

**Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное
Учреждение Высшего Образования «Северо-Осетинская
государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации**

Кафедра внутренних болезней №4

Панкреатиты

учебное пособие

Владикавказ 2022г.

СОСТАВИТЕЛИ:

Зав. кафедрой – профессор З.Т. Астахова

Профессор Л.М. Мосин

Доценты: З.З. Дзукаева, Ж.А. Кулова, З.А. Тогузова, А.В. Раппопорт,
Т.Н. Кошлякова.

Ассистенты: Ю.Э. Золоева, Д.К. Гадиева, В.А. Айдарова, Ф.У. Канукова,
З.В.Касаева.

В пособии с современных позиций рассматриваются этиология и патогенез острого и хронического панкреатитов. Практические врачи найдут в нем много полезных материалов по клинике гипер- и гипоферментных панкреатитов. Особое внимание в нем уделено аспектам своевременной правильной диагностики, освещены вопросы лечебного питания и адекватной медикаментозной терапии панкреатитов.

Учебное пособие предназначено для интернов, ординаторов, аспирантов и врачей, обучающихся в системе дополнительного профессионального образования по специальности «Терапия», «Гастроэнтерология».

СОДЕРЖАНИЕ:

Введение	4
I. Этиология	5
II. Патогенез	11
III. Клиническая картина	17
IV. Лабораторные и инструментальные методы диагностики	27
V. Лечение	46
Литература.....	77

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемиологические исследования, проведенные в последние два десятилетия, свидетельствуют о продолжающемся повсеместно росте заболеваемости поджелудочной железой. Наиболее часто встречаются острый и хронический панкреатиты. Эта патология имеет особое значение, поскольку она поражает преимущественно трудоспособное население. До сих пор окончательно не выяснены механизмы возникновения заболевания, этиологические факторы, спорны концепции различных форм панкреатита.

Большие затруднения вызывают диагноз и дифференциальный диагноз острого и хронического панкреатита. В результате большое распространение имеет гиподиагностика панкреатита.

Лечение панкреатитов представляет сложную задачу для терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов. Это связано с многогранностью патогенеза воспаления поджелудочной железы, с недостаточными знаниями о его этиологии и механизмах развития, с нередким наличием не только местных, но и системных проявлений, осложнений заболевания. Неудовлетворительные результаты лечения связаны также с поздней диагностикой панкреатитов. На практике не только этиотропное, патогенетическое, но даже и симптоматическое лечение панкреатитов оказывается малоэффективным.

Все это свидетельствует об актуальности данной проблемы.

Хронический панкреатит – хроническое воспалительно-дистрофическое заболевание поджелудочной железы, вызывающее при прогрессировании патологического процесса нарушение проходимости ее протоков, склероз паренхимы и значительное нарушение экзо- и эндокринной функций.

I. ЭТИОЛОГИЯ

Заболевания желчных путей:

Калькулезный и некалькулезный холецистит.

Наличие общего протока для холедоха и главного панкреатического протока.

Изменения большого дуоденального соска:

Камни общего протока.

Стриктуры и сдавления дуоденального соска.

Папиллит.

Спазмы сфинктера Одди.

Метаплазия эпителия дуоденального соска.

Паразиты органов пищеварения:

Описторхоз.

Лямблиоз.

Закупорка дуоденального соска аскаридой.

Заболевания двенадцатиперстной кишки:

Дуоденит.

Дивертикул вблизи дуоденального соска.

Поликистоз стенки двенадцатиперстной кишки.

Дуоденостаз различного происхождения.

Токсические факторы:

Алкоголизм.

Различные лекарственные средства.

Яды и токсины.

Аллергия.

Инфекция.

Изменения мезентериальных сосудов.

Эндокринные нарушения:

Гастроинтестинальный дисгормоноз.

Гиперкортицизм.

Гиперпаратиреоидизм.

Сахарный диабет.

Беременность.

Нарушения обмена веществ:

Нарушения питания.

Ожирение.

Белковое голодание.

Гиперлипидемия.

Семейный панкреатит.

Травмы.

Нейрогенные факторы.

Неясной этиологии.

По наблюдениям отечественных авторов, среди причинных факторов острого панкреатита патология желчных путей составляет 2/3 всех случаев. Имеется предположение, что при закупорке «общего протока» происходит рефлюкс желчи в дистальные отделы панкреатического протока, где желчные кислоты оказывают токсическое влияние на окружающие ткани, что может способствовать активации фосфолипазы в паренхиме железы с возникновением панкреатита.

Не менее важное значение имеет патология двенадцатиперстной кишки, в первую очередь изменения со стороны большого дуоденального соска (папиллит, стенозирование, метаплазия слизистой протока), а также изменения давления в двенадцатиперстной кишке в сочетании с гипотонией сфинктера Одди, вследствие чего происходит забрасывание дуоденального содержимого в проток поджелудочной железы с активацией под влиянием трипсина и энтерокиназы дуоденального содержимого остальных ферментов непосредственно в паренхиме железы.

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что при значительном повышении давления в двенадцатиперстной кишке неизменно возникает острый панкреатит. Для возникновения острого панкреатита необходимо, чтобы дуоденальное содержимое или другая жидкость поступали в панкреатический проток под давлением, превышающем давление в дистальных отделах панкреатических протоков. Доказательством является возникновение острого панкреатита при проведении эндоскопической ретроградной панкреатографии.

Изменения со стороны большого дуоденального соска также вызывают затруднение для оттока панкреатического сока, что может привести к возникновению острого или хронического панкреатита. Значение стенозирования дуоденального соска подтверждается на практике хорошим терапевтическим эффектом от папиллопластики при панкреатите.

Ведущей причиной развития хронического панкреатита является злоупотребление алкоголем. Эпидемиологические исследования показали, что для возникновения панкреатита достаточен ежедневный прием на протяжении двух лет для мужчин 80 г, а для женщин 40 г чистого алкоголя. Под влиянием длительного употребления алкоголя снижается экзокринная деятельность железы, причем преимущественно гидрокинетическая. Экболическая функция снижается в меньшей степени. В результате такой диссоциации в деятельности железы уменьшается жидкая часть панкреатического сока, что приводит к увеличению его вязкости, повышению концентрации в панкреатическом соке белка, к замедлению продвижения по панкреатическим протокам секрета и в конечном итоге к преципитации белка. Осажденный белок вызывает сужение просвета панкреатических протоков до полной их закупорки, что в условиях продолжающейся секреторной деятельности поджелудочной железы приводит к возникновению повышенного давления в панкреатическом протоке с развитием отека железы.

Установлено, что токсическое влияние алкоголя на поджелудочную железу усиливается при сочетании приема алкоголя с употреблением пищи, богатой белками и особенно жирами. При употреблении большого количества белка повышается его концентрация и в панкреатическом соке, что усиливает процесс преципитации белка и закупорку протоков. Белок вызывает заметное повышение секреторной деятельности поджелудочной железы. Жиры способствуют возникновению острого панкреатита в условиях закупорки панкреатического протока вследствие мощной стимуляции панкреатической секреции.

В условиях Западной Сибири исключительно важное значение в возникновении острого панкреатита имеет описторхоз. Известно, что кошачья двуустка паразитирует во внутри- и внепеченочных желчных протоках, в желчном пузыре и в панкреатических протоках. В последних она вызывает воспалительный процесс, под влиянием которого эпителий протоков слущивается и образует совместно с погибшими особями двуустки пробки, закупоривающие протоки железы. Значение имеют и папиллит, часто возникающий при описторхозе, а также изменения со стороны дуоденальной слизистой, наконец, кошачья двуустка оказывает токсическое действие на ацинарные клетки за счет аллергических реакций в организме.

Описаны случаи возникновения острого панкреатита в результате закупорки протока дуоденального соска аскаридой. Значение в возникновении острого панкреатита несомненно имеет и лямблиоз желчных путей с таким же механизмом, как при описторхозе.

Из эндокринных нарушений в возникновении острого и хронического панкреатитов значение имеют гиперпаратиреоз, гиперкортицизм, сахарный диабет и беременность.

Заболевания паращитовидной железы довольно часто сопровождаются ее гиперфункцией. При этих состояниях нередко встречается как острый, так и хронический панкреатит.

Механизмы действия парат-гормона на поджелудочную железу изучены недостаточно. Большинство авторов полагают, что действие парат-гормона на поджелудочную железу осуществляется опосредованно – через кальций. Концентрация кальция при гиперпаратиреозе значительно возрастает. Известно, что кальций способствует камнеобразованию в организме, в том числе и в панкреатических протоках. Кроме того, кальций стимулирует экзокринную деятельность поджелудочной железы.

Значение алиментарного фактора в возникновении острого панкреатита оценивается по-разному. Клинические наблюдения свидетельствуют, что обильный прием, особенно жирной и жареной, пищи нередко провоцирует возникновение острого или обострение хронического панкреатита.

С другой стороны, известно, что ограничение белка в пище сопровождается снижением синтеза ферментов и атрофией поджелудочной железы. Квашиоркор – болезнь, возникающая при хроническом дефиците белка в пище, часто сопровождается панкреатитом с выраженной ферментативной недостаточностью. При циррозе печени и синдроме малабсорбции, сопровождающихся белковой недостаточностью, часто отмечается атрофия перенхимы железы и ее фибротизация. При гиповитаминозе А наблюдается метаплазия эпителия с его десквамацией, закупоркой протоков и развитием субклинической формы панкреатита.

Некоторые авторы в возникновении острого панкреатита большое значение придают изменениям мезентериальных кровеносных сосудов, питающих поджелудочную железу, или в сосудах самой железы, одной из причин острого панкреатита является острое нарушение кровообращения в поджелудочной железе.

Возникновению панкреатита способствуют изменения со стороны сосудов поджелудочной железы, возникающие при различных системных заболеваниях (узелковый периартериит), медикаментозном некротическом ангиите и злокачественной гипертензии. Острый панкреатит может

возникнуть в результате стойкого снижения артериального давления, особенно в пожилом возрасте.

Роль аллергической реакции в генезе острого и хронического панкреатитов подтверждается наличием в крови этих больных антител к поджелудочной железе. На основании предполагаемого значения аллергии в возникновении панкреатита в лечении как острой, так и хронической его форм широко применяют антигистаминные препараты, а некоторые авторы рекомендуют и глюкокортикоидные гормоны.

Причиной острого панкреатита может быть и бактериальная инфекция, поступающая в поджелудочную железу или гематогенным путем при сепсисе, тонзиллите, аппендиците, или лимфогенным – из окружающих инфицированных органов (желчный пузырь), или, наконец, непосредственным переходом из желчных путей и двенадцатиперстной кишки. Инфекционные панкреатиты протекают нередко без четкой клинической картины, вследствие чего они часто остаются нераспознанными.

В этиологии острого панкреатита имеет значение токсическое действие различных лекарственных препаратов. Есть сведения о развитии острого панкреатита после лечения барбитуратами, цитостатиками, антибиотиками тетрациклинового ряда, стероидными гормонами и мочегонными препаратами (хлортиазидом).

II. ПАТОГЕНЕЗ

В поджелудочной железе имеется ряд механизмов самозащиты против переваривания ферментами. Самым мощным фактором защиты является **нормальный клеточный обмен веществ**. Ни один из ферментов поджелудочной железы не в состоянии повредить нормально функционирующую клетку. Большинство из протеолитических ферментов свое действие оказывают только на денатурированный белок. В нормальной функционирующей клетке ее оболочка непроницаема для протеолитических ферментов и липазы. Лишь фосфолипаза А способна проникнуть через неповрежденную клеточную мембрану.

Следующим важным фактором защиты является наличие в организме соответствующих ингибиторов, например таких, как **ингибитор трипсина**. Этот ингибитор оказывает действие на большинство протеаз. Имеется ингибитор и фосфотаз. Ингибитор протеаз по концентрации в 40 раз превышает все протеазы. Мало вероятно возникновение процесса самопереваривания при таком соотношении концентраций ферментов и их ингибиторов.

Немаловажным защитным механизмом поджелудочной железы является **слизь**, состоящая из мукополисахаридов и покрывающая эпителий панкреатических протоков. Слизь постоянно вырабатывается эпителиальными клетками протоков железы. Слои из слизи хорошо предохраняют подлежащий эпителий от повреждающего действия ферментов. Кроме того, эпителиальные клетки протоков паркетобразно расположены, что препятствует поступлению ферментов в подлежащую ткань железы. При застое панкреатического сока в протоках железы последние растягиваются с исчезновением паркетобразного расположения эпителиальных клеток, в результате чего стенки протоков становятся проходимыми для ферментов.

К факторам защиты поджелудочной железы от агрессивного воздействия ферментов относится ее **лимфатическая система**. В норме при

повышенной секреторной деятельности поджелудочной железы не весь секрет успевает быстро эвакуироваться в двенадцатиперстную кишку. В этих случаях панкреатический сок накапливается в лимфатических узлах, являющихся, таким образом, резервуаром для панкреатического сока. По мере освобождения панкреатических протоков панкреатический сок поступает из лимфатических сосудов. При нарушении под влиянием различных причин оттока панкреатического секрета в лимфатические сосуды и сохранении секреторной деятельности поджелудочной железы наступает отек межуточной ткани железы.

К одному из защитных механизмов относится *pH среды* в поджелудочной железе. В норме панкреатические ферменты активируются в нейтральной среде. В поджелудочной железе pH находится в пределах щелочной среды, что препятствует активации ферментов непосредственно в железе. Снижение pH в поджелудочной железе способствует активации ее ферментов, а следовательно, и возникновению панкреатита.

Из приведенных данных следует, что в возникновении острого и хронического панкреатита более важное значение, чем агрессия панкреатических ферментов, имеет ослабление факторов защиты поджелудочной железы. Это можно проследить на отдельных стадиях развития панкреатита.

По современным данным можно различить несколько стадий развития панкреатита: **нарушение экзокринной деятельности поджелудочной железы, серозный интерстициальный отек, геморрагический отек, панкреонекроз с самоперевариванием железы и восстановительный период.** Все стадии развития панкреатита, кроме панкреонекроза, обратимы.

Полагают, что острый панкреатит никогда не возникает на фоне здоровой поджелудочной железы, острому панкреатиту всегда предшествует вяло текущий хронический панкреатит или, как минимум, нарушение экзокринной деятельности поджелудочной железы.

Нарушение экзокринной деятельности поджелудочной железы (дисхилия) является исходным состоянием возникновения панкреатита. Различают *ацинарную и каналликулярную дисхилию*. Первая сопровождается снижением синтеза ферментов в ацинарных клетках, их эктрузией, а также снижением секреции жидкой части панкреатического сока и электролитов. Каналликулярная дисхилия сводится к снижению транспортировки панкреатического секрета по протокам. По своему происхождению ацинарная и каналликулярная дисхилии разделяются на *первичную и вторичную*. Первичная обусловлена метаболическими нарушениями в секреторных клетках железы, возникающими под влиянием различных отрицательных факторов на клеточный обмен. К ним относятся белковое голодание, отсутствие полного комплекта аминокислот, необходимых для синтеза ферментов, токсическое влияние на секреторные клетки алкоголя, токсинов бактерий и вирусов, различных лекарственных веществ, гиперкальциемия, нарушение липидного обмена, нарушение трофики и многие другие факторы.

Вторичные причины нарушения экзокринной деятельности поджелудочной железы обусловлены дегидратацией и изменениями со стороны электролитного баланса, нарушениями, возникающими при различных заболеваниях (поносы, демпинг-синдром, стеноз привратника, цирроз печени и др.).

Кроме того, по происхождению нарушения экзокринной деятельности поджелудочной железы бывают *органического и функционального* типа. Органический тип наблюдается при органических изменениях со стороны поджелудочной железы: хроническом панкреатите или раке. Такой тип сопровождается тотальным снижением показателей экзокринной деятельности железы после ее стимуляции эндогенными и экзогенными гастроинтестинальными гормонами.

Функциональный тип обусловлен нарушениями механизмов гормональной и нейрогенной регуляции экзокринной деятельности

поджелудочной железы. При этом типе нарушения функции железы изменения со стороны ее ацинарной и дуктулярной частей отсутствуют. Нарушения экзокринной деятельности поджелудочной железы по функциональному типу встречаются нередко и наблюдаются при различных заболеваниях органов пищеварения, сопровождающихся дуоденитом.

В результате преимущественного снижения гидрокинетической функции поджелудочной железы происходит уменьшение жидкой части панкреатического сока, что приводит к повышению его вязкости и концентрации белка. Вследствие увеличения вязкости белок панкреатического сока выпадает в осадок, в результате происходит **закупорка сначала мелких, а затем и крупных протоков.**

Закупорка протоков приводит в первую очередь к нарушению оттока панкреатического сока в двенадцатиперстную кишку. Первоначально в таких ситуациях включается компенсаторный механизм – отток панкреатического сока в регионарные лимфатические узлы, но вскоре этого оказывается недостаточно. В случае повышенной стимуляции экзокринной деятельности железы наступает расширение панкреатических протоков и ацинусов. В результате растяжения эпителия протоков панкреатический сок выходит в интерстициальную ткань. Кроме того, панкреатический сок поступает обратно в ацинарные клетки. Так происходит **отек железы**. Под влиянием сдавления отечной жидкостью ацинусов начинается их атрофия и замена соединительной тканью.

Различают два вида отека: сосудистый и ацинарный. Сосудистый, или васкулярный, отек возникает при сочетании нарушения кардиального или портального кровообращения с воздействием различных агрессивных факторов на поджелудочную железу, включая действие желчных кислот, вазоактивных гормонов, аллергии или при сочетании застоя кровообращения с длительной усиленной стимуляцией экзокринной деятельности поджелудочной железы.

Ацинарный отек поджелудочной железы возникает под влиянием секреции поджелудочной железы против препятствия для оттока ее секрета (камнем, белковыми пробками, закупорке или сдавлении большого дуоденального соска, его стенозировании).

Важным этапом в развитии острого панкреатита является **нарушение кровообращения в поджелудочной железе**. Всякое нарушение кровообращения приводит, с одной стороны, к гипоксии клеток железы, а с другой – к васкулярному отеку. Нарушение кровообращения практически чаще всего возникает в результате длительного спазма сосудов поджелудочной железы. При длительном снижении трофики железы, как это бывает при атеросклерозе или хронической абдоминальной ишемии, возникают атрофия ацинусов и фибротизация железы.

Следующим этапом в развитии панкреатита является наступление **некроза**. Под некрозом понимают прижизненную гибель клеточных структур, наступающую под влиянием необычных патологических условий. В зависимости от скорости этого процесса развивается или обширный острый панкреонекроз с поражением всей железы, или рецидивирующий панкреатит, при котором отмечается очаговый некроз.

В процессе **самопереваривания поджелудочной железы** принимают участие большинство панкреатических ферментов. Большинство исследователей основную роль отводят трипсину как наиболее активному протеолитическому ферменту, обладающему кроме протеолитической активности способностью активировать другие панкреатические ферменты. Действие трипсина может осуществляться по следующим схемам: расщепление триглицеридов липазой – ацидоз – активация трипсиногена – цепная реакция и активация других ферментов. Под влиянием трипсина при наличии клеточных структур с нарушением метаболизма, особенно с наличием клеточной гипоксии, быстро возникает слизистый отек, переходящий затем в геморрагический. В процессе триптического самопереваривания принимает активное участие эластаза путем лизиса

эластичных волокон сосудов паренхимы железы. Под действием эластазы происходит тромбообразование, появляется кровотечение, усиливается геморрагический отек, что способствует самоперевариванию железы.

Имеется много данных об участии гастроинтестинальных гормонов в патогенезе острого и хронического панкреатита. Ряд заболеваний органов пищеварения сопровождается снижением экзокринной деятельности поджелудочной железы по функциональному типу, обусловленным ***дефицитом эндогенного секретина и холецистокинин-панкреозимина.***

Под влиянием дефицита секретина:

- повышается давление в 12-перстной кишке;
- спазмируется сфинктер Одди;
- увеличивается давление в панкреатическом протоке;
- снижается объем панкреатического сока (в основном, за счет жидкой его части);
- снижается секреция бикарбонатов;
- сгущается панкреатический сок и повышается концентрация в нем белка;
- увеличивается вязкость панкреатического сока;
- образуются белковые пробки;
- возникает расширение протоков железы;
- развивается отек поджелудочной железы;
- происходит атрофия ацинарных желез с заменой их соединительной тканью;
- активация протеолитических ферментов и ограниченное самопереваривание железы.

В патогенезе хронического панкреатита также значение имеет активация калликреин-кининовой, свертывающей и фибринолитической систем. Это обуславливает развитие тромбозов, кровоизлияний, некрозов, нарушений микроциркуляции.

III. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Болевой синдром – ведущий признак панкреатита. При локализации воспалительного процесса в области головки поджелудочной железы боли ощущаются в эпигастрии преимущественно справа, в правом подреберье, иррадиируют в область VI-XI грудных позвонков. При вовлечении в воспалительный процесс тела поджелудочной железы боли локализуются в эпигастрии, при поражении хвоста – в левом подреберье, при этом боль иррадиирует влево и вверх от VI грудного до I поясничного позвонка.

При остром панкреатите боль может отсутствовать в случаях геморрагического панкреонекроза с некрозом нервных окончаний. Больные в шоковом состоянии на боли не жалуются. Боль может быть от умеренной до резко выраженной, нестерпимой, уничтожающей с ощущением гибели. Болевой синдром иногда настолько сильный, что сам по себе приводит к потере сознания. При отсутствии шока больные ведут себя беспокойно, мечутся в поисках удобного положения. Боли несколько уменьшаются в положении сидя с согнутым туловищем или лежа на боку с подтянутыми ногами. Это объясняется тем, что железа в таких положениях отодвигается от брюшной стенки и солнечного сплетения.

При тотальном поражении поджелудочной железы боль локализуется во всей верхней половине живота и носит опоясывающий характер. Это обусловлено раздражением солнечного сплетения под влиянием отека железы или воздействием на нее активных панкреатических ферментов. Опоясывающие боли наблюдаются и при других острых заболеваниях живота. На опоясывающие боли в верхней части живота весьма нередко жалуются больные со спастическим колитом и другими заболеваниями поперечного отдела толстого кишечника. Боли, обусловленные патологией кишечника, в отличие от панкреатических болей исчезают после стула, отхождения газов и введения спазмолитиков, не сопровождаются

повышением диастазы мочи и другими изменениями, наблюдаемыми при остром панкреатите.

Чаще всего боли появляются после обильной еды, особенно после жирной, жареной пищи, приема алкоголя, шоколада.

Достаточно часто боли появляются натощак или через 3-4 ч после еды, что требует дифференциальной диагностики с язвенной болезнью 12-перстной кишки. При голодании боли успокаиваются, поэтому многие больные мало едят и потому худеют.

Существует определенный суточный ритм болей: до обеда боли беспокоят мало, после обеда усиливаются и достигают наибольшей интенсивности к вечеру.

Диспептический синдром проявляется повышенным слюноотделением, отрыжкой воздухом или съеденной пищей, тошнотой, рвотой, потерей аппетита, отвращением к жирной пище, вздутием живота. Обусловлен метеоризм, с одной стороны, снижением экзокринной деятельности поджелудочной железы, а с другой – изменением процесса пищеварения в кишечнике в результате нарушения моторики и нормальной микрофлоры кишечника. Тошнота в одних случаях связана с приемом или характером пищи, в других она постоянна и нередко является основной жалобой больных, поэтому при постоянной необъяснимой тошноте всегда следует думать о возможности панкреатита.

Похудание – развивается вследствие ограничений в еде, а также в связи с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы и всасывания в кишечнике. При этом наряду с похуданием возникают В12-дефицитная анемия, гипо- и авитаминозы жирорастворимых витаминов. Падение массы тела особенно выражено при тяжелых формах хронического панкреатита и сопровождается общей слабостью, головокружением.

Панкреатические поносы и синдромы недостаточного пищеварения и всасывания – характерны для тяжелых и длительно существующих форм хронического панкреатита с выраженным нарушением

внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Типичный «панкреатический» стул бывает 1-4 раза в день, часто возникает сразу после приема пищи; стул обильный, зловонный, пенистый, блестящий, серого цвета, с гнилостным запахом и плохо смывается в унитазе.

Основными причинами стеатореи являются:

- деструкция ацинарных клеток поджелудочной железы и уменьшение синтеза и секреции панкреатической липазы;
- обтурация протоковой системы и нарушение поступления панкреатического секрета в 12-перстную кишку;
- снижение секреции бикарбонатов протоковыми клетками железы, уменьшение рН содержимого 12-перстной кишки с возникновением дисбактериоза кишечника;
- преципитация желчных кислот в связи с уменьшением рН в 12-перстной кишке.

При тяжелых формах хронического панкреатита развиваются синдромы мальдигестии и мальабсорбции, что приводит к снижению массы тела, сухости и нарушению кожи, гиповитаминозам (в частности недостатку витаминов А, D, Е, К и других), обезвоживанию, электролитным нарушениям (снижению содержания в крови натрия, калия, хлоридов, кальция), анемии; в кале обнаруживаются жир, крахмал, непереваренные мышечные волокна.

Инкреторная недостаточность – проявляется сахарным диабетом или нарушенной толерантностью к глюкозе. Сахарный диабет, требующий заместительной терапии, встречается при тяжелой форме хронического панкреатита. Особенностью сахарного диабета при хроническом панкреатите является снижение не только концентрации инсулина крови, но и глюкагона, в результате при терапии инсулином могут возникнуть опасные для жизни гипогликемические состояния.

Желтуха как и при остром панкреатите может быть механической и паренхиматозной. Механическая желтуха возникает в периоде обострения болезни. В части случаев желтуха сопровождается повышением температуры

тела, лейкоцитозом и повышением СОЭ. Паренхиматозная желтуха нередко возникает без усиления предшествующего болевого синдрома на фоне нарастающей слабости и сопровождается повышением трансаминаз крови и глобулиновых фракций белков крови, увеличением размеров печени и диффузно-неравномерным накоплением в паренхиме печени радиоизотопного золота при ее сканировании. Механическая желтуха возникает чаще всего в результате сдавления общего желчного протока отечной головкой, реже – заклинивания камнем «общего протока». В последнем случае желтуха сохраняется до случайного отхождения камня или его оперативного удаления. При сдавлении холедоха отечной железой желтуха является скоропроходящей и исчезает по мере исчезновения отека. Паренхиматозная желтуха держится 2-3 недели и исчезает под влиянием консервативной терапии. Эту форму желтухи трудно дифференцировать с болезнью Боткина.

Клинические формы

1. ***Латентная (безболевая) форма*** – наблюдается приблизительно у 5% больных и имеет следующие клинические особенности:
 - 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 поджелудочной железы;
 - при систематическом копрологическом исследовании выявляются стеаторея, креаторея, амилорея.
2. ***Хроническая рецидивирующая (болевая) форма*** – наблюдается у 55-60% больных и характеризуется периодическими приступами интенсивных болей опоясывающего характера или локализующихся в эпигастрии, левом подреберье. Во время обострения бывает рвота,

наблюдается увеличение и отек поджелудочной железы, повышается содержание α -амилазы в крови и моче.

3. ***Псевдоопухолевая (желтушная) форма*** – встречается у 10% больных, чаще у мужчин. При этой форме воспалительный процесс локализуется в головке поджелудочной железы, вызывая ее увеличение и сдавление общего желчного протока. Основными клиническими признаками являются:

- желтуха;
- кожный зуд;
- боли в эпигастрии;
- диспептические расстройства;
- потемнение мочи;
- обесцвеченный кал;
- увеличение головки поджелудочной железы.

4. ***Хронический панкреатит с постоянным болевым синдромом.*** Эта форма характеризуется постоянными болями в верхней половине живота, иррадиирующими в спину, снижением аппетита, похуданием, неустойчивым стулом, метеоризмом. Может прощупываться увеличенная уплотненная поджелудочная железа.

5. ***Склерозирующая форма хронического панкреатита.*** Эта 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.

Степени тяжести

Легкое течение характеризуется следующими признаками:

- обострения редкие (1-2 раза в год) и непродолжительные, быстро купируются;

- болевой синдром умеренный;
- вне обострения самочувствие больного удовлетворительное;
- уменьшения массы тела нет;
- функция поджелудочной железы не нарушена;
- копрологический анализ нормальный.

Течение средней степени тяжести имеет следующие критерии:

- обострения наблюдаются 3-4 раза в год, протекают с типичным длительным болевым синдромом;
- выявляется панкреатическая гиперферментемия;
- определяются умеренное снижение внешнесекреторной функции поджелудочной железы и похудание;
- отмечаются стеаторея, креаторея, амилорея.

Тяжелое течение хронического панкреатита характеризуется:

- частыми и длительными обострениями с упорным болевым и выраженным диспептическим синдромом;
- «панкреатогенными» поносами;
- падением массы тела вплоть до прогрессирующего истощения;
- резкими нарушениями внешнесекреторной функции поджелудочной железы;
- осложнениями (сахарный диабет, псевдокисты и кисты поджелудочной железы, обтурация холедоха, частичный стеноз 12-перстной кишки увеличенной головкой поджелудочной железы, перипанкреатит и др.).

Осмотр.

Весьма часто при остром панкреатите определяются изменения окраски кожи. В начальной стадии болезни при отсутствии шока в 10-15% случаев отмечается покраснение лица. Это обусловлено большим выбросом в кровь кининов. В случае шока кожные покровы лица бледные с цианотичным оттенком, часто конечности влажные и холодные. При тотальном панкреонекрозе цианоз бывает резко выраженным и диффузным. Цианоз

лица и конечностей (*симптом Лагерлефа*) является плохим прогностическим признаком. Цианоз возникает в результате легочной недостаточности, возникающей под влиянием токсического воздействия на организм продуктов распада, а также при непосредственном поражении плевры и легких (ателектаз).

При остром панкреатите на коже нередко видны очаги желтой и фиолетовой окраски, являющиеся проявлением жирового некроза подкожной клетчатки в различной стадии его обратного развития. Указанные очаги часто располагаются вокруг пупка (*симптом Куллена*), на боковых поверхностях живота (*симптом Грей-Турнера*), на передней поверхности живота (*симптом Хольстеда*) и реже на коже лица и конечностей (*симптом Мондора*).

Описан симптом «красных капелек», представляющих собой высыпания на коже груди и живота красных пятен, размером от булавочной головки до чечевицы, не исчезающих при надавливании. Эти пятна являются сосудистыми аневризмами. Описана пигментация кожи живота и спины при хроническом панкреатите и раке поджелудочной железы.

Нахождение ангиоэктазии на коже, наличие «печеночных» ладоней, указывают на алкогольное происхождение панкреатита. Увеличенная околоушная железа свидетельствует о роли в происхождении острого панкреатита паротита, а инфильтрация наружного края радужной оболочки глаза (узелковая кератопения) указывает на связь панкреатита с гиперкальциемией.

При осмотре живота обращает на себя внимание его вздутие, особенно верхней части (острое расширение желудка). При пальпации живота обращает на себя внимание расхождение между выраженностью интенсивного болевого синдрома в животе и объективным статусом – живот мягкий, без резкого усиления болевого синдрома при пальпации. Такое несоответствие обусловлено глубоким расположением поджелудочной железы, значительным расширением желудка и кишечника, покрывающих

железу, и тем, что брюшина не вовлекается в патологический процесс. Одним из объективных критериев болевого синдрома является сужение левого зрачка при пальпации проекции поджелудочной железы.

При пальпации живота определяются следующие болезненные зоны и точки:

- **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;
- **зона Губергрица-Скульского** – аналогична зоне Шоффара, но расположена слева. Болезненность в этой зоне характерна для локализации воспаления в области тела поджелудочной железы;
- **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;
- **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;
- **симптом Кача** – кожная гиперестезия слева в области реберно-позвоночного угла при воспалении тела и хвоста поджелудочной железы.
- **симптом Мюсси слева** – боль при надавливании между ножками грудино-ключично-сосцевидной мышцы у прикрепления к медиальному краю ключицы;

- **симптом Ниднера** – при пальпации всей ладонью хорошо определяется пульсация аорты в левом подреберье из-за давления на нее ПЖ;
- **симптом Воскресенского** – отсутствие пульсации брюшной аорты. Этот симптом неблагоприятен, так как свидетельствует о значительном увеличении ПЖ, которая «прикрывает» аорту;
- **симптом Чухриенко** – боль при толчкообразных движениях снизу вверх кистью, поставленной поперек живота ниже пупка;
- **симптом Малле-Ги** – болезненность слева ниже реберной дуги вдоль наружного края прямой мышцы живота.

У многих больных определяется положительный **признак Грота** – атрофия подкожно-жировой клетчатки в области проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку.

При подозрении на панкреатит важно решить, является он **гипер-** или **гипоферментным**, т.к. их лечение принципиально различается. Такая дифференциальная диагностика особенно необходима между ранними и поздними стадиями ХРП, так как ОП обычно имеет яркие проявления, не оставляющие сомнений в том, что панкреатит гиперферментный.

В ранних стадиях ХРП боли чаще приступообразные, интенсивные, уменьшаются при прикладывании холода на область ПЖ. Постоянные боли и постоянные с периодическим усилением боли меньшей интенсивности больше характерны для поздних стадий ХРП (гипоферментного панкреатита), холод менее эффективен. Проявления экзокринной недостаточности ПЖ («панкреатический» стул, потеря массы тела, гиповитаминозы), а также вздутие живота, урчание умеренно выражены при ранних стадиях ХРП, уменьшаются с окончанием рецидива. При гипоферментном панкреатите эти жалобы доминируют над болью, упорно прогрессируют и вне обострения, а значительное похудание часто заставляет в этих случаях дифференцировать панкреатит с онкологическими заболеваниями. В ранних стадиях ХРП больше, чем при развитии

гипоферментии, выражена интоксикация. Анамнез у больных гипоферментным панкреатитом обычно длительный (10 лет и более), нередко удается проследить эволюцию начальных стадий ХРП в гипоферментный панкреатит (приступы болей в животе урежаются, постепенно на первый план выходят метеоризм, учащение стула, потеря веса). При осмотре больных в начальной фазе ХРП могут быть выявлены симптомы Тужилина, Гюльзова и др., а при гипоферментном панкреатите – гипотрофия, ангулиты, симптом Гротта.

В общем анализе крови у больных гиперферментным панкреатитом могут иметь место лейкоцитоз, ускорение СОЭ, а при гипоферментном панкреатите – анемия. Результаты исследования внешнесекреторной функции ПЖ в ранних стадиях ХРП указывают на «уклонение» ферментов в кровь (повышение содержания панкреатических ферментов в крови и моче, дебитов уроамилазы, обнаружение в крови продуктов деградации фибриногена и т.д.), реже выявляется синдром «раздраженной» ПЖ, а для гипоферментного панкреатита характерна гипофункция органа – уменьшение уровня панкреатических ферментов в крови, креаторея, стеаторея, амилорея, снижение показателей секретин-панкреозиминового теста, панкреатогенный сахарный диабет. Особенно важно в этом отношении определение уровня иммунореактивного трипсина крови, который повышен при гиперферментных и снижен при гипоферментных панкреатитах.

Инкреторная функция ПЖ не изменяется или снижается только на период рецидива у больных в начальных стадиях ХРП, но стойко нарушается в его поздних стадиях, когда заболевание становится гипоферментным. УЗИ и КТ при гиперферментных панкреатитах выявляют отек ПЖ (увеличение размеров, снижение эхогенности), умеренное увеличение парапанкреатических лимфоузлов, инфильтрацию вокруг органа. Для гипоферментного панкреатита характерно повышение эхогенности ткани ПЖ, кальцинаты в ней, реже уменьшение размеров.

IV. ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

1. Лабораторная диагностика атаки ХП

Лабораторная диагностика атаки ХП основана на выявлении феномена выхода (уклонения) ферментов в кровь, который развивается при деструкции паренхимы органа и при повышении внутрипротокового давления. Ферменты поступают в интерстициальную жидкость, затем в лимфу и кровь, а позже попадают в мочу.

Определение амилазы и изоферментов в крови и моче. Определение уровня амилазы в крови и моче является наиболее распространенным диагностическим тестом и одним из первых биохимических способов диагностики панкреатитов. Сведения о стабильности α -амилазы противоречивы — от нескольких часов при комнатной температуре до недели, что объясняет низкую восприимчивость метода. Невысокая чувствительность определения амилазы в крови и моче связана также с кратковременностью гиперамилаземии и гиперамилазурии при панкреатитах. Так, уровень амилазы крови начинает повышаться через 2-12 часов от начала обострения заболевания, достигает максимума через 20-30 часов, нормализуются через 2-4 суток при благоприятном течении заболевания. Содержание амилазы в моче начинает повышаться через 4-6 часов от начала заболевания, а через 8-10 часов уже может нормализоваться.

В период обострения ХП активность амилазы в крови и в моче может оставаться в пределах нормальных величин, так как у таких больных подъем активности фермента происходит на фоне исходно низкого уровня, связанного с фиброзом паренхимы ПЖ. При тяжелом, прогрессирующем течении панкреатита активность амилазы может «истощаться» до нормальных и субнормальных величин. В целом до 20% пациентов с панкреатитом могут иметь нормальные концентрации амилазы сыворотки.

Чаще в литературе встречается мнение, что определение содержания амилазы в моче более информативно, чем в крови, так как гиперамилазурия

более стойка, чем гиперاميлаземия, хотя некоторые авторы придерживаются противоположенного мнения. Доступность получения мочи позволяет многократно повторять исследование и поэтому выявлять даже небольшой подъем показателя.

Интерпретация результатов исследования общей амилазы крови и мочи затруднена так же тем, что фермент содержится в слюнных железах, толстой кишке, скелетных мышцах, почках, легких, яичниках, маточных трубах. Амилолитическая активность определяется в молоке, слюне, слезной жидкости, поте. Амилаза не является строгим панкреатоспецифическим ферментом, вследствие чего возможно повышение ее уровня в биологических жидкостях вследствие внепанкреатических причин (таблица 1).

Таблица 1.

Причины гиперاميлаземии

Связанные с ПЖ	Не связанные с ПЖ	Не связанные с органами брюшной полости
1. Панкреатит, псевдо-кисты, абсцесс 2. Рак железы 3. Травма 4. ЭРХПГ 5. Обструкция панкреатического протока 6. Избыточная стимуляция секреции	1. Перфорация полых органов 2. Инфаркт брыжейки 3. Непроходимость кишки 4. Холангит, холецистит 5. Аппендицит 6. Эктопическая беременность 7. Опухоли и кисты яичников 8. Почечная недостаточность	1. Патология слюнных желез (травма, опухоли, инфекция) 2. Пневмония 3. Опухоль легкого 4. Диабетический ацидоз 5. Черепно-мозговая травма 6. Ожоги

Для повышения специфичности гиперاميлаземии предлагают считать диагностически значимым повышение уровня фермента в 3-6 раз. Однако патогномичного для панкреатита уровня амилазы в крови не существует. Вследствие значительного запаса фермента в ацинарных клетках любое нарушение их целостности или малейшее затруднение оттока секрета ПЖ может привести к значительному выходу амилазы в кровь даже при легком течении панкреатита, прямой связи между тяжестью панкреатита и амилаземией не наблюдается.

Для повышения специфичности исследования амилазы в крови, следует определять не суммарное содержание фермента, а панкреатическую изоамилазу. У здоровых людей р-амилаза составляет до 40% общей сывороточной амилазы, остальные 60% представлены слюнной изоамилазой. При ХП это соотношение изменяется: панкреатическая изоамилаза составляет 75-80% общей амилазы крови. Определение активности панкреатической изоамилазы особенно важно при ХП у больных с нормальным содержанием общей амилазы. Повышение показателя указывает на обострение ХП, а снижение — на экзокринную недостаточность ПЖ при атрофии ацинарной ткани и фиброзе органа у больных, перенесших ряд атак.

Определение сывороточного иммунореактивного трипсина является панкреатоспецифичным тестом. Однако его клиническое применение ограничено, так как изменение концентрации сывороточного иммунореактивного трипсина недостаточно чувствительно. Отчасти низкая достоверность исследований обусловлена связыванием активного трипсина ингибиторами, основными из которых являются α_1 -антитрипсин и α_2 -макроглобулин. В этом случае антитела, содержащиеся в соответствующих диагностических наборах, плохо «узнают» трипсин в комплексе с ингибиторами. В клинической практике частота ложнонегативных результатов довольно высока, поэтому этот тест рассматривается как неудовлетворительный.

В последние годы появились литературные данные о достаточной информативности определения содержания **трипсиногена в моче**. Точность определения уровня трипсиногена-2 в моче при дифференциальном диагнозе атаки панкреатита с острой абдоминальной патологией непанкреатического происхождения оценена с чувствительностью 91% и специфичностью 95%. Однако данный тест имеет высокую стоимость, что ограничивает применение этого метода только для научных исследований.

Сывороточная липаза и фосфолипаза. Данные литературы и о диагностической ценности определения активности сывороточной

липазы, а также сроках, при которых сохраняется гиперферментемия при ХП, достаточно противоречивы. Отчасти это обусловлено тем, что гиперлипаземия не является строго специфичной для ПЖ, так как повышается и при других заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Тем не менее, повышение активности липазы в крови в два раза специфичнее для ХП, чем гиперамилаземия.

В последние годы определенное значение в диагностике придают исследованию концентрации в крови и моче **фосфолипазы A_2** , что обусловлено существенной ролью этого фермента в патогенезе панкреатитов (тропность к липидам клеточных мембран и способность вызывать их повреждение). Кроме того фосфолипаза A_2 , отщепляя жирную кислоту от лецитина, образует лизолецитин, который при попадании в ГПП через несколько минут вызывает отек, а через несколько часов — некроз паренхимы ПЖ. Поэтому, повышение содержания в крови фосфолипазы считают идеальным маркером деструктивных процессов. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о высокой чувствительности (до 100%) и специфичности (до 90%) для панкреатитов изучения содержания в крови фосфолипазы A_2 типа 1, который является панкреатоспецифичным. Доказано, что повышенный уровень фосфолипазы A_2 типа I определяется в крови раньше и удерживается дольше, чем увеличение активности общей амилазы, панкреатической изоамилазы, иммунореактивного трипсина, липазы, причем гиперфосфолипаземия коррелирует с тяжестью обострения ХП.

Активность сывороточной эластазы 1 в крови повышается при панкреатитах раньше, чем уровень других ферментов и удерживается дольше. Определение активности эластазы 1 считают самым «поздним» чувствительным тестом диагностики

обострений ХП, поскольку повышенный уровень крови сохраняется в течение 8-10 дней после атаки. В этот период активность эластазы 1 в крови повышена у 100% больных, уровень липазы у 85%, иммунореактивного трипсина — 58%, панкреатической изоамилазы у 43%, общей α - амилазы — у 23% больных.

Пептид активации трипсиногена (ПАТ) представляет собой аминокислотный пептид, освобождаемый в результате активации трипсиногена в трипсин. По экспериментальным данным выброс ПАТ в периферический кровоток отмечается уже через 15 минут после индукции атаки панкреатита у грызунов. Исследования, проведенные у человека, показали, что¹ определение ПАТ является более чувствительным и специфичным методом диагностики атаки панкреатита, чем определение сывороточных концентраций амилазы и липазы. Измерение концентрации ПАТ в моче в сроки до 24 часов от начала атаки обеспечивает определение степени тяжести панкреатита (точность составляет 70% в первые 24 часа). Таким образом, определение ПАТ для клиницистов представляется хорошим альтернативным методом диагностики обострения ХП, однако комплекты реактивов для диагностики очень дороги и не доступны многим больницам.

Аналогично ПАТ, можно определять **пептид активации карбоксипептидаз**, отщепляющийся от прокарбоксипептидазы в результате ее гидролиза трипсином в качестве маркера зимогенной активации. Чувствительность и специфичность определения пептида активации карбоксипептидаз в качестве оценки тяжести панкреатита составили 84,6% и 59,4 % соответственно.

Онкомаркеры. Повышение уровня онкомаркеров (СА 19-9, КЭА) выше значения допустимого для воспаления, является косвенным признаком трансформации ХП в рак ПЖ. Эти тесты

применяются для дифференциальной диагностики псевдотуморозных форм панкреатитов. Однако, следует помнить, что частота повышения СА 19-9 у больных ХП сопоставима с показателями маркера при воспалительных заболеваниях билиарного тракта и даже у части онкологических больных. Изменение функции печени, вызванное опухолью ПЖ или ХП, может вызывать увеличение в сыворотке уровень СА 19-9 из-за уменьшения ее молекулярного клиренса, который происходит главным образом через метаболизм в печени.

Провоспалительные белки и цитокины. В последние годы перспективным направлением в диагностике панкреатитов и оценке тяжести текущей атаки ХП становится определение цитокинов, в то время как определение традиционных провоспалительных белков (С-реактивный белок и другие) уходит на второй план и в свете последних открытий, касающихся реакции цитокиновой сети на острое или хроническое воспаление в ПЖ, не выдерживает никакой критики.

В последние годы доказано, что противовоспалительные и регуляторные цитокины играют ключевую роль в патогенезе острого и хронического панкреатита, потенцируют развитие панкреонекроза и формирование фиброза ПЖ. Цитокины при поступлении в общий кровоток (при трансформации местной воспалительной реакции в системную) вызывают развитие синдрома интоксикации и полиорганной недостаточности, что является частой причиной смертности. В настоящее время доказано, что при панкреатитах дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в сторону первых потенцирует воспалительный процесс, а увеличение регуляторных цитокинов, в том числе и экзогенное их введение уменьшает выраженность воспалительной реакции, либо приводит к ее купированию. Так,

при ОП в течение первых суток от начала клиники отмечается пик плазменных концентрация TNF-а, IL-1 и IL-6, а через 48 часов — пик концентраций IL-8 с параллельным снижением IL-10 в крови.

Клинический анализ крови. При обострении ХП в общем анализе крови может определяться лейкоцитоз, сдвиг формулы влево, нейтрофилез, синдром ускоренного СОЭ. Но фоне лечения отмечается быстрая отчетливая редукция лейкоцитоза, несколько позднее нормализуются цифры СОЭ, что является одним из благоприятных клинических признаков (за исключением развития массивного панкреонекроза). Длительно сохраняющийся лейкоцитоз со сдвигом влево и повышенные цифры СОЭ могут служить одним из неспецифических маркеров развития осложнений, в том числе и гнойных, что определяет необходимость мониторинга за состоянием картины клинического анализа крови.

У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью достаточно редко определяется лейкоцитоз, даже в период усиления болевого абдоминального синдрома. Более того, характерна умеренная лейкопения, свидетельствующая о наличии трофологической недостаточности. В этом случае могут наблюдаться длительно сохраняющиеся показатели ускоренного СОЭ, что наиболее часто обусловлено диспротеинемией. При дегидратации могут отмечаться повышенные цифры гематокрита. У больных с тяжелыми формами синдрома мальабсорбции могут наблюдаться признаки железодефицитной, В₆, В₁₂ и фолиеводефицитной, а чаще — смешанной анемии.

Биохимический анализ крови. Может наблюдаться сниженный уровень общего белка крови, альбумина, транстиретина, трансферрина, ферритина и других белков, характеризующих висцеральный пул белка и степень трофологической

недостаточности. Регистрируется диспротеинемия, характеризующаяся снижением альбумин-глобулинового коэффициента, относительным увеличением α_1 - α_2 -глобулинов. Нередко регистрируются повышенные показатели трансаминаз крови, ГГТ, ЛДГ. Повышение билирубина, преимущественно прямого, холестерина и щелочной фосфатазы характерно для развившего синдрома холестаза, который может быть обусловлен блоком холедоха, развитием реактивного гепатита. Следует помнить, что у больных алкогольным ХП повышение в крови печеночных проб может быть обусловлено самостоятельной патологией печени (токсический гепатит, цирроз печени). В задачи биохимического исследования крови входит и диагностика феномена уклонения панкреатических ферментов в кровь.

2. Лабораторная диагностика экзокринной недостаточности ПЖ

Тесты, позволяющие оценить экзокринную функцию ПЖ, могут потребоваться для обоснования диагноза ХП. Они почти всегда комбинируются с ультразвуковыми, рентгенологическими и другими исследованиями, но могут применяться и самостоятельно в диагностических целях. Их можно разделить на две группы: тесты, требующие введение кишечного зонда, и неинвазивные беззондовые тесты. Последние имеют явные преимущества в отношении комфорта и риска для пациента и, кроме того, они менее дорогостоящие, чем тесты с использованием зондов. К сожалению, не существует беззондового теста, который успешно применялся бы как стандартный метод, все они имеют как недостаточную чувствительность, так и специфичность. Почти все эти тесты основываются на определении сниженной секреции панкреатических ферментов, однако, ввиду низкой

чувствительности они результативны лишь при очень значительном уменьшении ферментативной секреции.

Проведение зондовых и беззондовых методов определения экзокринной функции ПЖ не является обязательным для каждого гастроэнтерологического отделения; в конкретном случае должен быть сделан необходимый выбор. В настоящее время, вероятно вполне разумно стремление к осуществлению целого ряда изобразительных тестов вместе с тестом Лунда (см ниже) и одним неинвазивным исследованием. В таких случаях изобразительные тесты должны проводиться первыми с последующим выполнением функциональных тестов у больных с подозреваемым, но не подтвержденным ХП.

Зондовые методы. Секретин-панкреозиминовый (секретин-холецистокининовый) тест успешно применяется при оценке недостаточности экзокринной функции ПЖ более 40 лет. Выполнение теста требует особенной тщательности и точности; данные могут быть искажены в результате неполного сбора образцов или вследствие загрязнения дуоденального аспирата желудочным соком. Ложноположительные результаты могут быть при целиакии, диабете, циррозе печени и гепатите, билиарных расстройствах, после резекции желудка. В целом, при выполнении всех необходимых технических условий, диагностическая точность метода чрезвычайно высока; тест показывает высокую корреляцию с морфологическим золотым стандартом (ЭРХПГ) в диагностике ХП. Чувствительность и специфичность метода составляют более 90%. Большинство ученых признается роль секретин-панкреозиминового теста в качестве золотого стандарта определения нарушений экзокринной функции ПЖ. К недостаткам метода можно отнести необходимость дуоденального зондирования, обременительного для пациента, большой объем

работы лаборанта, высокая стоимость и малая доступность стимуляторов ПЖ.

Непрямой зондовый метод (тест Лунда) включает эндогенную (непрямую) стимуляцию ПЖ и основан на сборе тонко кишечного содержимого с помощью интубации после приема стандартной пробной пищи. Лунд предлагал тотальный забор дуоденального сока, но сейчас это не считают необходимым, так как измерение концентрации ферментов более целесообразно, чем определение общей ферментативной продукции за данное время. Не является обязательным и измерение рН дуоденального сока, поскольку было установлено, что этот показатель не имеет непосредственного диагностического значения. Тот факт, что тест Лунда, разработанный в 1960 г., до настоящего времени применяется в большинстве гастроэнтерологических лабораторий, свидетельствует о его общепризнанности; он существует дольше, чем любой функциональный тест, предназначенный для стандартной оценки функции ПЖ. В зависимости от степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ при ХП чувствительность теста колеблется в пределах 66-94%. Отмечается низкая чувствительность теста на ранних стадиях внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Ложноположительные результаты выявляются у пациентов с целиакией, гастростомой, сахарным диабетом. К недостаткам метода относят необходимость дуоденального зондирования, отсутствие возможности определения объема секреции и концентрации бикарбонатов, влияние на результаты теста интрадуоденальной кислотности и эндогенной секреции гормонов из ДПК.

Беззондовые методы - непрямые методы диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ (без дуоденального зондирования), основаны на пероральном введении специфических

субстратов для ферментов ПЖ. После взаимодействия последних с ферментами ПЖ в моче и/или сыворотке крови определяются продукты расщепления, по количеству которых судят о внешнесекреторной недостаточности ПЖ:

- Бентирамидный тест (NBT-РАВАтест).
- Флуоресцеин-дилауратный тест.
- Йодолиполовый тест.
- Тест с меченым триолеином и масляной кислотой.
- Двухэтапный триолеиновый дыхательный тест.
- Тест Шиллинга с двойной меткой.

К непрямым тестам относят также определение степени потребления плазменных аминокислот поджелудочной железой, качественное копрологическое исследование, количественное определение жира в кале, определение фекального трипсина, химотрипсина и эластазы 1.

Определение степени потребления плазменных аминокислот.

Известно, что при стимуляции секретинном ПЖ поглощает большое количество аминокислот из плазмы крови, необходимых для синтеза панкреатических ферментов. Этот эффект было предложено использовать для исследования функции ПЖ у больных с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. Было доказано, что снижение концентрации аминокислот в плазме крови после стимуляции ПЖ отмечается в достоверном меньшей степени, чем в контроле. Следовательно, можно предполагать, что концентрация ряда аминокислот в крови (серина, изолейцина и гистидина) зависит от степени тяжести панкреатической недостаточности. Диагностическая точность этого метода по данным разных авторов значительно варьирует. Чувствительность метода составляет 69-96%, специфичность — 54-100%.

Качественное копрологическое исследование проводится в условиях соблюдения больными стандартной диеты (например, диеты Шмидта,

включающей 105 г белка, 135 г жира, 180 г углеводов) при условии неприменения в этот период времени полиферментных препаратов. Критериями внешнесекреторной недостаточности являются повышенное содержание в кале нейтрального жира и мыл при малоизмененном содержании жирных кислот. Повышенное содержание мышечных волокон указывает на наличие креатореи.

Количественное определение жира в кале. В норме после приема 100г жира с пищей за сутки выделяется до 7 г нейтрального жира и жирных кислот. Увеличение количества жира свидетельствует о расстройствах переваривания и всасывания жира, чаще всего панкреатического происхождения. Определение тяжести стеатореи используют как простой и надежный показатель выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Тест может проводиться как в амбулаторных условиях, так и у стационарных больных. Важнейшим условием, определяющим точность результатов, является обеспечение рекомендуемой методики сбора кала при соблюдении адекватного приема жира (до 70 г/сутки). Анализ полных образцов кала, собранных за 3-5-дневный период, осуществляется в биохимической лаборатории стандартным методом. Данные теста почти всегда не укладываются в нормальные величины при поражении подвздошной кишки и при бактериальной контаминации тонкой кишки.

Определение фекального трипсина и химотрипсина может использоваться в качестве скрининг- теста при ХП, не требует подготовки больного. Ферментативная активность в образцах кала при комнатной температуре остается без изменений до 7 дней; однако, рекомендуется его хранение при 4°C. Изменение ферментативной активности наблюдается после гомогенизации образцов, а также при их замораживании. Чувствительность теста составляет 70-90%, диагностическая точность превышает 85% у больных ХП с выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, при легких формах имеет значительно меньшую диагностическую ценность — до 49%. Специфичность теста составляет 50-80%.

Ложноположительные результаты отмечаются при циррозе печени, гепатите, целиакии, болезни Крона, диарее различного генеза, после резекции желудка.

Определение фекальной эластазы 1 (эластазный тест) иммуноферментным методом используется во многих клиниках в качестве стандартного метода исследования функции ПЖ. Для оценки внешнесекреторных нарушений ПЖ используют уровни содержания панкреатической эластазы, рекомендованные производителем:

- от 200 до 500 и более мкг/г кала - нормальная внешнесекреторная функция ПЖ;
- от 100 до 200 мкг/г кала - экзокринная недостаточность средней и легкой степени.

Уровень эластазы кала достоверно связан с такими клиническими показателями, как частота обострений, частота стула и интенсивность боли у больных ХП. В то же время, какая-либо зависимость содержания эластазы 1 от длительности анамнеза ХП не установлена.

Активность фекальной эластазы хорошо коррелирует со степенью повреждения панкреатической ткани у больных ХП. Относительно невысокая чувствительность эластазного метода при легкой экзокринной недостаточности ПЖ служит основанием для критических замечаний по поводу диагностической значимости этого метода, однако нет сомнений в том, что в настоящее время это наиболее чувствительный и специфичный неинвазивный метод диагностики экзокринной недостаточности.

Эластаза 1 абсолютно специфична для ПЖ

Эластаза 1 почти не разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт

Колебания активности эластазы в кале незначительны, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов.

Данным методом определяется лишь человеческая эластаза, поэтому на результаты теста не влияет проведение заместительной ферментной терапии

Следует отметить, что не существует какой-либо закономерной взаимосвязи между эластазой кала и содержанием нейтрального жира, мышечных волокон, жирных кислот и мыл при копрологическом исследовании. Эта мысль является концептуальной для понимания того факта, что клинически выраженный синдром мальабсорбции у больных панкреатитом может быть обусловлен не только первичной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, но и другими нарушениями (инактивация панкреатических ферментов, нарушение всасывания в тонком кишечнике и др.).

3. Инструментальная диагностика билиарнозависимого ХП

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ) при использовании современного оборудования с датчиком, обеспечивающим широкое поле обзора и высокую разрешающую способность, с компьютерной цифровой обработкой изображения, в большинстве случаев оказывается достаточным для качественной визуализации всех отделов ПЖ, ее паренхимы и протоковой системы (таблица 2).

Для ХП вне обострения характерно гетерогенное повышение эхогенности ПЖ. Область хронического воспалительного процесса, фиброза или кальцинаты в паренхиме представляются в виде отдельных участков повышенной эхогенности. В зависимости от размеров пораженных участков наблюдается микро- и макронодулярная сонографическая структура паренхимы, наиболее выраженная в случае кальцифицирующего панкреатита. Некоторые кальцинаты, обычно крупные, дают «акустическую тень».

Часто, при выраженном повышении эхогенности всей паренхимы ПЖ, конкременты выявляются только по наличию «акустических теней». Линейное расположение указывает на их расположение в ГПП. Нередко выявляется значительное расширение протока, дистальнее расположенных в нем конкрементов. Выявление крупных гипоэхогенных участков на фоне повышения эхогенности паренхимы указывает на наличие активного воспалительного процесса — обострения ХП.

Таблица 2.

Стадия ХП	Признаки
Ранняя	<ul style="list-style-type: none"> - Гомогенное диффузное повышение эхогенности паренхимы, сохранение рисунка - Картина «булыжной мостовой», которую дают эхосигналы средней интенсивности - Средний и плотный эхосигналы, неравномерно распределенные на нормальном фоне
Поздняя	<ul style="list-style-type: none"> - Негомогенное распределение эхосигналов с чередованием плотных и кистозных участков - Чрезвычайная вариабельность амплитуды и протяженности эхосигналов - Изменение размеров органа. Иногда лишь частичное увеличение (переднезадние размеры: головка – более 3 см, тело – 2,5 см, хвост более 3 см) - Кальцификация тканей железы - Конкременты в панкреатическом протоке - Кисты - Расширение панкреатического протока (более 2,5 мм) - Деформация органа (изменение внешнего контура) - Повышение плотности ткани ПЖ - Снижение подвижности ПЖ при движениях диафрагмы - Расширение общего желчного протока в сочетании с увеличением головки ПЖ

Приблизительно в 30% случаев ХП контур ПЖ представляется размытым, неровным, или даже зазубренным, что, вероятно, является артефактом, вызванным гетерогенностью паренхимы и снижением четкости границы между и перипанкреатической клетчаткой. Таким образом, границу между ПЖ и окружающей тканью при ХП нельзя точно определить отчасти вследствие того, что зазубренный контур может быть не краем собственно железы, а лишь границей наиболее периферических мелких участков фиброза. В других случаях контуры ПЖ могут быть ровными, без зазубрин, но с крупными гладкими выступами, «горбами», нарушающими в некоторой степени форму железы.

При ХП вне обострения размеры железы нормальные или уменьшены, иногда значительно, так что в проекции ПЖ может визуализироваться лишь

расширенный ГПП с плотными стенками, иногда проток изогнут вследствие фиброза окружающей ткани. Ультразвуковым признаком прогрессирующего фиброза и уменьшения размеров ПЖ является увеличение расстояния между ПЖ и аортой более 20 мм.

Увеличение размера ПЖ однозначно свидетельствует об обострении ХП, либо об объемном образовании ПЖ. Увеличение чаще бывает локальным, связанным с сегментарным отеком. Визуализация в пределах локального отека расширенного ГПП подтверждает наличие активного воспалительного процесса. При отеке в области головки ПЖ возможно сдавление общего желчного протока, приводящее к расширению последнего выше области обструкции на большом протяжении.

Считается, что диагностика «классического» ХП очень надежна при УЗИ и применение КТ или ЭРХПГ только удорожает обследование и несет риск для больного, не давая дополнительной информации. Необходимость в применении последних двух методов возникает в случае невозможности визуализации каких-либо отделов ПЖ при УЗИ, при наличии объемных процессов в ПЖ, а также при так называемом «панкреатите минимальных изменений» (*minimal change pancreatitis*). Кроме того, УЗИ позволяет одновременно осмотреть печень, желчный пузырь, холедох, выявить явления гастро- и дуоденостаза, информация о которых может дополнить представление об этиологии, внепанкреатических осложнениях, дает возможность установить выпот в брюшной полости.

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) является высокоинформативным методом ультразвуковой диагностики заболеваний ПЖ, при котором сканирование проводится не через брюшную стенку, а через стенку желудка и ДПК. Такое приближение датчика к ПЖ позволяет детально изучить структуру ткани органа, состояние протоковой системы, провести дифференциальную диагностику панкреатита с раком ПЖ, оценить размеры парапанкреатических лимфоузлов, выявить конкременты протоковой системы ПЖ, холедоха и БДС.

Большая роль отводится ЭУС для диагностики холедохолитиаза у больных билиарнозависимыми формами панкреатитов, поскольку ЭУС обладает существенно большей чувствительностью, чем трансабдоминальное УЗИ. Кроме того, ЭУС позволяет с большой точностью выявлять участки панкреонекроза и перипанкреатических жидкостных скоплений, что может играть большое прогностическое значение при тяжелых формах панкреатитов.

Ряд авторов считают, что ЭУС и ЭРХПГ равноценны в диагностическом отношении, а их результаты тесно коррелируют, однако при всех прочих условиях, ЭУС однозначно менее инвазивна, чем ЭРХПГ и вряд ли может существенно усугубить клинику панкреатита.

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

Компьютерная томография (КТ) дает возможность поставить диагноз, прежде всего на стадии осложнения панкреатита, когда чаще всего обнаруживают кальцификацию, псевдокисты, поражение соседних органов, атрофию паренхимы ПЖ и малигнизацию. Пожалуй, единственно достоверным признаком неосложненного ХП, который позволяет выявить этот метод, является изменение крупных протоков железы (дилатация или стенозирование). Чувствительность и специфичность КТ в значительной степени колеблются в зависимости от стадии заболевания и составляют 80-90%. В качестве критериев ХП по данным КТ можно использовать следующие признаки (таблица 3).

Таблица 3

Данные компьютерной томографии при ХП

Показатель	Изменения
Размеры органа	Обычно – увеличение части или всего органа, редко сморщивание ПЖ
Плотность ткани	Негомогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией. Обычно слегка повышенная плотность
Контур	Неровный
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока более 5 мм)
Желчные протоки	Расширены, при увеличении головки ПЖ
Двенадцатиперстная кишка	Сдавлена при увеличении головки ПЖ
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, иногда с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ, атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

При обострении ХП выявляется увеличение ПЖ, нечёткость контуров, инфильтрация окружающих тканей. Признаком панкреатита может быть неоднородность структуры органа — за счёт неравномерного отёка и участков фиброза, кальцификатов и кальцинатов в ткани, в протоках ПЖ (кальцифицирующий панкреатит). Для поздних стадий ХП также характерно уменьшение размеров ПЖ и расширение вирсунгова протока (Рисунок 1).

Фаза экссудации при панкреатите характеризуется экстравазацией панкреатического секрета со скоплением жидкости в пространствах брюшной полости.

Главное преимущество КТ — меньшая частота неудач, затрудняющих обследование (тучность больных, наличие газа в толстой кишке и т.д.), как это наблюдается при УЗИ. Большинство авторов считают, что сочетание УЗИ и КТ достаточно эффективно при ХП, но если остаются какие-либо сомнения, следует прибегать к ЭРХПГ ввиду более высокой диагностической информативности последней.

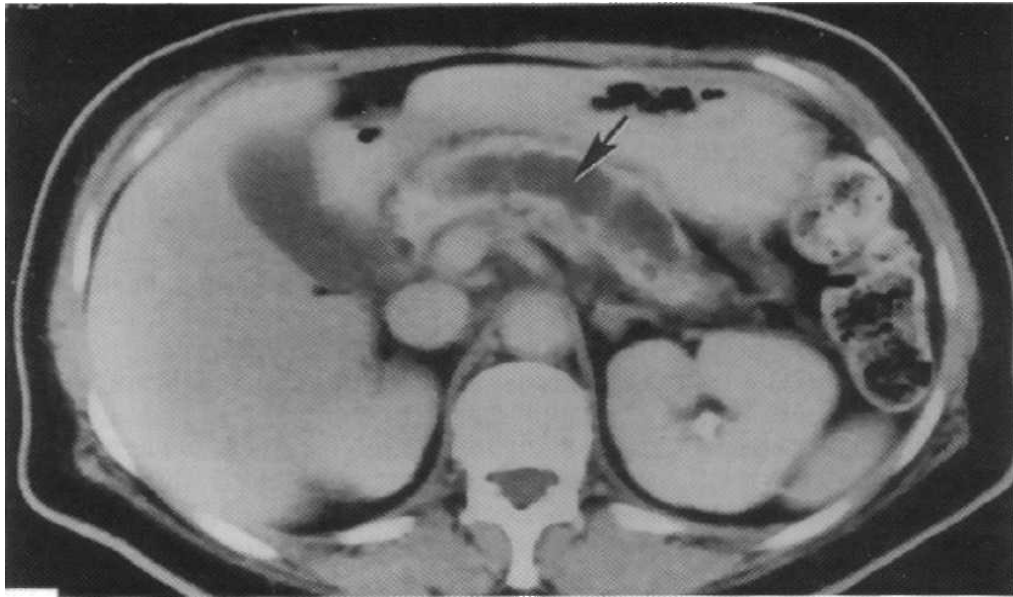


Рис. 1. Компьютерная томограмма поджелудочной железы у больного хроническим панкреатитом. Определяется значительно дилатированный главный панкреатический проток (показано стрелкой), вокруг значительно уменьшенная в размерах атрофированная паренхима поджелудочной железы.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) в настоящее время играет одну из ведущих ролей в диагностике панкреатитов, в большинстве современных научных публикаций и руководств именно ЭРХПГ приводится в качестве «золотого стандарта» диагностики ХП.

ЭРХПГ позволяет выявить стеноз ГПП и определить локализацию обструкции, обнаружить структурные изменения мелких протоков, внутрипротоковые кальцинаты и белковые пробки, а также патологию общего желчного протока (стриктуры, холедохолитиаз и др.).

Для ХП характерны неровность контуров протоков, их извилистость, участки стеноза и дилатаций — «чёткообразный» проток, кистозные расширения протоков — симптом «цепи озёр», ригидность стенок протоков, наличие в них конкрементов, расширение боковых ветвей, их укорочение и обрывы, замедление выхода контраста в ДПК. Сходные изменения могут иметь место и со стороны холедоха. Метод также позволяет получить чистый панкреатический сок и провести эндоскопическую биопсию ПЖ.

Нужно помнить, что ЭРХПГ является инвазивной процедурой с невысокой диагностической результативностью при остром панкреатите и холангите. По этой причине, есть мнение, что вначале следует использовать УЗИ или КТ и прибегать к ЭРХПГ только в случае сомнительного диагноза. Осложнения связаны в первую очередь с тем с тем, что контраст вводится в ГПП ретроградно и под давлением. К наиболее частым осложнениям относят острый панкреатит, холангит, сепсис, аллергические реакции на йодсодержащий контраст, перфорацию двенадцатиперстной кишки и холедоха, кровотечения и др. Частота их колеблется от 0,8 до 36,0%, летальность составляет 0,15-1,0% случаев. Необходимо помнить, что в ряде случаев после ЭРХПГ наблюдается повышение лабораторных маркеров холестаза и цитолиза гепатоцитов. Поэтому для достижения хороших результатов чрезвычайно важными являются исключение больных с высоким риском осложнений и соответствующая предоперационная подготовка пациента с участием бригады врачей в составе хирурга, радиолога и эндоскописта.

Эндоскопическое исследование. В последние годы вновь возникает интерес к использованию эндоскопического исследования желудка и ДПК, как метода диагностики ХП. Эзофагогастродуоденоскопия является необходимой для проведения ЭРХПГ и позволяет:

- осуществлять эндоскопический осмотр ГПП,
- выполнять селективный забор панкреатического сока для ферментного и морфологического исследования,
- диагностировать патологию БДС,
- выявить заболевания желудка и ДПК, являющиеся возможной причиной развития ХП.

Манометрия сфинктера Одди заключается, в основном, в эндоскопическом введении манометрического зонда в область фатерова соска и в регистрации результатов с помощью подсоединенного датчика. Метод весьма дорог и может быть выполнен только в специализированных

медицинских центрах. Недостатком метода также является большое число не стандартизированных технических особенностей, что объясняет достаточно большой диапазон сообщенных в литературе данных об успешном выполнении метода. Кроме того, высокая частота осложнений (преимущественно атака панкреатита) сообщенная в ряде исследований в диапазоне 9-33%, также ограничивают широкое применение этого метода.

Обзорная рентгенография органов брюшной и грудной полости. В настоящее время рентгенологический метод уже не является методом диагностики ХП. Это связано не только с внедрением в практику УЗИ, КТ и МРТ, но и, в целом, с известным фактом - ПЖ по своей плотности почти не отличается от окружающих ее органов и тканей и поэтому обычно не обнаруживается с помощью обзорной рентгенографии. Чаще всего она позволяет определить только крупные кальцинаты в проекции ПЖ. Кальцификаты могут располагаться по ходу всей железы, повторяя ее форму, либо занимать только головку или дистальную часть органа. Камни могут проследиваться цепочкой только по ходу ГПП либо создавать очаги, особенно в головке железы. Недостаточное знание рентгенологической картины калькулеза ПЖ нередко приводит к тому, что врачи при обнаружении характерных изменений на рентгенограмме предполагает холе- и нефролитолиза, обызвествление забрюшинных лимфоузлов и опухолей и даже следы бариевой взвеси в кишечнике. Кроме того, целесообразно провести рентгеноскопию органов грудной клетки, при которой иногда выявляются патогномичные признаки осложнений тяжелой атаки ХП — левосторонний (реже двусторонний) экссудативный плеврит или дисковидный ателектаз нижней доли левого легкого, ограничение подвижности диафрагмы.

V. ЛЕЧЕНИЕ

Принципы лечения ОП и атак ХРП сходны.

1. Базисная терапия (этиотропное, антибактериальное лечение, обеспечение оттока панкреатического секрета, цитопротекция).
2. Патогенетическая терапия:
 - коррекция ферментно-ингибиторного дисбаланса (ФИД) в ткани ПЖ и в крови;
 - улучшение микроциркуляции, коррекция дисбаланса между коагуляцией и фибринолизом, профилактика ДВС-синдрома;
 - антиоксидантные средства;
 - иммуномодуляция;
 - нивелирование волевических и гемодинамических расстройств;
 - восстановление водно-электролитных нарушений;
 - борьба с эндотоксикозом;
 - лечение пареза кишечника.
3. Симптоматическая терапия:
 - адекватное обезболивание;
 - компенсация функциональной недостаточности ПЖ.

Этиотропные мероприятия возможны при вторичных панкреатитах и обычно состоят в оперативном устранении причины заболевания. К таким вмешательствам можно отнести традиционную или лапароскопическую холецистэктомию при ЖКБ, оперативное устранение холедохолитиаза, папиллостеноза, гастродуоденальных язв (лечение язвенной болезни следует начинать с консервативного, которое эффективно в подавляющей части случаев). Хирургические вмешательства являются этиотропными при панкреатитах, развившихся вследствие некоторых вариантов дуоденостаза (например, при дуоденостазе после резекции желудка по Бильрот 2

декомпрессию ДПК обеспечивают путем реконструкции желудочно-кишечного соустья по Ру или редуонизации).

Коррекция оттока секрета ПЖ проводится с помощью эндоскопической терапии, если нарушения носят органический характер (стенозирующий папиллит, кальцинаты в вирсунговом протоке и т.д.) или путем медикаментозного лечения, если нарушения носят функциональный характер (дуоденостаз, спазм или недостаточность сфинктера Одди).

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

- отказ от алкоголя;
- соблюдения жесткой диеты в зависимости от выраженности атаки от голода до стола №5п.

Первоначальные задачи лечебного питания при обострении ХП сводятся к созданию функционального покоя ПЖ и другим органам проксимального отдела пищеварительного тракта. С этой целью больным рекомендуется полное прекращение орального приема воды и пищи, что позволяет если не остановить секрецию ПЖ, то, во всяком случае, снизить ее до уровня базальной секреции.

Обеспечение организма необходимыми пищевыми веществами в период голодания и преобладания катаболических процессов осуществляется за счет нутритивной поддержки.

Основные принципы диетотерапии больных ХП в период обострения:

- голод и нутритивная поддержка в период выраженных клинических и метаболических признаков аутолитического процесса в ПЖ;
- переход к полноценному питанию по возможности в кратчайшие сроки, особенно это касается квоты белка;

- постепенное включение блюд и продуктов в пищевой рацион при расширении диеты;
- постепенное увеличение объема вводимой пищи и калорийности рациона при расширении диеты;
- максимальное механическое и химическое щажение ПЖ и других органов проксимального отдела пищеварительного тракта.

При обострении ХП с выраженным болевым синдромом, высокой ферментемией, амилазурией рекомендуются голод в течение 1-3 дней и прием 1-1,5 л в сутки щелочных минеральных вод («Боржоми», «Ессентуки №4», «Смирновская», «Славяновская», «Буковинская» и др) комнатной температуры, отвара шиповника (1-2 стакана), некрепкого чая. В период голодания назначают парентеральное питание – проводят внутривенные инфузии белковых гидролизатов и аминокислот (альбумин, гидролизаты казеина, аминокровин, альвезин, аминозол и др.), а также жировых эмульсий (липофундин, интралипид, клофибрат).

Для подготовки к переходу на прием пищи парентеральное питание дополняют (или заменяют) зондовым энтеральным питанием (смесями «Инпитан», «Композит» и др.). При этом зонд с помощью эндоскопа устанавливают в тощей кишке. Энтеральное зондовое питание более физиологично, способствует нормальному функционированию тонкой кишки, предотвращает атрофию ворсинок тонкокишечного эпителия, увеличивает кровообращение в мезентериальных сосудах и создает функциональный покой для ПЖ. При энтеральном питании все три фазы экзокринной стимуляции ПЖ (церебральная, желудочная и кишечная) исключаются. Отсутствие дуоденального пассажа питательных веществ снижает энтеропанкреатическую стимуляцию, выброс антрального гастрина, секрецию соляной кислоты и, следовательно, секретина, который усиливает гидрокинетическую функцию ПЖ и желчеобразование. Противопоказаниями к энтеральному зондовому питанию являются: парез кишечника, полная тонко- или толстокишечная непроходимость, неукротимая рвота, высокая

кишечная фистула, ишемия кишечника, несостоятельность межкишечного анастомоза.

Основой **лечебного питания** при ХП является **стол №5п (панкреатический)**. Диета должна быть механически и химически щадящей, малокалорийной и содержащей физиологическую норму белка (с включением 30% белка животного происхождения).

Так как жидкая пища и углеводы в наименьшей степени стимулируют панкреатическую и желудочную секрецию, пероральное питание начинают со слизистых супов, жидких протертых молочных каш, овощных пюре и киселей из фруктового сока. При расширении диеты строго соблюдается принцип постепенности как в отношении увеличения объема и калорийности рациона, так и в отношении включения в него отдельных блюд и пищевых продуктов. Необходимо принимать во внимание возможные отрицательные эффекты на течение заболевания длительного редуцированного питания, а, следовательно, перевод больных на полноценный пищевой рацион должен осуществляться в кратчайшие, по возможности, сроки, особенно это касается белковой части рациона, так как достаточное количество белка необходимо для обеспечения синтеза ингибиторов панкреатических ферментов.

Исключаются продукты, вызывающие метеоризм, содержащие грубую клетчатку, богатые экстрактивными веществами, стимулирующие секрецию пищеварительных соков (мясные и рыбные бульоны, грибные и крепкие овощные отвары, жирные сорта мяса и рыбы; жареные блюда, сырые овощи и фрукты, копчености, консервы, колбасные изделия, сдобные и свежесдобные мучные и кондитерские изделия, черный хлеб, мороженое, алкоголь, пряности и специи).

Всю пищу готовят в вареном виде, на пару жидкой или полужидкой консистенции. Режим питания дробный (5-6 раз в сутки). Перечень рекомендуемых продуктов и блюд: сухари, супы слизистые из различных круп, мясо и рыба нежирных сортов, яйцо всмятку, паровой омлет, молоко только в блюдах, творог свежеприготовленный некислый, паровые пудинги.

Несоленое сливочное масло можно добавлять в готовые блюда, овощи в виде пюре, яблоки в печеном виде, исключаются антоновские. Разрешаются протертые компоты из сухих и свежих фруктов, кисели, желе, мусс на ксилите, сорбите; чай некрепкий, минеральная вода, отвар шиповника. Подобную диету больным необходимо назначать еще 3-4 дня. Затем можно перевести больного на механически щадящий вариант диеты на 3-8 недель. А затем при стойкой ремиссии разрешить вариант диеты без механического щажения.

Традиционное питание больных хроническим панкреатитом в периоде ремиссии должно содержать повышенное количество белка – 120-140 г/сутки, 60% белка должно быть животного происхождения. Рекомендуется пониженное количество жиров (60-80 г/сутки), причем количество жира должно быть равномерно распределено на все приемы пищи в течение дня. Жиры в чистом виде из рациона исключаются вовсе. Рацион должен содержать около 350 г углеводов в сутки, главным образом за счет простых легкоусвояемых. Общий калораж должен составлять 2500-2800 ккал/сутки. Также ограничивается в рационе поваренная соль (до 6 г в сутки).

Даже при значительном улучшении состояния здоровья и кажущемся благополучии не следует допускать резких нарушений ни со стороны качественного содержания диеты, ни со стороны питания. Диета больных в этом периоде включает в основном те же продукты, что и при обострении, только блюда могут быть менее щадящими: протертые супы заменяют обычными вегетарианскими, каши могут быть более густыми, рассыпчатыми, включаются макаронные изделия, растительная клетчатка в сыром виде (овощи и фрукты), могут включаться мягкие неострые сыры, докторская колбаса, отварное мясо кусками, печеная рыба. Пищу готовят в протертом виде, на пару или запекают в духовке.

Режим питания дробный (5-6 раз в день), приемы пищи рекомендуются небольшими по объему порциями. Обязательным дополнением этому принципу является медленная еда и тщательное пережевывание пищи.

Перечень рекомендуемых продуктов и блюд: хлеб пшеничный, подсушенный, несдобное печенье, вегетарианские овощные супы (капуста исключается), крупяные супы (кроме пшена) протертые или слизистые с добавлением небольшого количества сливочного масла или сметаны. Мясо и рыба нежирных сортов в отварном или паровом виде (котлеты, фрикадельки, бефстроганов, пюре, суфле, рулет и пр.); курица, кролик, индейка, треска, окунь, щука, судак, сазан разрешаются в отварном виде куском или рубленая; белковый омлет, творог свежеприготовленный некислый, паровые пудинги. Сыр голландский, российский. Каши из различных круп, протертые полувязкие, готовятся на воде или пополам с молоком. Овощи отварные и запеченные в протертом виде (морковь, тыква, кабачки, картофель, цветная капуста, зеленый горошек, молодая фасоль, свекла), яблоки в печеном виде, исключаются антоновские. Разрешаются протертые компоты из сухих и свежих фруктов, кисели, желе, мусс на ксилите, сорбите; чай некрепкий с лимоном, фруктово-ягодные соки без сахара, разбавленные водой, отвар шиповника или черной смородины.

Таким образом, целью назначения указанной диеты является:

- обеспечение полноценного питания больного;
- создание функционального «комфорта» ПЖ, что способствует профилактике воспалительно-дегенеративных явлений в ПЖ и восстановлению ее функциональной способности;
- обеспечение химического щажения ПЖ и других органов желудочно-кишечного тракта;
- предотвратить развитие жировой инфильтрации печени;
- уменьшить рефлекторную возбудимость желчного пузыря.

Купирование боли. Для купирования боли при обострении ХП используют препараты, обладающие спазмолитической активностью, ликвидирующие спазм сфинктера Одди, восстанавливающие отток панкреатического сока, уменьшающие внутриорганное давление.

Атропин - 1 мл 0,1% раствора подкожно 2-3 раза в день;

Метацин – 1 мл 0,1% раствора подкожно 2-3 раза в день;

Гастроцепин – по 0,05 г 2-3 раза в день в таблетках;

Папаверин – по 2 мл 2% раствора;

Но-шпа – по 2-4 мл 2% раствора;

Анальгин – по 2 мл 50% раствора внутримышечно 2-3 раза в день;

Баралгин – по 5 мл внутримышечно 2-3 раза в день;

Новокаин – 100 мл 0,25% раствора внутривенно капельно;

Эуфиллин – 10 мл 2,4% раствора внутривенно медленно;

Нитроглицерин – по 0,0005 г под язык

Нейролептаналгезия – вводится внутривенно 1-2 мл 0,005% раствора наркотического анальгетика **фентанила** и 1-2 мл 0,25% раствора нейролептика **дроперидола** в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Среди препаратов, снижающих тонус сфинктера Одди, обращает на себя внимание **одестон**. Препарат оказывает избирательное спазмолитическое действие на сфинктер Одди и сфинктер желчного пузыря, а также усиливает образование и отделение желчи, т.е. снимает давление во внутри- и внепеченочной билиарной системе. Выраженным спазмолитическим действием в отношении сфинктера Одди обладает **дюспаталин (мебеверин)**. Этот препарат в 20-40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди. Кроме того, дюспаталин нормализует тонус кишки, т.е. устраняет гиперперистальтику и спазм, не вызывая гипотонии.

При недостаточности сфинктера Одди (дуодено- или билиопанкреатический рефлюкс) следует назначать прокинетики: **метоклопрамид, мотилиум, сульпирид или координакс** в средних терапевтических дозах.

На практике часто трудно решить, что предпочесть – спазмолитики или гастрокинетики. Этот вопрос помогает решить, кроме ЭРХПГ и эндоскопического УЗИ, **проба с морфином и нитроглицерином**. Если

морфин усиливает боль, а нитроглицерин – уменьшает, то следует думать о спазме сфинктера Одди.

Универсальным корректором моторики пищеварительного тракта, в том числе сфинктера Одди, является *дебридат (тримебутин малеат)*, который назначают по 1-2 табл. (100-200 мг) 3 раза в день. Действуя на энкефалинергическую систему кишечника и обладая сродством к рецепторам подавления и возбуждения, препарат оказывает стимулирующее действие при гипокинетических состояниях гладкой мускулатуры кишечника и спазмолитическое – при гиперкинетических, корригируя и тонус сфинктеров.

Антибактериальной терапии придают одно из центральных мест в лечении панкреатитов, т.к. в ряде случаев она является этиотропной, а также предупреждает развитие инфекционно-гнойных осложнений ОП, ХРП, предотвращает транслокацию микробной флоры из просвета кишки в брюшную полость. Доказана возможность проникновения бактерий в ПЖ четырьмя путями: гематогенным, восходящим из ДПК или общей части холедоха и вирсунгова протока, из портальной вены, путем транслокации из кишки через лимфатические пути, т.к. у больных повышается кишечная проницаемость.

При выборе антибактериального препарата следует учитывать их следующие качества:

- степень проникновения в ткань ПЖ;
- выраженность эффекта относительно микробной флоры, наиболее часто встречающейся при ОП и ХРП;
- наличие у препарата панкреотоксичности.

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

- препараты, хорошо проникающие в ткань ПЖ и создающие в ней концентрации, значительно превышающие минимально подавляющую, - карбапенемы, фторхинолоны (*ципрофлоксацин*

и, особенно, *нефлуксацин*), *клиндамицин*, *мезлоциллин*. *Метронидазол* также достигает бактерицидной концентрации в ткани ПЖ для анаэробных бактерий, поэтому его целесообразно использовать в комбинации с цефалоспоридами III-IV поколения. При грибковом поражении ПЖ препаратом выбора является *флуконазол*;

- препараты, тканевая концентрация которых в ПЖ при внутривенном введении превышает минимально подавляющую. В эту группу входят защищенные пенициллины (*тазобактам* и *тикарциллин*), а также цефалоспорины III (*цефоперазон* и *цефотаксим*) и IV (*цефепим*) поколений;
- препараты, плохо проникающие в ПЖ, доза которых в ее ткани не достигает минимально подавляющей – аминогликозиды, цефалоспорины I поколения, тетрациклины, аминопенициллины.

Чаще других обнаруживают *E. coli* и *Staph. aureus*. Для их подавления рекомендуют цефуроксим в виде внутривенных вливаний по 1,5 г 3 раза в день, клаксид по 500 мг 2 раза в день до клинического выздоровления. Из других антибактериальных средств эффективны тиенам, цефтазим, амикацин и метронидазол. Для борьбы с псевдомонадами, энтерококком, стафилококком и грибами рода *Candida* назначают ванкомицин, имипенем и флуконазол.

При ОП, особенно некротизирующем, важен перитонеальный лаваж в течение 5-7 суток, который снижает вероятность сепсиса.

Развитию аутолиза способствует «поломка» механизмов самозащиты ПЖ. Целостность мембран панкреатитов обусловлена по существу динамическим равновесием между утратой поврежденных структур (фосфолипидов) и притоком вновь синтезированных молекул. Поэтому назначение **мембраностабилизаторов (цитопротекторов)** относится к базисной терапии гиперферментемических панкреатитов. Препаратом выбора является *Эссенциале Н*. Особенно эффективен Эссенциале Н при ОП,

ХРП алкогольной этиологии, т.к. препарат хорошо проникает через мембраны панкреатитов и ускоряет метаболизм этанола. Эссенциальные фосфолипиды не только восстанавливают поврежденные мембраны, но и защищают целостные мембраны от повреждения и, что является особенно важным прогностическим критерием, замедляют индуцированный ацетальдегидом синтез коллагена. Эссенциальные фосфолипиды подавляют синтез провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе панкреатитов; влияют на агрегацию эритроцитов и тромбоцитов; повышают антиоксидантные функции мембран; оказывают гипогликемический эффект, увеличивая чувствительность инсулиновых рецепторов; благодаря своим гидрофильным и гидрофобным свойствам, являются эмульгаторами желчи и обеспечивают ее нормальное коллоидное состояние, что особенно важно при билиарных панкреатитах. Эссенциале Н назначается внутривенно по 500-750 мг (2-3 ампулы) в сутки 10 дней, а затем по 1800 мг в сутки (по 2 капсулы 3 раза в день) длительно - 2-3 месяца.

Коррекция ферментно-ингибиторного дисбаланса (ФИД)

является центральным звеном патогенеза панкреатитов. Основным патогенетическим принципом лечения гиперферментных панкреатитов является снижение функциональной активности ацинарных клеток – подавление продукции ими ферментов. Этот принцип – **создание функционального покоя ПЖ**. Функциональный покой ПЖ может быть обеспечен двумя путями: снижением стимулирующих влияний на внешнесекреторную функцию и воздействием на сами панкреатиты.

Созданию функционального покоя ПЖ способствует диета со значительным ограничением жира, а при выраженном болевом синдроме – *голод*. При голодании назначают *парентеральное питание* белковыми гидролизатами и жировыми эмульсиями, которые имеют и антиферментное значение, являясь мишенями для иммобилизации циркулирующей в крови липазы.

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

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

Соматостатин (сандостатин, октреотид) – выражено подавляет продукцию секретина, панкреозимина, соляной кислоты, пепсина, нервную стимуляцию ПЖ, стимулирует высвобождение кальцитонина, препятствует вхождению кальция в панкреатиты и гастринциты. В результате этого значительно снижается синтез ПЖ ферментов, бикарбонатов, уменьшается объем секрета. При ОП проводят инфузию сандостатина в течение 12 часов со скоростью 3-3,5 мкг/кг массы тела в час, затем 100-200 мкг подкожно 2-3 раза в день 5-14 дней; при ХРП вводят 0,05-0,1 мг подкожно 2 раза в день 5-7 дней. В практику лечения панкреатитов в последние годы входят пролонгированные формы сандостатина – **соматулин** (ланреотид), эффект которого продолжается 10-14 дней; **сандостатин ЛАР**, инъекция которого производится один раз в месяц.

Даларгин – синтетический аналог лейэнкефалина – снижает желудочную и панкреатическую секрецию, имеет анальгезирующую, антидепрессивную активность. При ОП назначают 1 мл внутримышечно 4-5 раз в день, при ХРП – 2 раза в день. Сходное с даларгином, но более выраженное действие оказывают синтетические пептиды **глюдалан** и **тагефлар**.

Кальцитонин (микальцик) – снижает продукцию ферментов ПЖ за счет уменьшения уровня кальция в крови (подавляет его выход из костей). Препарат особенно показан при гиперпаратиреозе; не влияет на моторику

ЖКТ, обладает анальгетическим эффектом. Назначается в дозе 5 МЕ/кг массы тела внутримышечно 2 раза в день при ХРП или внутривенно при ОП.

Блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (*циметидин, ранитидин, фамотидин*) – снижают желудочную секрецию и, тем самым, уменьшают секретинную стимуляцию ПЖ. Показано внутривенное введение *квamatела* по 20 мг 2 раза в день.

M-холинолитики (*атропин, метацин, платифиллин, бускопан, хлорозил, белластезин, гастроцепин*) – издавна применяются при гиперферментных панкреатитах, т.к. ПЖ имеет преимущественно вагусную иннервацию. Препараты уменьшают реакцию на парасимпатическую импульсацию, в результате значительно снижаются желудочная и панкреатическая секреция, развивается спазмолитический эффект, в том числе в отношении сфинктера Одди. В последние годы с успехом назначают бускопан по 10 мг 3 раза в день или по 1 мл подкожно 2-3 раза в день. Гастроцепин при ОП – 20-30 мг в сутки в 2-3 приема внутривенно медленно или капельно, при ХРП – 50 мг 2-3 раза в день внутрь или 10 мг (2 мл) внутримышечно 2 раза в день. M-холинолитики нежелательны при дуоденостазе.

Блокаторы протонной помпы (*омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол, эзомепразол*) – резко подавляют синтез соляной кислоты париетальными клетками слизистой желудка, из-за чего существенно снижают выработку секретина и внешнесекреторную активность ПЖ. В результате препараты оказывают выраженный обезболивающий эффект при панкреатитах у больных, резистентных к блокаторам H_2 -гистаминовых рецепторов. Рекомендуемые дозы: омепразол – внутрь по 20 мг однократно или двукратно, лансопразол – внутрь по 30 мг однократно, пантопразол – внутрь по 40 мг однократно, рабепразол – внутрь по 20 мг дважды в день.

Антациды – снижают продукцию секретина под влиянием соляной кислоты, чем способствуют функциональному покою ПЖ. Современным

антацидным препаратом является *маалокс*. Применяют по 1 п. 3-4 раз в день.

Заместительная полиферментная терапия. Показаниями для проведения заместительной ферментной терапии при ХП являются:

- стеаторея при условии потери с калом более 15 г жира в сутки;
- прогрессирующая трофологическая недостаточность при адекватности калоража ежедневного рациона;
- стойкий диарейный синдром и диспептические жалобы.

Основой большинства ферментных препаратов являются *амилаза, протеазы, липаза* животного происхождения, содержащиеся в панкреатине из ПЖ свиней. Липаза гидролизует нейтральный жир, амилаза расщепляет внеклеточные полисахариды – крахмал, гликоген – но не участвует в переваривании растительных оболочек. Протеазы, основным из которых является трипсин, расщепляют белки.

Применяются следующие **группы ферментных препаратов:**

- I. **Экстракты** слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидин-пепсин, пепсидил, пепсин К).
- II. **Препараты панкреатина**, основными ферментами которых являются липаза, амилаза, протеазы (панкреатин, мезим-форте, ликреаз, трифермент, панцитрат и др.).
- III. **Комбинация** панкреатина с дополнительными компонентами: 1. С компонентами желчи, гемицеллюлазой (фестал, дигестал, энзистал и др.). 2. С диметиконом, симетиконом (пепфиз, панкреофлат, энзимтал, юнэнзим). 3. С пепсином, аминокислотами, HCL, холевой кислоты (панзинорм-форте).
- IV. **Препараты** на основе растительных (или фунгальных) ферментов (энзимтал, пепфиз, ораза, солизим и др.).

V. Препараты-комбинации панкреатина с растительными (или фунгальными) ферментами: 1. Панкреаль Киршнера. 2. Комбинации (панкреатин и экстракт рисового грибка).

VI. Препараты на основе лактазы (лактраза, тилактраза).

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в ДПК. Известно, что воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к разрушению до 90% их количества, поэтому путем преодоления кислотного желудочного барьера явилось создание полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке.

Использование кислотоустойчивых форм панкреатических ферментов ставит два существенных условия:

1. Интрагастральные значения pH не должны превышать 5, так как в этом случае ферменты будут освобождаться от энтеросолюбильной оболочки уже в желудке. В этом случае часть ферментов будет необратимо разрушена при реацидификации.
2. Интрадуоденальные значения pH должны быть не ниже 5,5 для адекватного высвобождения ферментов в ДПК.

Большинство ферментных препаратов выпускается в виде драже или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, размер большинства таблеток или драже составляет 5 мм и более. Тем не менее, известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм при оптимальном размере 1,4 мм. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в ДПК. В результате препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения. В то же время, если таблетка или драже длительное время находятся в желудке, энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются.

Для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и адекватного пассажа из желудка в ДПК были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде микросфер, диаметр которых не превышает 2 мм. Препараты покрыты энтеросолюбильными оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микросферы смешиваются с пищей и постепенно поступают в ДПК. При рН дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом практически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, когда панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка.

Таким образом, именно микросферические препараты можно отнести к самым современным полиферментным средствам для заместительной ферментной терапии, в том числе отвечающим современным требованиям:

- препараты должны быть животного, преимущественно свиного происхождения;
- содержание достаточного количества ферментов, обеспечивающих полный гидролиз нутриентов в полости ДПК;
- наличие оболочки, защищающей ферменты от переваривания желудочным соком;
- равномерное и быстрое перемешивание с пищей;
- одновременный пассаж ферментов с пищей;
- быстрое освобождение ферментов в верхних отделах тонкой кишки;
- отсутствие желчных кислот в составе препарата;
- безопасность, отсутствие токсичности.

Лекарственным средством, полностью удовлетворяющим вышеуказанным требованиям и используемым в последнее время, является

полиферментный препарат в виде микросфер (*Креон 10000 и Креон 25000*), покрытых энтеросолюбильной оболочкой.

К редким возможным побочным эффектам, возникающим при приеме полиферментных препаратов, следует отнести: болезненные ощущения в ротовой полости; раздражение кожи в перианальной области; дискомфорт в животе; гиперурикемию; аллергические реакции; нарушение всасывания фолиевой кислоты. Наиболее тяжелое осложнение, возникающее при длительном приеме очень высоких доз полиферментных препаратов – фиброз терминальной части подвздошной кишки и правых отделов ободочной кишки, или фиброзная колопатия.

Причины неэффективности заместительной ферментной терапии могут быть следующими:

- неправильно установленный диагноз;
- наличие сопутствующей ХП патологии, утяжеляющей синдром мальабсорбции и требующий специфического лечения (глютеновая энтеропатия, воспалительные заболевания кишечника, тиреотоксикоз, глистные инвазии и т.д.);
- назначение препаратов панкреатина, не имеющих кислотозащитной оболочки (панкреаль Киршнера) без блокаторов желудочной секреции;
- назначение таблетированных препаратов панкреатина в энтеросолюбильной оболочке (асинхронный гастродуоденальный транспорт);
- назначение желчьсодержащих препаратов, усиливающих перистальтику и вызывающих осмотическую диарею;
- назначение неадекватно низких доз ферментов для снижения общей стоимости лечения;
- недоучет возможных механизмов, приводящих к вторичной панкреатической недостаточности (желудочная гиперсекреция с

ацидификацией ДПК, цирроз печени, синдром избыточного бактериального роста и т.д.).

Влияние на следствия ферментно-ингибиторного дисбаланса (ФИД). Важнейшее следствие ФИД в ткани ПЖ – активация калликреин-кининовой системы, приводящая к нарушению микроциркуляции, усугублению отека органа, нарушению соотношения между коагуляцией и фибринолизом, гипергистаминемии и гиперсеротонинемии.

Традиционными средствами торможения активности калликреин-кининовой системы являются антиферментные препараты или ингибиторы протеаз, которые делятся на две группы: *естественные (апротинин, пантрипин и их аналоги – контрикал, гордокс, трасилол, цалол) и искусственные (ε-аминокапроновая кислота, метилурацил, пентоксил).*

Естественные ингибиторы изготавливают из ПЖ, слюнных желез, легких животных. Препараты снижают активность в крови калликреина, вследствие чего замедляется синтез брадикинина, и уменьшается отек ПЖ, интенсивность боли. Антиферментные препараты быстро выводятся из кровеносного русла, практически не проникают в ткань ПЖ и поэтому не могут подавлять тканевой ФИД и ограничивать очаг аутолиза. Кроме того, вышеперечисленные средства не влияют на активность фосфолипазы А₂, которая играет важную роль в патогенезе заболевания. Все это указывает на необходимость сочетания в лечении гиперферментных панкреатитов препаратов, обеспечивающих функциональный покой ПЖ с ингибиторами протеаз. Назначение лишь одних ингибиторов можно сравнить с лечением ожога, на который продолжает действовать покой. Но это не значит, что от ингибиторов протеаз следует отказаться. Они оказывают выраженный противоотечный эффект в отношении ПЖ в условиях «кининового взрыва», поэтому уменьшают боль. Кроме того, апротинин временно угнетает внутриклеточный синтез белка, а значит и экзокринную функцию ПЖ,

уменьшает дисфункцию тромбоцитов, является одним из основных средств купирования геморрагических проявлений ДВС-синдрома, когда скорость фибринолиза выше скорости свертывания. *Контрикал* назначают в дозе 20-100 тысяч аТрЕ, *трасилол* – 50-200 тысяч КИЕ, гордокс -100-200 тысяч КИЕ в сутки внутривенно капельно в 2-3 приема. Предпочтение среди естественных ингибиторов в настоящее время отдают низкомолекулярному препарату *FOY (габексам)*, который назначают по 0,1 г (растворяют в 500 мл 5% глюкозы) внутривенно капельно 7-10 дней. Доказано, что FOY проникает в панкреатиты, уменьшает выраженность спазма сфинктера Одди. Эффект искусственных ингибиторов уступает влиянию естественных препаратов, поэтому как самостоятельное средство их применяют при легких формах ХРП. Рекомендуемые дозы ϵ -аминокапроновой кислоты – 5% раствор 150,0-200,0 внутривенно капельно 1-2 раза в день 10-12 дней, а затем внутрь по 1 г 3 раза в день. Положительным свойством аминокaproновой кислоты является ее неспецифический десенсибилизирующий эффект. Показанием для ингибиторов протеаз является феномен «уклонения» ферментов в кровь.

При ОП, тяжелых атаках ХРП применяют *свежезамороженную плазму* (500-1000 мл/сут), *альбумин*, содержащие естественные ингибиторы протеолитических ферментов. Рекомендуют переливать 200 мл альбумина ежедневно первые 4-5 дней от начала ОП.

Для решения вопроса о лечении конкретного больного ОП или ХРП предлагают ступенчатую схему коррекции ФИД. Такой подход предусматривает переход на более высокую ступень на любом этапе при неудовлетворительных результатах лечения и постепенный переход вниз при достижении хорошего эффекта. Каждая ступень представляет собой базисную терапию в сочетании с другими медикаментами.

Базисная терапия – это коррекция оттока панкреатического секрета, возможные этиотропные мероприятия, антибактериальные препараты и цитопротекторы.

I ступень – базис + гастропепин per os + H₂-блокатор per os + ФП.

II ступень – базис + гастропепин парентерально + блокатор протоновой помпы per os или H₂-блокатор парентерально + ФП + ε-аминокапроновая кислота.

III ступень – базис + атропин парентерально + блокатор протоновой помпы желательно парентерально + естественный ингибитор.

IV ступень – III ступень + 5-фторурацил или рибонуклеаза, или сандостатин, или гемосорбция, или их сочетание.

Коррекция нарушений микроциркуляции проводится гепарином до 50 тыс ЕД в сутки, ноотропилем, тренталом, курантилом, реополиглюкином.

Для предупреждения и лечения ДВС-синдрома рекомендуют внутривенные инфузии никотиновой кислоты 3 мг/кг, эуфиллина 10 мг/кг, реополиглюкина 15 мг/кг, контрикала 100 ЕД/кг, гепарина 50 тысяч ч ЕД в сутки.

Контроль уровня электролитов и рН – при алкалозе проводят инфузии *7,4% раствора хлористого калия*, а при ацидозе – *5% раствора соды*. При электролитных нарушениях вводят гипертонические растворы солей калия, натрия, кальция. К этим инфузиям целесообразно добавлять внутримышечное введение анаболических стероидов, аскорбиновой кислоты, витаминов В₁ и В₆. Они способствуют уменьшению проницаемости капилляров, усиливают антибактериальный эффект антибиотиков.

Для снижения выраженности аутолитических процессов ПЖ применяют *антиоксиданты*, адаптогены – кавинтон, рибоксин, метионин, аскорбиновую кислоту, витамины РР, К, аевит, токоферола ацетат, мексидол, унитиол, Эссенциале Н, липоевую кислоту, цернитин, селен

Иммуномодуляция особенно важна при гиперферментных панкреатитах, так как трипсин, антимераболиты и антиферментные препараты обладают иммунодепрессивными свойствами. Выбор иммуномодулирующего препарата зависит от варианта иммунограммы

больного. Могут быть назначены *тималин, Т-активин, спленин, пентаглобин* в обычных дозах. При ОП в случае лимфопении в сочетании с подавлением клеточного иммунитета применяют *антилимфон* однократно 0,8 мг/кг массы тела на растворе Рингера. При дефиците и клеточного, и гуморального звена назначают *диуцифон* – 4 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в день 3-4 дня.

Коррекция гемодинамических нарушений, борьба с эндотоксикозом. Рекомендуют проводить инфузионную терапию *неогемодезом, полидезом, желатинолем, мафусолом* (последний уменьшает выраженность и повышает переносимость гипоксии). Традиционным и эффективным способом дезинтоксикации является форсированный диурез. Хорошие результаты дает назначение *лактюлозы (дюфалака)*. Препарат уменьшает интоксикацию, корригируя кишечную микрофлору (подавляет протеолитическую и стимулирует рост полезной сахаролитической флоры). Возможно удаление эндогенных токсических веществ с частью компонентов внутренней среды – *замещение крови, плазмаферез, наружное отведение лимфы*. Разработаны методы, моделирующие экскреторные механизмы детоксикации (*перитонеальный диализ, гемо- или ультрафильтрация крови*).

Лечение пареза кишечника при ОП состоит прежде всего в купировании болевого синдрома и гиперсимпатикотонии. Для этого применяют новокаиновые блокады (эпидуральную, забрюшинную и др.), назначают ганглиоблокаторы, аминазин, бутироксан, пирроксан. Необходимо также проводить аспирацию желудочного содержимого, назначать антихолинэстеразные средства (прозеринин, калимин, убретид и др.). При неэффективности этих мероприятий показана электростимуляция кишечной моторики с помощью желудочных зондов-электродов или прямого электродействия на водитель ритма кишечной моторики.

Основной задачей врача при лечении **больных гипоферментными панкреатитами** является уменьшение проявлений функциональной недостаточности ПЖ. Назначают стимуляторы продукции собственных ферментов ПЖ - *эуфиллин или глюконат кальция* вначале внутривенно один раз в день в течение 10-14 дней, а затем внутрь в течение трех-четырех недель.

Повышение внешнесекреторной активности ПЖ можно достичь через стимуляцию желудочной секреции. Это особенно целесообразно при гастрогенном панкреатите, развившемся на фоне гипо- или анацидного гастрита. Таким больным в терапию включают *плантаглюцид, ацидин-пепсин, пепсидил* в обычных дозах. Способность стимулировать внешнюю секрецию ПЖ присуща желчным кислотам, а значит и желчегонным препаратам. Однако, их назначение возможно при отсутствии конкрементов в желчном пузыре и только вне обострения ХРП из-за возможности усиления боли и других проявлений заболевания.

При неэффективности вышеперечисленных средств показаны ферментные препараты, замещающие и дополняющие продукцию собственных ферментов ПЖ.

При гипотрофии необходимы анаболические стероиды (*ретаболил, неробол* и др.) в обычных дозах, коррекция анемии. При гипоферментных панкреатитах показаны *витамины, рибоксин, липоевая кислота, трентал, курантил, гепарин, антиоксиданты и адаптогены (токоферола ацетат, витамин А)*. Для торможения пролиферации соединительной ткани назначают *делагил* по 1 таблетке (0,25) утром и вечером в течение месяца, а затем 1 таблетка на ночь длительно.

Так как при гипоферментных панкреатитах часто развивается дисбиоз кишечника, то больным проводят терапию кишечными антисептиками с переходом на прием *бактисубтила, коли-бактерина, бификола, линекса и других препаратов*. Целесообразен длительный прием *хилака-форте* у

больных с низкой желудочной секрецией и отсутствием признаков обострения ХРП.

Ферментативная недостаточность ПЖ закономерно сопровождается метеоризмом и учащением стула. Для купирования этих проявлений целесообразно назначать *смекту*, которая обладает обволакивающим, закрепляющим эффектами, адсорбирует продукты гниения и брожения, токсины патогенных и условно патогенных бактерий, поселяющихся в тонкой и толстой кишке при энтеропанкреатическом синдроме и дисбиозе. Особенно обосновано применение смекты у больных, имеющих повышенную кислотообразующую функцию желудка, сопутствующие язвенную болезнь или эрозивный гастродуоденит, рефлюкс-эзофагит, так как смекта адсорбирует хлористоводородную кислоту, пепсин, *H.pylori*. Выраженный положительный эффект при метеоризме оказывает *эспумизан* по 1-2 капсулы или 1-2 чайные ложки эмульсии 3-5 раз в день. Действующее вещество эспумизана – симетикон – действует как пеногаситель, уменьшая поверхностное натяжение газовых пузырьков.

При панкреатогенном сахарном диабете проводится коррекция углеводного обмена сахароснижающими препаратами.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

1. САМЫМ ЦЕННЫМ ЛАБОРАТОРНЫМ ПОКАЗАТЕЛЕМ В ДИАГНОСТИКЕ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ЯВЛЯЕТСЯ?
 - а) лейкоцитоз
 - б) уровень аминотрансфераз крови
 - в) уровень амилазы крови и мочи
 - г) уровень щелочной фосфатазы
 - д) гипергликемия

2. В БОРЬБЕ С БОЛЬЮ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ СРЕДСТВА, КРОМЕ:
 - а) новокаина
 - б) фентанила
 - в) баралгина
 - г) морфия
 - д) анальгина

3. КАКОЙ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ МЕТОДОВ ЯВЛЯЕТСЯ НАИБОЛЕЕ СУЩЕСТВЕННЫМ В ДИАГНОСТИКЕ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА?
 - а) дуоденальный секретин-панкреозиминный тест
 - б) сцинтиграфия поджелудочной железы
 - в) определение содержания жира в кале
 - г) все перечисленные методы
 - д) ни один из перечисленных методов

4. ПОД ВЛИЯНИЕМ КАКОГО СРЕДСТВА ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА УВЕЛИЧИВАЕТ СЕКРЕЦИЮ СОКА И ГИДРОКАРБОНАТОВ?

- а) холецистокинина
 - б) секретина
 - в) атропина
 - г) молока
 - д) аскорбиновой кислоты
5. ПРИ ТЕРАПИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ СРЕДСТВА, КРОМЕ ОДНОГО:
- а) альмагель
 - б) голодание
 - в) тепловые процедуры
 - г) новокаин
 - д) трасилол
6. СТИМУЛЯТОРАМИ ПАНКРЕАТИЧЕСКОЙ СЕКРЕЦИИ ЯВЛЯЮТСЯ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ ГОРМОНЫ, КРОМЕ ОДНОГО:
- а) гастрин
 - б) секретин
 - в) соматостатин
 - г) холецистокинин
 - д) инсулин
7. НАИМЕНЕЕ ИНФОРМАТИВНЫМ МЕТОДОМ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ЯВЛЯЕТСЯ:
- а) эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
 - б) лапароскопия
 - в) УЗИ органов брюшной полости
 - г) компьютерная томография
 - д) прозериновый тест

8. ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ИСПОЛЬЗУЮТ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ, КРОМЕ ОДНОГО:
- а) иглорефлексотерапия
 - б) ионофорез новокаина
 - в) электродрайвинг трасилола
 - г) ультрафиолетовое облучение
 - д) гипербарическая оксигенация
9. В ПЕРВЫЕ ДНИ ВЫРАЖЕННОГО ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ИСПОЛЬЗУЮТ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ СРЕДСТВА, КРОМЕ ОДНОГО:
- а) пищеварительные панкреатические ферменты
 - б) диета, механически и химически щадящая, с резким ограничением жиров и высоким содержанием белка
 - в) постоянное откачивание желудочного содержимого через назальный зонд
 - г) ингибиторы протеолитических ферментов
 - д) блокаторы H_2 -рецепторов гистамина
10. ФАКТОРАМИ, СПОСОБСТВУЮЩИМИ РАЗВИТИЮ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА, ЯВЛЯЮТСЯ ВСЕ ПЕРЕЧИСЛЕННЫЕ, КРОМЕ ОДНОГО:
- а) склеротические изменения большого дуоденального сосочка
 - б) высокая кислотность желудочного сока
 - в) рефлекс желчи в панкреатический проток
 - г) лимфогенное проникновение инфекции
 - д) злоупотребление алкоголем
11. ХРОНИЧЕСКИЙ РЕЦЕДИВИРУЮЩИЙ ПАНКРЕАТИТ НАБЛЮДАЕТСЯ ЧАЩЕ ВСЕГО ПРИ:
- а) язвенной болезни
 - б) холелитиазе

- в) постгастрорезекционном синдроме
- г) хроническом колите
- д) лямблиозе

12. КАКОЕ СРЕДСТВО ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ АКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ:

- а) антациды
- б) холинолитики
- в) циметидин
- г) трасилол
- д) тразикор
- е) сандостатин

13. КАКИЕ ПРЕПАРАТЫ ОТНОСЯТСЯ К ИНГИБИТОРАМ ПРОТЕАЗ:

- а) но-шпа
- б) контрикал
- в) трихопол
- г) гордокс
- д) аминокaproновая кислота

14. КАКИЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ ГОРДОКСА:

- а) сердечная недостаточность
- б) аллергические реакции
- в) хронические гепатиты
- г) индивидуальная непереносимость
- д) тромбофлебит

15. α -АМИЛАЗА КАТАЛИЗИРУЕТ ГИДРОЛИЗ:

- а) крахмала
- б) глюкозы
- в) дисахаридов
- г) клетчатки

- д) всего перечисленного
16. СИНДРОМ НАРУШЕНИЯ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ ВКЛЮЧАЕТ В СЕБЯ, КРОМЕ:
- а) снижение секреции инсулина
 - б) нарушение толерантности к глюкозе
 - в) сахарный диабет
 - г) симптомы кишечной диспепсии
17. К СИМПТОМАМ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ОТНОСЯТСЯ ВСЕ, КРОМЕ:
- а) болезненность в зоне Шоффара
 - б) болезненность в зоне Губергрица-Скульского
 - в) положительный симптом Дежардена
 - г) положительный симптом Мейо-Робсона
 - д) положительный симптом Ортнера
18. АКТИВНОСТЬ ТРИПСИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПОВЫШАЕТСЯ:
- а) при остром панкреатите
 - б) при обострении хронического панкреатита
 - в) при язвенной болезни
 - г) при перитоните
 - д) при холецистите
19. ОСНОВНЫМИ ЗАДАЧАМИ ЛЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ЯВЛЯЮТСЯ:
- а) подавление желудочной секреции
 - б) подавление секреции поджелудочной железы
 - в) ингибция протеолиза ткани поджелудочной железы
 - г) восстановление оттока секрета железы
 - д) снижение давления в просвете двенадцатиперстной кишки
 - е) все перечисленное

20. УЗИ-ПРИЗНАКАМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ЯВЛЯЮТСЯ:

- а) неоднородность структуры поджелудочной железы с участками повышенной эхогенности
- б) ограничение смещения железы при дыхании, ригидность ее при пальпации
- в) неровный контур поджелудочной железы
- г) неровномерно расширенный вирсунгов проток
- д) диффузное повышение эхогенности поджелудочной железы
- е) все перечисленное

21. СРЕДИ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ВЫДЕЛЯЮТ:

- а) болевую форму
- б) хроническую рецидивирующую форму
- в) безболевою форму
- г) псевдоопухолевую форму
- д) все перечисленное

22. ХАРАКТЕРНЫМ КЛИНИЧЕСКИМ ПРИЗНАКОМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ЯВЛЯЕТСЯ:

- а) развитие сахарного диабета
- б) снижение функции внешней секреции (гипоферментемия)
- в) желтуха
- г) повышение активности aminотрансфераз
- д) гепатомегалия

23. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЕЙ ПРИ ПАНКРЕАТИТЕ:

- а) чаще локализуются в верхней половине живота
- б) чаще локализуются в левом подреберье
- в) носят опоясывающий характер, усиливаются в положении на спине

- г) чаще локализуются в правом подреберье
- д) верно б) и в)

24. НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫМИ ПОСЛЕДСТВИЯМИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ЯВЛЯЮТСЯ:

- а) экзокринная недостаточность поджелудочной железы
- б) перитонит
- в) псевдокисты
- г) асцит
- д) все перечисленные

25. ПРИ ОБОСТРЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В КОМПЛЕКСНУЮ ТЕРАПИИ ЦЕЛЕСООБРАЗНО ВКЛЮЧИТЬ:

- а) баралгин
- б) контрикал (трасилол)
- в) жидкие антациды
- г) блокаторы H_2 -рецепторов гистамина
- д) все перечисленное

Эталоны ответов

1 – в 2 – г 3 – а 4 – б 5 – в 6 – в 7 – б 8 – г 9 – б 10 – г 11 – б 12 – г
13 – б,г 14 - б,г,д 15 – а 16 – г 17 – д 18 – б 19 – е 20 – е 21 – д 22 –
б 23 – д 24 – а 25 – д

ЛИТЕРАТУРА:

1. Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Принципы диагностики и коррекция экзокринной панкреатической недостаточности //Леч. врач.-2002.-№6.- С.20-24;
2. Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. – М.: Медпрактика – М, 2003.-100 с.
3. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Рекомендации к назначению ферментных препаратов при синдроме нарушенного пищеварения и всасывания //Леч. Врач.-2001.-№5-6.-С. 48-50, 52.
4. Деструктивный панкреатит: Стандарты диагностики и лечения /В.С. Савельев, М.И. Филимонов //Анналы хир. Гепатол.-2001.-№2.-С.115-122.
5. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей.-М., 2005.
6. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический билиарнозависимый панкреатит.-М., 2005., 70 с.
7. Коротько Г.Ф. Секрция поджелудочной железы.- М.: «Триада-Х», 2002.-С.24-34.
8. Лопаткина Т.Н. Хронический панкреатит: проблемы диагностики, роль нарушений желчевыделения и подходы к лечению //Клин. фармакол. Тер.- 2004.- №1.-С.9-11.
9. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А. и др. Хронический панкреатит // Учебное пособие.-М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003.-80 с.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Синдром внешнесекреторной панкреатической недостаточности // Врачебная газета.-2003.-№11.- С.19-21.
11. Окорочков А.Н. Лечение болезней внутренних органов.- М.:Медицинская литература.-2006.-533с.

12. Огороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов.-М.: Медицинская литература.-2006.-540 с.
13. Панфилов С.А., Панфилова Е.В. Диагностика заболеваний печени, билиарного тракта, поджелудочной железы, селезенки и надпочечников с курсом патологической анатомии.- М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003.-215 с.
14. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита //Клин. Мед.-2001.-№9.-С.15-20.