром и апикальной частью клетки, где они упаковываются в зимогенные гранулы и хранятся (рис.5) до момента стимуляции клетки. После стимуляции, например пищей, отмечается уменьшение гранул в размерах и их числа в клетках. Соответственно, результатом этого является увеличение секреции ферментов поджелудочной железы. Каждая зимогенная гранула содержит в различном соотношении все ферменты поджелудочной железы. Ферменты в гранулах обычно находятся в "уплотненном" состоянии и растворяются после их экскреции из клетки в щелочной секрет поджелудочной железы. Однако растворение ферментов происходит в неактивной (проферментной) форме, а переход в активную форму осуществляется не ранее, чем они попадут в двенадцатиперстную кишку. В этом заключается механизм защиты поджелудочной железы от самопереваривания. Кроме того, зона плотного соединение межклеточных контактов апикальных частей клеток поджелудочной железы препятствует рефлюксу пищеварительных ферментов из просвета протоков в межклеточное пространство и служит еще одним механизмом защиты поджелудочной железы. При попадании в двенадцатиперстную кишку кислоточувствительные ферменты поджелудочной железы защищены от кислотного расщепления секретом железы, имеющим щелочную среду, в котором они были транспортированы. Эти предшественники ферментов активируются посредством ферментативного гидролиза, о котором будет рассказано ниже.



Рис.4. Отношение содержания электролитов в секрете поджелудочной железы к скорости секреции



Рис.5. Строение ацинуса поджелудочной железы. Показано расположение зимогенных гранул но отношению к просвету протока

Поджелудочная железа секретирует большое количество пищеварительных ферментов (табл.1). Большинство из них предназначены для переваривания белков, жиров, углеводов, потребляемых с пищей. Для того, чтобы ферменты начали функционировать, они должны быть активированы в двенадцатиперстной кишке. Профермент трипсиноген подвергается ферментативному гидролизу с N-терминального фрагмента благодаря активности пептидазы (энтерокиназы), располагающейся на щеточной кайме энтероцитов тонкой кишки. Щеточная каемка тонкой кишки состоит из ворсинок, микроворсинок и крипт. В дополнение к механизмам, обеспечивающим абсорбцию питательных веществ, клетки щеточного барьера кишки выделяют различные вещества, способствующие пищеварению до момента абсорбции. Энтерокиназа является одним из таких веществ. Активированный трипсин, в свою очередь, катализирует активацию других проферментов, секретируемых поджелудочной железой. Поджелудочная железа также секретирует ингибитор трипсина. Этот пептид инактивирует трипсин, соединяясь с ним около его каталитического центра, и также является механизмом защиты поджелудочной железы. Механизм обратной связи регуляции процессов пищеварения с участием двенадцатиперстной кишки будет рассмотрен ниже.

### **Амилаза**

Амилаза секретируется не только поджелудочной железой, но и слюнными железами. Несмотря на то, что две изоформы фермента имеют одинаковую энзиматическую активность, они могут быть разделены по своей электрофоретической подвижности. Амилаза участвует в расщеплении крахмала (углевод растительного происхождения) и гликогена (углевод животного происхождения). Амилаза слюнных желез начинает этот процесс и может фактически совершить переваривание значительной части крахмала до поступления его в тонкую кишку и контакта с панкреатической амилазой. Амилаза гидролизует а 1,4 гликозидные связи крахмала и гликогена, но не способна расщеплять al ,6 связи. Продуктами переваривания амилазой крахмала являются полисахариды - a-декстрины с a1,6 связями, al,6 связи гидролизуются другими кишечными ферментами после разрыва a1,4 связей. Таким образом, в процессе действия амилазы образуются вещества с a1,4 связями - мальтоза и мальтотриоза. Эти сахара разрушаются ферментами интестинальной щеточной каемки и обеспечивают вход глюкозы в эпителиальные клетки тонкой кишки.

Таблица 1. Пищеварительные ферменты поджелудочной железы

|  |  |
| --- | --- |
| Фермент | Мишень |
| Амилаза | а1,4 гликозидные связи крахмала, гликогена |
| Липаза | Триглицериды (образование 2-моноглицеридов и жирных кислот) |
| Фосфолипаза А2 | Фосфатидилхолин (образование лизофосфатидилхоли-на и жирных кислот) |
| Карбоксилэстераза | Эфиры холестерина, эфиры жирорастворимых витаминов; три-, ди-, моноглицериды |
| Трипсин\* | Внутренние связи белка (основные аминокислоты) |
| Химотрипсин\* | Внутренние связи белка (ароматические аминокислоты, лейцин, глутамин, метионин) |
| Эластаза\* | Внутренние связи белков (нейтральные аминокислоты) |
| Карбоксипептидаза А и В\* | Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты (А) и основные аминокислоты (В) с карбоксильного конца |

\*Эти ферменты секретируются поджелудочной железой в неактивной форме (проферменты). Они активируются в двенадцатиперстной кишке

### **Липаза**

*Панкреатическая липаза* катализирует расщепление триглицеридов пищи до двух жирных кислот и моноглицерида. Хотя липаза имеет некоторую самостоятельную активность, основное свое действие она осуществляет вместе с желчными кислотами, секретируемыми печенью, и *колипазой* поджелудочной железы, которая требуется для проявления полной активности липазы.

Желчные кислоты действуют как эмульгатор, формируя мелкие частицы жира и создавая условия для лучшего доступа липазы. Колипаза, липаза и соли желчных кислот формируют комплекс, с помощью которого увеличивается площадь поверхности действия липазы. Поджелудочная железа секретирует две формы липазы: ф*осфолипазу Af,* расщепляющую фосфатидилхолин до лизофосфатидилхолина и свободной жирной кислоты, и *карбоксилэстеразу,* действующую на различные субстраты, включая эфиры холестерина, три-, ди-, и моноглицериды и эфиры жирорастворимых витаминов.

### **Протеазы**

Поджелудочная железа секретирует различные протеазы в виде форм-предшественников, которые активируются в двенадцатиперстной кишке. *Трипсин, химотрипсин* и *эластаза* являются эндопептидазами, которые расщепляют белки в местах соединения специфических аминокислот. *Карбоксипептидазы* расщепляют связи пептидов на карбокси-терминальных окончаниях белков. В результате комбинированной активности этих эндопептидаз и карбоксипептидаз образуются олигопептиды и некоторые свободные аминокислоты, а олигопептиды в дальнейшем расщепляются ферментами щеточной каемки или поступают в клетки слизистой оболочки тонкой кишки.

**.3 Регуляция секреции**

поджелудочный железа панкреатит фермент

Большинство регуляторов секреции ферментов поджелудочной железы действуют на рецепторы мембраны ацинарных клеток, располагающиеся на базолатеральной поверхности этих клеток. Выделяют рецепторы для холецистокинина, бомбезина, ацетилхолина, субстанции Р, вазоактивного интестинального пептида (ВИП), секретина. Некоторые из этих веществ оказывают стимулирующее действие, другие - ингибирующее.

### **Стимуляторы панкреатической секреции**

ВИП и секретин стимулируют панкреатическую секрецию, активируя аденилатциклазу. Как и в других типах клеток, аденилатциклаза способствует образованию цАМФ, в результате чего активируется протеинкиназа А, которая усиливает секрецию панкреатического сока, богатого бикарбонатами.

Другие агонисты (холецистокинин, ацетилхолин, гастрин-рилизинг пептид, субстанция Р) действуют через специфические рецепторы, в которых альтернативные "вторичные мессенджеры" задействованы в большей степени, чем цАМФ. Эти вещества повышают внутриклеточное содержание цГМФ, что приводит к увеличению внутриклеточного содержания инозитолтрифосфата, диацилглицерола, арахидоновой кислоты и кальция (рис.13). Эти промежуточные вещества-посредники активируют различные протеинкиназы, результатом чего является повышение секреции ферментов. Данные, полученные в опытах на животных, свидетельствуют, что действие комбинации агонистов на различные мембранные рецепторы в некоторых ситуациях может вызывать синергический, но не суммарный (аддитивный) эффект. Например, холецистокинин увеличивает секрецию бикарбонатов, стимулированную секретином, но секретин не повышает секреторный ответ на действие холецистокинина.

### **Фазы пищеварения**

Секрецию поджелудочной железы можно разделить на межпищеварительную и пищеварительную фазы. Межпищеварительная фаза заканчивается вскоре после периода интестинальной моторной активности, которую обозначают как мигрирующий миоэлектрический комплекс (ММК). ММК подразделяют на фазу I, характеризующуюся отсутствием двигательной активности, и на фазы II, III с прогрессивно усиливающейся двигательной активностью. В течение фазы I секреция ферментов и бикарбонатов поджелудочной железой, как и выделение желчи из печени и желчного пузыря, находится на самом низком уровне. В фазах II и III происходит постепенное усиление панкреатической и билиарной секреции с частичным сокращением желчного пузыря, совпадающим с повышением миоэлектрической активности.



Рис.13. Схема стимуляции секреции белков клетками ацинуса поджелудочной железы. Сокращения; ВИП - вазоактивный интестинальный пептид; ФЛ-С - фосфолипаза С; ФИБФ - фосфатидилинозитолбифосфат; АцХ - ацетилхолин; ХЦК - холецистокинин; ИТФ - инозитолтрифосфат:

gs- белок, стимулирующий присоединение гуанина;

РК-А - протеинкиназа А;

РК-С - протеинкиназа С;

РР, РК - кальмодулинзависимый белок; ДАГ - диацилглицерол, САМ - кальмодулин

Мотилин, пищеварительный гормон, вырабатываемый в верхних отделах тонкой кишки в межпищеварительную фазу, имеет важное значение для ММК. У собак он участвует в усилении секреции поджелудочной железы в фазе III, но его роль в организме человека до конца не ясна.

Пищеварительная фаза секреции поджелудочной железы сложнее и разделяется на три части. Первая часть, называемая *цефалической фазой* (сложнорефлекторной), реализуется посредством блуждающего нерва. Эта фаза начинается с сенсорного восприятия пищи (зрительная, осязательная, обонятельная и вкусовая оценка продуктов питания). Она необходима для значительного повышения секреции ферментов и бикарбонатов. Изучение физиологии этой фазы проводилось в опытах с мнимым кормлением. В этих опытах сохранялось зрительное, обонятельное и вкусовое восприятие пищи, но пища не проглатывалась. Выявлено, что повышение панкреатической секреции при этом может быть вызвано прямым холинергетическим воздействием блуждающего нерва на ацинарные клетки, а также ацидификацией содержимого (секрета) двенадцатиперстной кишки, обусловленной повышением секреции желудочной кислоты, которое сопровождает мнимое кормление. Дуоденальная ацидификация приводит к высвобождению из слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки секретина, который стимулирует секрецию бикарбонатов, играющих роль буфера в полости кишки. Механизм обратной связи регуляторного процесса реализуется посредством забуферивания содержимого двенадцатиперстной кишки, что тормозит выделение секретина, так как ингибируется кислотная стимуляция активности секретина. Именно таким образом угнетается секреция поджелудочной железы. В поджелудочной железе находятся пептидсодержащие (пептидергические) нейроны. Есть данные, что вагусная стимуляция также может приводить к высвобождению пептидов, подобных вазоактивному интестинальному полипептиду, гастрин-лизинг пептиду, холецистокинину и энкефалинам. Наиболее вероятно, что выделяются вазоактивный интестинальный полипептид и гастрин-рилизинг пептид. Так известно, что ВИП стимулирует и ацинарные клетки (выделение ферментов), и эпителиальные клетки протоков (выделение воды, бикарбонатов).

Вторая *(желудочная)* фаза начинается тогда, когда пища поступает в желудок. В течение этой фазы усиливается секреция ферментов поджелудочной железой, тогда как существенного увеличения секреции воды и бикарбонатов не происходит по сравнению с таковой в сложнорефлекторную фазу. Секреция в эту фазу стимулируется афферентными волокнами блуждающего нерва, реагирующими на растяжение желудка (фундального и антрального отделов). Содержание секретина и холецистокинина в плазме увеличивается в первые 10 мин после проглатывания пищи. Эти процессы составляют так называемый ваго-вагальный холинергический рефлекс.

Заключительная фаза пищеварения, именуемая *интестинальной (тонкокишечной),* завершается после поступления химуса в двенадцатиперстную кишку. Химус образуется в результате перемалывания, смешивания и сепарации проглоченной пищи. В этой фазе нейрогуморальные медиаторы способствуют более интенсивной секреции ферментов, чем во все другие фазы пищеварения. Секреция воды и бикарбонатов в этой фазе обеспечивается ацидификацией двенадцатиперстной кишки, чему также способствуют желчные и жирные кислоты. Секретин, по-видимому, является основным медиатором реакции на дуоденальную ацидификацию, но в этом процессе также имеют значение холецистокинин и холинергические влияния. Секреция ферментов в процессе интестинальной фазы стимулируется присутствием в двенадцатиперстной кишке жирных кислот, имеющих, по крайней мере, 8 атомов углерода, моноглицеридов, белков, аминокислот, кальция. Продукты переваривания углеводов играют в этом процессе небольшую роль. Помимо жирных кислот, белков, аминокислот, важное значение для полноценного, стимулированного пищей выделения ферментов имеет ваго-вагальный рефлекс. Ваготомия и введение атропина сопровождаются понижением секреции ферментов в ответ на небольшую нагрузку аминокислотами и жирными кислотами. Напротив, значительная нагрузка этими веществами потенцирует стимулы для секреции ферментов, несмотря на разрыв ваго-вагального рефлекса, и реализуется через стимуляцию выделения холецистокинина в верхних отделах тонкой кишки.

Холецистокинин-рилизинг пептид (ХРП) секретируется энтероцитами, которые неактивны в базальном, или межпищеварительном, периоде. Он необходим для стимуляции секреции холецистокинина. В межпищеварительном периоде этот пептид инактивируется под действием трипсина, содержащегося в полости кишечника. После приема пищи основное количество трипсина направлено на белки, поступающие в двенадцатиперстную кишку, поэтому ХРП в меньшей степени разрушается и в большей степени стимулирует высвобождение холецистокинина энтероцитами, а значит, и последующую стимуляцию ферментов поджелудочной железы. Таким образом, ХРП "отслеживает" готовность двенадцатиперстной кишки к перевариванию белков, способствует увеличению панкреатической секреции и улучшению управления процессом переваривания пищи. Подобный пептид имеется в соке поджелудочной железы, но в нем может также быть секретин-рилизинг пептид, высвобождаемый энтероцитами с аналогичной функцией.

Таким образом, ацидификация двенадцатиперстной кишки во всех фазах пищеварения и панкреатической секреции стимулирует выделение секретина, и этот процесс усиливается в двенадцатиперстной кишке в присутствии желчи, продуктов переваривания белков и жиров. Секретин способствует выделению бикарбонатов и воды. Холецистокинин, высвобождающийся в ответ на появление продуктов переваривания белков и жиров в двенадцатиперстной кишке, стимулирует секрецию ферментов поджелудочной железы. Выделение холецистокинина происходит, главным образом, в желудочную и интестинальную фазы пищеварительного периода. Ваго-вагальный рефлекс и пептидергические реакции имеют большое значение во всех трех фазах пищеварения (рис.14).

### **Ингибиторы секреции поджелудочной железы**

Различные вещества, ответственные за ингибирование панкреатической секреции, действуют по принципу обратной связи в процессе и после приема пищи.

*Панкреатический полипептид* представляет собой пептидный гормон, образующийся в островках Лангерганса и ингибирующий панкреатическую секрецию воды, бикарбонатов и ферментов. Концентрация этого пептида в плазме возрастает после мнимого кормления, либо после приема пищи, либо после экспериментальной ацидификации двенадцатиперстной кишки. Кроме того, секреция полипептида поджелудочной железой увеличивается при стимуляции блуждающего нерва, при действии холецистокинина, секретина, ВИП и, возможно, гастрина и гастрин-рилизиг пептида. Панкреатический полипептид может выступать как антагонист ацетилхолиновых рецепторов и способен ингибировать выделение ацетилхолина из постганглионарных нейронов поджелудочной железы; его конечный эффект проявляется на уровне ацинарных клеток.

*Пептид YY* высвобождается в дистальной части подвздошной кишки и в толстой кишке в ответ на пищу смешанного характера, но жиры, находящиеся в просвете кишки, в большей степени способны стимулировать его секрецию. Этот пептид уменьшает чувствительность поджелудочной железы к действию секретина и холецистокинина, возможно, за счет уменьшения секреции ацетилхолина и норадреналина и ингибирования выделения холецистокинина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки.



Рис.14. Суммарные пищеварительные эффекты панкреатического секрета. Представлены цефалическая, желудочная и кишечная фазы пищеварения. АцХ - ацетилхолин, Н+ - соляная кислота, S-RP - секретии-стимулирующий пептид, CCK-RP - стимулятор выделения холецистокинина, ВИП - вазоактивный интестинальный пептид

*Соматостатин* ингибирует секрецию секретина дуоденальной слизистой оболочкой, а также чувствительность к секретину рецепторных полей. Его единственный эффект - снижение секреции ферментов и бикарбонатов поджелудочной железой. Соматостатин секретируется клетками слизистой оболочки желудка и кишечника, а также D-клетками островков Лангерганса. Однако только соматостатин, продуцируемый слизистой оболочкой тонкой кишки, оказывает ингибирующее действие на секрецию поджелудочной железы. Выделение соматостатина происходит при участии автономной нервной системы в ответ на поступление жиров и аминокислот с пищей.

Другие ингибиторы, входящие в состав гормонов эндокринных клеток островков Лангерганса, включают *панкреатический глюкагон* и *панкреастатин,* а также нейропептиды: *кальцитонин-информационный пептид* и *энкефалины.* Панкреатический глюкагон ингибирует секрецию поджелудочной железы, стимулированную холецистокинином, секретином или пищей. Частично в этом участвует холецистокинин. Глюкагон угнетает секрецию бикарбонатов, воды и ферментов. Панкреастатин ингибирует панкреатическую секрецию, тормозя высвобождение ацетилхолина эфферентными окончаниями блуждающего нерва. Кальцитонин-информационный пептид может проявлять свою активность через стимуляцию выделения соматостатина. Энкефалины и подобные им опиоиды снижают высвобождение секретина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и могут также ингибировать высвобождение ацетилхолина.

### **. Клинические корреляции**

### **3.1 Острый панкреатит**

### **3.1.1 Клиническая картина**

Почти все пациенты, страдающие острым панкреатитом, жалуются на боли в животе, в том числе при пальпации. Боль обычно локализована в эпигастрии или в верхнем квадранте живота и иногда иррадиирует или "пенетрирует» спину. Она достигает максимальной интенсивности через несколько часов после начала заболевания и усиливается при наклоне вперед, либо при подтягивании колен к животу. В отличие от больных с перфорацией внутренних органов, стремящихся лежать неподвижно, больные с острым панкреатитом беспокойны и все время пытаются найти удобную позу. У большинства больных появляются тошнота, рвота, часто отмечается небольшое повышение температуры.

При обследовании пациента с тяжелым течением острого панкреатита могут наблюдаться проявления артериальной гипотензии, шока, гипоксии, респираторного дистресс-синдрома, нарушение сознания, отек легких, ригидность мышц живота (защитный рефлекс), а также симптомы забрюшинного кровотечения, например симптомы Каллена и Грея Тернера. Эти симптомокомплексы возникают при проникновении крови из ретроперитонеального пространства в периумбикальную область (симптом Каллена) либо в боковые части брюшной полости (симптом Грея Тернера) и проявляются цианозом этих областей.

Лабораторно выявляется повышение гематокрита в связи с гемоконцентрацией, и изредка наблюдается изменение показаний маркеров поражения печени (АсАТ, АлАТ, билирубин, щелочная фосфатаза), значительное увеличение которых может свидетельствовать о камнях желчного пузыря как причины возникновения панкреатита. Содержание амилазы и липазы в сыворотке крови увеличено более чем в 2 раза по сравнению с верхней границей нормы, но содержание амилазы быстро снижается и уже через несколько дней после начала заболевания не может служить критерием диагностики. Уровень липазы остается повышенным дольше. Необходима осторожность в оценке случаев изолированного повышения уровня амилазы. Необходимо учитывать анамнез болезни, данные обследования, а также другие факторы, которые могут обусловить повышение уровня амилазы в сыворотке крови.

У большинства больных панкреатитом легкой и средней степени тяжести улучшение наступает в течение нескольких дней, а полное выздоровление - через неделю при консервативном лечении, включающем восполнение объема циркулирующей жидкости, дефицит которой возникает в связи с воспалением забрюшинного пространства. Больному необходимо исключить употребление жидкости и пищи через рот и назначить превентивную аналгезию. Это важно потому, что ограничение в питании помогает обеспечить "покой" поджелудочной железе и способствует поддержанию ее в базальном (нестимулированном) состоянии. Некоторые клиницисты проводят назогастральную аспирацию желудочного секрета с целью полного угнетения стимуляции поджелудочной железы, но такая процедура мало эффективна у больных, не страдающих рвотой.

### **3.1.2 Этиология и патофизиология**

Более 30 % случаев острого панкреатита связаны с наличием камней желчного пузыря (холедохолитиаз) или употреблением алкоголя. У городского населения потребление алкоголя является наиболее значимой причиной панкреатита, тогда как у сельского населения основная причина - желчнокаменная болезнь. Кроме того, причиной острого панкреатита могут быть опухоли поджелудочной железы, травма живота (проникающая, тупая), прием лекарственных препаратов, инфекции, гиперлипидемия, хирургические операции (на желчных путях, желудке, сердце), идиопатические причины, а также ятрогенные - в результате эндоскопических манипуляций на фатеровом соске при ретроградной холангиографии.

Первые упоминания о заболеваниях билиарного тракта, как причине острого панкреатита, встречаются в работах Opie, относящихся к 1901 г. После того, как Opie обнаружил камень в фатеровом соске у пациента, умершего от острого панкреатита, он выдвинул так называемую "теорию общего протока", объясняющую влияние желчных камней на возникновение острого панкреатита. Камни могут нарушать отток панкреатического секрета и способствовать рефлюксу желчи в панкреатический проток, что, в свою очередь, приводит к повреждению поджелудочной железы детергентами, содержащимися в желчи. Opie предположил, что наличие длинного общего протока позволяет желчным камням проходить место соединения общего желчного и панкреатического протоков. "Теория общего протока" была воспринята неоднозначно. Во-первых, у большинства людей общий желчный проток короткий, поэтому камень будет блокировать оба протока. Во-вторых, давление в панкреатическом протоке выше, чем в желчном. В обоих случаях рефлюкс не должен происходить. Наиболее вероятно, что камни желчного пузыря блокируют панкреатический проток, что приводит к аутовоспалению поджелудочной железы. Таким образом, затруднение оттока может быть обусловлено подвижным камнем, аналогично случаю, описанному Opie; провоцированием периампулярного воспаления и отека; спазмом сфинктера. Эти нарушения возникают в процессе прохождения камня через большой дуоденальный сосочек. Такой пассаж камней в двенадцатиперстную кишку предположительно может быть в большинстве случаев панкреатитов, обусловленных желчными камнями, и значительно чаще, чем при наличии постоянно сохраняющихся в пузыре камней. У большинства пациентов, ранее перенесших острый панкреатит, обнаружены в фекалиях желчные камни, при этом другие явные признаки панкреатита у них отсутствовали, а желчный пузырь был интактным. Напротив, у немногих пациентов с камнями желчного пузыря в анамнезе отмечались случаи панкреатита.

Вследствие обструкции протока или ампулы дуоденального сосочка развивается гипертензия в панкреатическом протоке с последующим разрывом мелких панкреатических протоков. Это приводит к выделению секрета в паренхиму железы, к активации ферментов и, в конечном итоге, к самоперевариванию железы. Обструкция протока может практически полностью исключить отток секрета железы. Механизмы, активирующие ферменты в клетках ацинусов при обструкции, до сих пор не известны.

*Алкоголь* рассматривается в качестве причины острого панкреатита, когда у пациентов в анамнезе установлено эпизодическое или хроническое употребление алкоголя и когда нет других очевидных причин. Большинство случаев заболевания после приема алкоголя происходит у больных, поджелудочная железа которых ранее уже была повреждена алкоголем, даже при отсутствии клинически выраженных эпизодов панкреатита. При отсутствии в анамнезе эпизодов острого панкреатита, стеатореи, кальцификатов железы диагноз хронического панкреатита можно поставить только на основании результатов инвазивных методов исследования. Механизм возникновения острого панкреатита после приема алкоголя до конца не изучен. Существует мнение, что прием алкоголя стимулирует выработку секрета поджелудочной железы и одновременно вызывает сокращение сфинктера Одди. Из-за чего может повышаться давление в панкреатическом протоке. В опытах in vitro показано, что алкоголь стимулирует секрецию активированных ферментов, по-видимому, за счет нарушения баланса между протеазами и их ингибиторами в соке поджелудочной железы, но не известно, происходит ли это in vivo.

*Опухоли* поджелудочной железы, либо фатерова соска чаще всего являются злокачественными и приводят к возникновению острого панкреатита за счет обструкции протока. Причиной острого панкреатита могут быть паразиты типа *Clonorchis sinensis* и *Ascaris lumbricoides.* Вирусы и *Mycoplasma pneumoniae* обладают прямым цитопатическим действием на клетки ацинусов поджелудочной железы.

Механизмы развития *лекарственно индуцированных* панкреатитов многообразны. К лекарственным препаратам, после приема которых может развиться острый панкреатит, относят: мочегонные средства группы тиазидов, фуросемид, эстрогены, 6-меркаптопурин, азатиоприн, L-аспарагиназу, ос-метилдопу, тетрациклин, пентамидин, прокаинамид, дидеоксинозин и сульфаниламиды.

*Гиперлипидемия,* особенно гипертриглицеридемия, может способствовать развитию панкреатита чаще, чем другие факторы. Конкретные механизмы, по которым гипертриглицеридемия становится причиной острого панкреатита, до конца не изучены. Предполагается, что в возникающих очагах ишемии в микроциркуляторном русле поджелудочной железы повышается высвобождение свободных жирных кислот в местную циркуляцию. Это происходит за счет действия липазы на триглицериды с последующим незначительным повреждением сосудов.

*Послеоперационные острые панкреатиты* наиболее часто являются результатом оперативного вмешательства на поджелудочной железе или на близлежащих органах, например при исследовании общего желчного протока, сфинктеропластике, эндоскопической сфинктеротомии, дистальной гастрэктомии, ретроградной холангиопанкреатографии. Кардиопульмонарное шунтирование и трансплантация сердца часто осложняются острым панкреатитом, но механизмы его возникновения не изучены. Существуют две теории. Согласно первой, панкреатит возникает как следствие гипоперфузии поджелудочной железы во время хирургического вмешательства или в результате атеросклеротического поражения сосудов железы. Вторая теория, более современная, в качестве этиологического фактора рассматривает гиперкальциемию, которая часто имеет место при оперативных вмешательствах, вследствие введения высоких доз кальция, например при кардиопульмонарном шунтировании.

*Травма поджелудочной железы* при проникающих или тупых повреждениях живота может включать разрыв панкреатического протока, а при остром или затяжном панкреатите после повреждения - образование псевдокист.

*Другие причины* менее значимы или более спорны при обсуждении природы острого панкреатита. Мнения о раздельной структуре поджелудочной железы вследствие аномалий развития при недостаточности соединения дорзального и вентрального протоков в процессе развития как причины панкреатита довольно спорны. Но следствием аномалии развития поджелудочной железы может быть дренирование значительной части поджелудочного секрета через относительно маленький дополнительный сосочек, что теоретически ведет к повышению давления в протоках. Беременность, как таковая, может относиться к причинам развития панкреатита, но более вероятно, что причиной являются желчные камни. Сосудистые инсульты, связанные со снижением кровотока (гипотензией) и случаями сосудистых артериальных эмболий, нередко ассоциируются с панкреатитами. Системные аутоиммунные заболевания, например системная красная волчанка, способствуют развитию острого или хронического панкреатита. В этом случае панкреатит является результатом аутоиммунного воздействия на поджелудочную железу и выраженного васкулита.

Несмотря на различия возможных повреждающих факторов, основные патофизиологические механизмы развития острого панкреатита весьма близки. Наиболее вероятно, что активированные панкреатические ферменты получают доступ к паренхиме поджелудочной железы и повреждают ее. Клинически это проявляется острым или хроническим панкреатитом. Точные механизмы, посредством которых эти ферменты активируются, неизвестны. В норме неактивные проферменты активируются при участии трипсина в двенадцатиперстной кишке. Предполагается, что рефлюкс дуоденального содержимого обеспечивает вход активированных ферментов в протоковую систему поджелудочной железы, а также то, что рефлюкс трипсина может сопровождаться активацией проферментов внутри панкреатических протоков. Рефлюкс желчи в проток поджелудочной железы способствует проникновению активированных ферментов в паренхиму железы. Альтернативная теория предполагает, что активация проферментов происходит в самих ацинарных клетках при участии лизосомальных гидролаз и зимогенных гранул, т. е. физиологических интрацеллюлярных компонентов. Напомним, что зимогенные гранулы в норме не контактируют с цитоплазмой ацинарных клеток. Они формируются в эндоплазматическом ретикулуме и комплексе Гольджи и выделяются по механизму экзоцитоза в протоки при стимуляции железы. Наконец, есть предположения, что содержание ингибиторов протеаз, секретируемых в норме ацинарными клетками и транспортируемых вместе с гранулами ферментов, может снижаться, что способствует активации панкреатических ферментов.

### **3.2 Хронический панкреатит**

### **3.2.1 Клиника**

Хронический панкреатит представляет собой хроническое воспаление ткани поджелудочной железы, приводящее к фиброзу, потере экзокринной ткани и, следовательно, к дисфункции железы. Марсельско-римская классификация хронического панкреатита включает три типа:

. *Хронический кольфицирующийся панкреатит,* составляющий 80 % всех случаев хронического панкреатита и возникающий на фоне хронического алкоголизма. Он характеризуется образованием белковых пробок или камней в протоках железы. Также могут наблюдаться стеноз и атрофия панкреатических протоков.

. *Хронический обструктивный панкреатит -* второй по частоте тип хронического панкреатита, возникающий на фоне обструкции протока либо фатерова соска опухолью или при их стриктуре.

. *Хронический воспалительный панкреатит -* наиболее редко встречающаяся форма панкреатита, этиология которого до конца еще не ясна.

Клиническое течение хронического панкреатита обычно имеет следующий характер. Первый приступ болей у пациента развивается в третьем или четвертом десятилетии жизни, а в последующие два года приступы болей повторяются. Частота приступов возрастает, особенно, если больной продолжает употреблять алкоголь. Наконец, формируется хронический болевой синдром, синдром мальабсорбции, диарея, а в ткани железы образуются кальцификаты, которые могут быть выявлены при обзорной рентгенографии брюшной полости.

### **3.2.2 Этиология и патофизиология**

Во всем мире *алкоголизм* является главной причиной развития хронического панкреатита. При аутопсии в поджелудочной железе более чем у 45 % алкоголиков, не имевших признаков хронического панкреатита, выявляются характерные для данного заболевания морфологические изменения, редко встречающиеся у непьющих. Более чем у 50 % страдающих алкоголизмом наблюдаются нарушения экзокринной функции поджелудочной железы либо нарушение теста стимуляции поджелудочной железы. Несмотря на то, что алкоголь считается основной причиной развития хронического панкреатита, механизм его патологического действия неизвестен. Не установлено пороговое количество алкоголя, превышение которого приводит к функциональным и структурным изменениям поджелудочной железы. Как и при алкогольном поражении печени, все зависит от индивидуальной чувствительности. Недоедание, а также тип алкогольного напитка не оказывают существенного влияния на заболеваемость хроническим панкреатитом.

Исследования, в которых собирали сок поджелудочной железы после стимуляции секретином и холецистокинином через катетер, расположенный в протоке поджелудочной железы, показали, что при злоупотреблении алкоголем в секрете происходит увеличение содержания белков и снижение содержания бикарбонатов. Указанные изменения наблюдались даже, если клинические проявления алкогольного панкреатита отсутствовали. В других исследованиях установлено, что в секрете поджелудочной железы людей, злоупотребляющих алкоголем, повышено отношение трипсиногена к ингибиторам трипсина, что предрасполагает к внутрипротоковой активации ферментов. Было также выявлено снижение в секрете концентрации белка, способного тормозить образование нерастворимых солей кальция (камней). Дефицит этого белка может приводить к образованию камней в поджелудочной железе, что служит признаком хронического алкогольного панкреатита. Более того, цитраты (которые связывают кальций) секретируются в меньшем количестве у больных, страдающих алкоголизмом. Уменьшение секреции цитратов также способствует образованию в протоках белковых пробок и камней. Повреждение протоковой системы железы обычно начинается поражением самых маленьких ветвей, и постепенным вовлечением в процесс более крупных протоков. Однако механизм развития всех этих изменений до сих пор не выяснен.

*Наследственный панкреатит* является редкой формой заболевания, проявляющегося приступами острого панкреатита с исходом, в конечном итоге, в хронический панкреатит часто с кальцификацией железы, напоминающей таковую при алкогольном панкреатите. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу и одинаково часто встречается у мужчин и женщин. Чаще всего им страдают молодые люди, при этом первый приступ панкреатита возникает в возрасте до 20 лет (более 80%).

*Кистозный фиброз* (поликистоз) является заболеванием поджелудочной железы с разнообразными клиническими проявлениями и частым сочетанием с болезнями легких. Эта патология наследуется по аутосомно-рецессивному типу и проявляется нарушением секреции хлоридов в связи с дефектом гена, кодирующего белок хлорных каналов (регулятора трансмембранного переноса). Нарушение функционирования этого белка значительно снижает секрецию хлоридов и бикарбонатов в поджелудочной железе, кишечнике и других органах. Это приводит к обструкции протоков поджелудочной железы секретом и погибшими клетками и, в конце концов, к недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы. Однако у большинства больных кистозным фиброзом эндокринная функция железы сохранена. Некроз клеток протоков и центроацинарных клеток постепенно распространяется по ацинусу, приводя к образованию кист поджелудочной железы. При поликистозе снижена концентрация ферментов и бикарбонатов в секрете железы, и, следовательно, развиваются недостаточность экзокринной функции, стеаторея.

До сих пор не ясна причина возникновения боли при хроническом панкреатите. Афферентные нервные волокна проводят импульсы от железы к чревному сплетению, откуда правый и левый спланхнические нервы проводят импульсы к соответствующим паравертебральным симпатическим ганглиям. Одним из механизмов боли может быть повышение внутрипротокового давления. В ряде случаев боль уменьшается после его снижения хирургическими методами либо после установки в месте стриктуры стента (пластиковой трубки, помещаемой в основной панкреатический проток для улучшения дренажа). В основе другого механизма возникновения боли лежит воспалительное повреждение оболочки нерва поджелудочной железы с разрывом ее ткани либо без него. Боль при хроническом панкреатите обычно тупая, ноющая. Она иррадиирует в спину и длится, как правило, от нескольких дней до нескольких недель.

Симптомы мальабсорбции наблюдаются при снижении экзокринной функции железы более чем на 90 %. Мальабсорбция жира и стеаторея предшествуют нарушению всасывания белков и креаторее. Нарушение всасывания углеводов редко является клинической проблемой, так как возникает только при практически полном угнетении секреции ферментов поджелудочной железой.

В отличие от больных синдромом мальабсорбции вследствие патологии тонкой кишки, пациенты с мальабсорбцией, обусловленной хронической панкреатической недостаточностью, имеют небольшой объем стула, так как абсорбция воды и электролитов обычно сохраняется. Мальабсорбция углеводов отсутствует или незначительно выражена, редко развивается дефицит витаминов, железа и кальция. Однако при хроническом панкреатите может возникнуть дефицит витамина Biz, поскольку для расщепления комплекса витамина Bia и R-белка требуются протеазы поджелудочной железы. Только после этого витамин В,.; связывается с фактором Кастла и может быть абсорбирован.

**Список использованной литературы**

1. Багненко С.Ф., Толстой А.Д., Краснорогов В.Б., Курыгин А.А., Гринев М.В., Лапшин В.Н. Острый панкреатит//Хирургия им. Н.И.Пирогова- 2005г

. Атанов Ю.П.//Клиническая оценка некоторых синдромов панкреонекроза. Хирургия № 10.-1993г.

. Толстой А.Д. Острый панкреатит: трудности, возможности, перспективы.- СПб., 1997.

. Сырбу И.Ф., Капшитарь А.В., Могильный В.А.// Диагностика и лечение острого панкреатита. Хирургия № 3 - 1993.

. Пугаев А.В., Богомолова Н.С., Багдасаров В.В., Сирожетдинов К.Б.// К патогенезу гнойных осложнений острого панкреатита. Вестник хирургии № 1-2003г.

. Сажин В.П., Авдовенко А.Л., Глушко В.А., Мусатова Л.Д.//Хирургическое лечение острого деструктивного панкреатита. Хирургия № 3 - 1994.

. Г.И. Синенченко, А.А. Курыгина, С.Ф. Багненко//Хирургия острого живота- СПб.: Элби-СПб, 2007

8. Uhl W., Warshaw A., Imrie C. et al. IAP Guidelines for the Surgical management of Acute Pancretitis// Pancreatology.- 2002.

. United Kindom guidelines for the management of acute pancreatitis// Gut.- 1998

. Moshe Schein, Paul N.Rogers, Ahmad Assalia// Schein’s Common Sense Emergency Abdominal Surgery- 2010

11. Атанов Ю.П.//Клинико-морфологические признаки различных форм деструктивного панкреатита. Хирургия № 11 - 1991г. с 62-68

12. Joseph M. Henderson, M.D.// Gastrintestinal pathphysiology- 2013