

И.В. Маев
Ю.А. Кучерявый



БИБЛИОТЕКА
ВРАЧА-СПЕЦИАЛИСТА

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

Болезни поджелудочной железы

ПРАКТИЧЕСКОЕ РУКОВОДСТВО

Москва



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

2009

УДК 616.44(083.13)
ББК 54.15
М13

Маев И.В., Кучерявый Ю.А.

М13 **Болезни поджелудочной железы: практическое руководство.** — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 736 с. : ил.
ISBN 978-5-9704-1002-8

Предлагаемое читателю издание посвящено заболеваниям поджелудочной железы. В книге приведены сведения об анатомии и физиологии поджелудочной железы, освещены общие вопросы диагностики заболеваний этого органа. Во второй части руководства, посвященной частной панкреатологии, подробно рассмотрены вопросы этиологии, патогенеза, классификации, клинической картины, современной лабораторной и инструментальной диагностики различных болезней поджелудочной железы и смежных органов, их лечения и профилактики. Особое внимание уделено консервативному лечению, в общих чертах приведены показания и основные принципы эндоскопических и хирургических методов лечения.

В основном тексте руководства размещена только часть рисунков, для более удобного усвоения материала на прилагаемом компакт-диске дано более 300 иллюстраций.

Предназначено для гастроэнтерологов, слушателей курсов последипломного профессионального образования по гастроэнтерологии.

УДК 616.44(083.13)
ББК 54.15

Права на данное издание принадлежат издательской группе «ГЭОТАР-Медиа». Воспроизведение и распространение в каком бы то ни было виде части или целого издания не могут быть осуществлены без письменного разрешения издательской группы.

ISBN 978-5-9704-1002-8

© Коллектив авторов, 2009
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009

ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений	11
Введение	13
ЧАСТЬ I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ	
ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	17
Глава 1. Функциональная анатомия поджелудочной железы	18
1.1. Эмбриология поджелудочной железы	18
1.1.1. Развитие двенадцатиперстной кишки	18
1.1.2. Развитие поджелудочной железы	20
1.2. Анатомия поджелудочной железы	23
1.3. Краткая анатомия желчевыводящих путей	27
1.4. Краткая анатомия двенадцатиперстной кишки	28
1.5. Гистологическое строение поджелудочной железы	31
1.6. Особенности физиологии поджелудочной железы	32
1.6.1. Периодическая секреция	35
1.6.2. Стимулированная секреция	36
1.6.3. Регуляция секреции поджелудочной железы	38
1.6.4. Фазы секреции поджелудочной железы	41
Глава 2. Методы исследований при заболеваниях	
поджелудочной железы	44
2.1. Клинические методы	44
2.1.1. Основные клинические синдромы	44
2.1.1.1. Болевой абдоминальный синдром	45
2.1.1.2. Синдром внешнесекреторной недостаточности	48
2.1.1.3. Синдром эндокринных нарушений	51
2.1.1.4. Клинические синдромы, обусловленные	
выраженной ферментемией	52
2.1.1.5. Синдромы сдавления соседних органов	53
2.1.2. Анамнез и данные объективного обследования	55
2.1.3. Белково-энергетическая недостаточность	59
2.1.2.1. I этап диагностики белково-энергетической	
недостаточности	61
2.1.2.2. II этап диагностики белково-энергетической	
недостаточности	64
2.1.2.3. III этап диагностики белково-энергетической	
недостаточности	68
2.1.2.4. IV этап диагностики белково-энергетической	
недостаточности	70
2.2. Инструментальные методы диагностики заболеваний	
поджелудочной железы	72
2.2.1. Ультразвуковая диагностика	72
2.2.1.1. Классическое (трансабдоминальное)	
ультразвуковое исследование	72

2.2.1.2. Эндоскопическая ультрасонография	76
2.2.2. Компьютерная томография	79
2.2.3. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография	81
2.2.4. Магнитно-резонансная томография и магнитно-резонансная холангиопанкреатография	83
2.2.5. Эндоскопическое исследование	87
2.2.6. Манометрия сфинктера Одди	89
2.2.7. Другие методы инструментальной диагностики, применяемые при заболеваниях поджелудочной железы	90
2.2.7.1. Обзорная рентгенография брюшной и грудной полости	90
2.2.7.2. Рентгенконтрастное исследование желудка и двенадцатиперстной кишки	91
2.2.7.3. Обзорная рентгенография билиарного тракта	93
2.2.7.4. Рентгенологические методы исследования жёлче- выводящей системы с применением контрастного вещества	94
2.2.7.5. Радионуклидные методы исследования	99
2.2.7.6. Ангиография	103
2.3. Лабораторная диагностика и методы исследования функции поджелудочной железы	103
2.3.1. Исследование активности ферментов поджелудочной железы в крови и моче	104
2.3.1.1. Определение амилазы и её изоферментов	104
2.3.1.2. Сывороточный иммунореактивный трипсин, ингибиторы трипсина, трипсиноген	107
2.3.1.3. Сывороточная липаза и фосфолипаза	109
2.3.1.4. Сывороточная эластаза-1	110
2.3.1.5. Редко определяемые ферменты поджелудочной железы	111
2.3.2. Оценка экзокринной функции поджелудочной железы	111
2.3.2.1. Зондовые методы	112
2.3.2.2. Беззондовые методы диагностики внешне- секреторной недостаточности поджелудочной железы	116
2.3.3. Оценка инкреторной функции поджелудочной железы	127
2.3.4. Лабораторная оценка трофической недостаточности	128
2.3.5. Другие методы лабораторной диагностики	131
2.3.5.1. Панкреатический полипептид	131
2.3.5.2. Пептид активации трипсиногена и пептид активации карбоксипептидаз	132
2.3.5.3. Онкомаркёры	134
2.3.5.4. Провоспалительные белки и цитокины	135
2.3.5.5. Клинический анализ крови	136
2.3.5.6. Биохимический анализ крови	136

2.3.5.7. Методы исследования гастроинтестинальных гормонов	137
2.3.6. Желудочное кислотообразование при заболеваниях поджелудочной железы	140
ЧАСТЬ II. ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	143
Глава 3. Аномалии развития и наследственные заболевания поджелудочной железы	144
3.1. Аномалии развития поджелудочной железы	145
3.1.1. Аберрантная поджелудочная железа	146
3.1.2. Кольцевидная поджелудочная железа	153
3.1.3. Расщеплённая поджелудочная железа	162
3.1.4. Агенезия и гипоплазия поджелудочной железы	166
3.1.5. Атипичные формы главного панкреатического протока	168
3.1.6. Аномальное панкреатобилиарное соустье	170
3.1.7. Холедохоцеле	178
3.1.8. Эктопия ткани селезёнки в поджелудочную железу	178
3.1.9. Аномалии положения	179
3.2. Наследственные заболевания поджелудочной железы	182
3.2.1. Наследственный панкреатит	182
3.2.1.1. Наследственный панкреатит с аутосомно-доминантным типом наследования	183
3.2.1.2. Наследственный панкреатит с аутосомно-рецессивным типом наследования	191
3.2.2. Поражение поджелудочной железы при муковисцидозе	196
3.2.3. Синдром Швахмана	201
3.2.4. Синдром Йохансона—Близзарда	207
3.2.5. Врождённая сидеробластная анемия с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы (Синдром Пирсона)	207
3.2.6. Синдром Кларка—Хэввилда	209
3.2.7. Синдром Андерсена	209
3.2.8. Синдромы, характеризующиеся изолированной недостаточностью отдельных ферментов поджелудочной железы	209
3.2.9. Недостаточность поджелудочной железы при I-клеточной болезни (муколипидоз II типа)	213
3.2.10. Макроамилаземия	214
3.2.11. Наследственная гиперамилаземия	215
3.2.12. Семейный рак поджелудочной железы	215
Глава 4. Панкреатиты	223
4.1. Определение острого и хронического панкреатита	223
4.2. Эпидемиология панкреатитов	224
4.3. Патоморфология панкреатитов	225
4.3.1. Острый панкреатит	226

4.3.2. Хронический панкреатит	230
4.4. Этиология и патогенез панкреатитов	236
4.4.1. Этиологические формы панкреатитов	237
4.4.1.1. Токсины и факторы метаболизма	237
4.4.1.2. Билиарнозависимый панкреатит и заболевания гастродуоденальной зоны	244
4.4.1.3. Наследственный панкреатит	248
4.4.1.4. Аутоиммунный панкреатит	249
4.4.1.5. Идиопатический панкреатит	257
4.4.1.6. Панкреатиты, обусловленные бактериальными, грибковыми, вирусными инфекциями и паразитарными инвазиями.	261
4.4.1.7. Травматические панкреатиты	265
4.4.1.8. Панкреатиты при беременности	272
4.4.1.9. Ишемический панкреатит	273
4.4.2. Патогенез острого панкреатита	275
4.4.3. Патогенез хронического панкреатита	281
4.4.3.1. Теории и гипотезы патогенеза хронического панкреатита	281
4.4.3.2. Общие патогенетические механизмы развития хронического панкреатита	288
4.4.3.3. Патогенез внешнесекреторной недостаточности	295
4.4.4. Патофизиология эндокринной недостаточности при панкреатитах.	297
4.5. Классификация панкреатитов	298
4.5.1. Основные этиологические классификации	299
4.5.2. Острый панкреатит	300
4.5.3. Хронический панкреатит	302
4.6. Диагностика панкреатитов	310
4.6.1. Острый панкреатит	310
4.6.1.1. Клиническая картина	310
4.6.1.2. Инструментальная диагностика острого панкреатита	314
4.6.1.3. Лабораторная диагностика острого панкреатита	323
4.6.1.4. Течение острого панкреатита	325
4.6.1.5. Клинические формы острого панкреатита	326
4.6.1.6. Оценка степени тяжести	331
4.6.2. Хронический панкреатит	336
4.6.2.1. Клиническая картина	336
4.6.2.2. Течение хронического панкреатита	342
4.6.2.3. Инструментальные и лабораторные методы диагностики хронического панкреатита	343
4.6.2.4. Критерии диагностики и диагностические алгоритмы	351
4.7. Лечение панкреатитов	353

4.7.1. Диетотерапия и нутритивная поддержка	353
4.7.1.1. Традиционное питание больных при остром панкреатите и обострении хронического панкреатита	353
4.7.1.2. Традиционное питание больных хроническим панкреатитом в периоде ремиссии	355
4.7.1.3. Нутритивная поддержка	357
4.7.2. Фармакотерапия острого панкреатита	363
4.7.2.1. Блокада экзокринной функции и создание функционального покоя поджелудочной железы	364
4.7.2.2. Купирование боли и спазмолитическая терапия	368
4.7.2.3. Инфузионная и дезинтоксикационная терапия	370
4.7.2.4. Антибактериальная терапия	372
4.7.2.5. Другие лечебные подходы	376
4.7.3. Фармакотерапия хронического панкреатита	378
4.7.3.1. Купирование боли	378
4.7.3.2. Заместительная полиферментная терапия	386
4.7.4. Малоинвазивные методики и эндоскопическое лечение	400
4.7.4.1. Эндоскопическая папиллосфинктеротомия и другие малоинвазивные методики лечения	400
4.7.4.2. Эндоскопическое лечение при стриктурах и конкрементах главного панкреатического протока	403
4.7.4.3. Эндоскопическое лечение псевдокист	404
4.7.5. Малоинвазивные методики, применяемые с целью купирования боли	405
4.7.5.1. Блокады панкреатодуоденальной зоны	405
4.7.5.2. Блокада чревного сплетения	408
4.7.5.3. Торакоскопическая спланхнотомия	409
4.7.6. Хирургическое лечение при остром панкреатите	410
4.7.7. Хирургическое лечение при хроническом панкреатите	412
4.7.7.1. Показания к хирургическому лечению	412
4.7.7.2. Хирургическое лечение болевых форм хронического панкреатита	414
4.7.8. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни, хронического калькулёзного холецистита и холедохолитиаза у больных билиарнозависимыми формами панкреатитов	418
4.7.9. Поддерживающее лечение панкреатитов	419
4.7.9.1. Санаторно-курортное лечение	420
4.7.9.2. Физиотерапевтическое лечение и лазеротерапия	421
4.7.9.3. Диспансерное наблюдение, профилактика	422
4.7.9.4. Фитотерапия	426
4.7.10. Трудовая экспертиза больных панкреатитами	427
4.7.10.1. Временная нетрудоспособность	427
4.7.10.2. Определение трудоспособности	428
4.7.10.2.1. Прогноз	431
4.8. Осложнения и исходы панкреатитов	431

4.8.1. Осложнения панкреатитов	431
4.8.1.1. Нарушения оттока жёлчи и токсический гепатит . . .	431
4.8.1.2. Дуоденальный стеноз	435
4.8.1.3. Инфекционные и воспалительные осложнения . . .	436
4.8.1.4. Кисты и псевдокисты	440
4.8.1.5. Синдром портальной гипертензии	444
4.8.1.6. Другие осложнения панкреатитов	444
4.8.2. Исходы хронического панкреатита	455
4.8.2.1. Синдром внешнесекреторной недостаточности . . .	455
4.8.2.2. Нарушение углеводного обмена	456
4.8.2.3. Рак поджелудочной железы	458
4.9. Особенности клиники, диагностики и лечения некоторых форм панкреатита	459
4.9.1. Алкогольный панкреатит	459
4.9.2. Билиарнозависимый панкреатит	461
4.9.3. Тропический панкреатит	463
4.9.4. Ятрогенные панкреатиты	464
4.9.4.1. Послеоперационный панкреатит	464
4.9.4.2. Панкреатит, обусловленный эндоскопическими манипуляциями	465
4.9.5. Аутоиммунный панкреатит	467
4.9.5.1. Клиническая картина	467
4.9.5.2. Данные лабораторных исследований	469
4.9.5.3. Гистологическое исследование	473
4.9.5.4. Методы визуализации	474
4.9.5.5. Клинический ответ на терапию глюкокортикоидами	477
4.9.5.6. Внепанкреатические изменения	477
4.9.5.7. Критерии диагноза	484
4.9.5.8. Лечение и прогноз	486
4.9.6. Ишемический панкреатит	488
Глава 5. Опухоли поджелудочной железы и большого дуоденального сосочка	490
5.1. Доброкачественные новообразования	490
5.1.1. Доброкачественные некистозные опухоли поджелудочной железы	491
5.1.1.1. Гемангиома	493
5.1.1.2. Шваннома	496
5.1.1.3. Воспалительная миофибробластная опухоль	500
5.1.2. Кистозные опухоли (кисты) поджелудочной железы	506
5.1.2.1. Зрелая тератома	509
5.1.2.2. Муцинозная цистаденома	511
5.1.2.3. Серозная цистаденома	515
5.1.2.4. Внутрипротоковая папиллярная муцинозная опухоль	518

5.1.2.5. Лимфоэпителиальная киста	525
5.1.3. Доброкачественные опухоли большого дуоденального сосочка	526
5.2. Злокачественные опухоли поджелудочной железы	530
5.2.1. Рак поджелудочной железы	530
5.2.1.1. Эпидемиология	530
5.2.1.2. Этиология и патогенез	531
5.2.1.3. Морфология предрака и рака поджелудочной железы	539
5.2.1.4. Классификация	542
5.2.1.5. Диагностика	543
5.2.1.6. Дифференциальная диагностика	555
5.2.1.7. Лечение	565
5.2.2. Первичная лимфома поджелудочной железы	576
5.2.2.1. Эпидемиология	576
5.2.2.2. Этиология	576
5.2.2.3. Патоморфология и классификация	577
5.2.2.4. Диагностика	579
5.2.2.5. Диагностические критерии	586
5.2.2.6. Дифференциальная диагностика	586
5.2.2.7. Лечение	588
5.2.2.8. Прогноз	591
5.2.3. Нейроэндокринные и гормонсекретирующие опухоли	592
5.2.3.1. Инсулинома	593
5.2.3.2. Глюкагонома	611
5.2.3.3. Соматостинома	621
5.2.3.4. Панкреатическая полипептидома	625
5.2.3.5. Гастронома	627
5.2.3.6. Випома	631
5.2.3.7. Карциноид	636
5.2.4. Редчайшие злокачественные опухоли поджелудочной железы	643
5.2.4.1. Панкреатобластома	643
5.2.4.2. Солидная псевдопапиллярная опухоль	645
5.2.4.3. Мезенхимальные опухоли	648
5.2.5. Метастатические (вторичные) опухоли	650
5.2.5.1. Рак почки	650
5.2.5.2. Рак молочной железы	653
5.2.5.3. Другие метастатические опухоли	653
5.2.6. Злокачественные опухоли большого сосочка двенадцатиперстной кишки	654
Глава 6. Инфекционные и паразитарные заболевания поджелудочной железы	659
6.1. Сифилис поджелудочной железы	659
6.2. Туберкулёз поджелудочной железы	660

6.3. Другие бактериальные инфекции	664
6.3.1. Сальмонеллёз	664
6.3.2. Брюцеллёз	665
6.4. Поражение поджелудочной железы грибковой флорой	667
6.5. Поражения поджелудочной железы вирусами	667
6.6. Заболевания поджелудочной железы при инфекции вирусом иммунодефицита человека	668
6.7. Поражение поджелудочной железы простейшими	678
6.7.1. Малярия	678
6.7.2. Амёбиаз	678
6.7.3. Лямблиоз	679
6.8. Поражение поджелудочной железы гельминтами	680
6.8.1. Аскаридоз	680
6.8.2. Эхинококкоз	683
6.8.3. Описторхоз	687
6.8.4. Шистосомоз	689
6.8.5. Клонорхоз	690
6.8.6. Фасциолёз	691
Глава 7. Поджелудочная железа при различных заболеваниях	693
7.1. Ожирение	693
7.2. Воспалительные заболевания кишечника	699
7.3. Хронический энтерит и целиакия	701
7.4. Поражения поджелудочной железы при системных заболеваниях соединительной ткани и васкулитах	704
7.4.1. Ревматизм	704
7.4.2. Системная красная волчанка	705
7.4.3. Висцеральная форма склеродермии	706
7.4.4. Узелковый периартериит	706
7.4.5. Болезнь Вегенера	707
7.4.6. Пурпура Шенлейна–Геноха и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура	708
Глава 8. Заболевания поджелудочной железы в период беременности	709
Предметный указатель	719
Список рекомендуемой литературы	728

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	— адrenoкoртикoтpoпный гoрмoн
АПБС	— aнoмaльнoе пaнкpeaтoбилиaрнoе coyстbе
АТФ	— aдeнoзинтpифoсфopнaя кислoтa
БДС	— бoльшoй дyoдeнaльный coсoчeк
ВИП	— вaзoaктивный интeстинaльный пeптид
ВИЧ	— виpус иммyнoдeфицита чeлoвeкa
ГПП	— глaвный пaнкpeaтичeский пpoтoк
ГТП	— гaммaглyтaмилтpанcпeптидaзa
ДИ	— дoвepитeльный интepвaл
ДНК	— дeзoкcиpибoнyклeинoвaя кислoтa
ДПК	— двeнaдцaтипepстнaя кишкa
ЖКТ	— жeлyдoчнo-кишeчный тpaкт
ИМТ	— индeкс мaccы тeлa
ИПН	— ингибитoры пpoтoннoгo нaсoсa
КЖСТ	— кoжнo-жирoвaя cклaдкa нaд тpицeпcoм
КТ	— кoмпbютepнaя тoмoгpафия
КЭА	— кapцинoмoэмбpиoнaльный aнтигeн
ЛДГ	— лaктaтдeгидpoгeнaзa
МРТ	— мaгнитнo-peзoнaнснaя тoмoгpафия
МРХПГ	— мaгнитнo-peзoнaнснaя xolanгиoпaнкpeaтoгpафия
МЭН	— мнoжeствeннaя эндoкpиннaя нeoплaзия
НП	— нaслeдствeнный пaнкpeaтит
ОМП	— oкpyжнoсть мьшц плeчa
ОП	— oстpый пaнкpeaтит
ОР	— oтнoситeльный pиск
ОШ	— oтнoшeниe шaнсoв
ПАТ	— пeптид aктивaции тpипcинoгeнa
ПЖ	— пoджeлyдoчнaя жeлeзa
ПИТ	— пaнкpeaтичeский ингибитoр тpипcинa
ПОЛ	— пepекиснoе oкислeниe липидoв
ПП	— пaнкpeaтичeский пoлипeптид
ППЖ	— пpoтoк пoджeлyдoчнoй жeлeзы
ПСХ	— пepвичный cклepoзиpyющий xolanгит
СОЭ	— cкoрoстb oсeдaния эpитpoцитoв
СПИД	— cиндpoм пpиoбpeтeннoгo иммyнoдeфицита
УЗИ	— yльтpaзвyкoвoе иccлeдoвaниe
ХК	— xолeциcтoкинин

ХП	— хронический панкреатит
ЦНС	— центральная нервная система
ЭГДС	— эзофагогастродуоденоскопия
ЭПСТ	— эндоскопическая папиллосфинктеротомия
ЭРПХГ	— эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография
ЭРХПГ	— эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография
ЭУС	— эндоскопическая ультрасонография
CFTR	— ген трансмембранного регулятора кистозного фиброза
DPC4	— deleted in pancreatic carcinoma 4
HNPCC	— hereditary nonpolyposis colorectal cancer
SPINK 1	— serine protease inhibitor kazal 1
TNM	— система классификации опухолей (tumour, lymph nodules, organ metastases)

ВВЕДЕНИЕ

Mihi sic est usus, tibi ut opus facto est, face
Теренций

Панкреатология — один из важнейших разделов современной гастроэнтерологии, что обусловлено ключевой ролью поджелудочной железы (ПЖ) в пищеварительном «конвейере». В своем становлении и развитии панкреатология, как и любая клиническая дисциплина, прошла путь от описания отдельных симптомов, характерных для заболеваний ПЖ, до глубоких фундаментальных исследований с привлечением достижений других наук.

Актуальность изучения болезней ПЖ подтверждают эпидемиологические данные из разных регионов мира, свидетельствующие о значимой частоте заболеваний ПЖ у населения. В настоящее время среди заболеваний ПЖ наиболее часто встречаются панкреатиты и рак ПЖ. В целом за последние годы отмечен неуклонный рост частоты заболеваний ПЖ, поражающих ежегодно 8,2–10 человек на 100 тыс. населения Земли. За последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом более чем в 2 раза, в 1,5 – раза раком ПЖ. Считается, что данная тенденция связана с ухудшением экологической ситуации в мире, увеличением потребления алкоголя, в том числе низкого качества, снижением качества питания и общего уровня жизни в некоторых странах. Частота заболеваемости постоянно растёт и за счёт улучшения методов диагностики, появления в последнее время новых методов визуализации ПЖ с высокой разрешающей способностью, позволяющей выявлять органические и функциональные изменения ПЖ на более ранних стадиях развития заболевания.

Прибавляет актуальности и распространённость патологии ПЖ во всех возрастных категориях; некоторые заболевания ПЖ стали значительно чаще поражать молодой, трудоспособный контингент, причём это касается в основном длительно текущей латентно, хронической патологии, приводящей к необратимым последствиям и грозным осложнениям. В последние годы все большее внимание уделяют наследуемой патологии ПЖ и врождённым её заболеваниям (в первую очередь муковисцидозу и наследственному панкреатиту), поскольку их ранняя диагностика и вторичная профилактика могут значительно увеличить выживаемость больных, а в последующем и качество их жизни.

Немаловажным в клиническом и социальном плане считаются такие особенности заболеваний ПЖ, как склонность к прогрессирующему течению с постепенным нарастанием внешнесекреторной и инкреторной недостаточности, персистенция болей и диспептического синдрома, необходимость соблюдения диеты, постоянного, вплоть до пожизненного приёма различных лекарственных средств. Радикальное хирургическое лечение заболеваний ПЖ оставляет желать лучшего ввиду низкой эффективности, большой травматичности, высокой летальности. Таким образом, многие заболевания ПЖ характеризуются значительным нарушением качества жизни и социального статуса у большинства больных. Необходимо отметить, что анатомо-физиологические особенности ПЖ определяют возможность развития различных и весьма грозных осложнений, значительно усугубляющих течение заболеваний ПЖ и, в ряде случаев, являющихся причиной летальности.

Летальность у больных с заболеваниями ПЖ весьма высока и, безусловно, зависит от нозологии. Так, после первичного установления диагноза хронический панкреатит (ХП) летальность составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% — через 20 лет. 15–20% больных ХП погибают от осложнений, связанных с атаками панкреатита, другие — вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений.

Летальность у больных раком ПЖ наиболее высока по сравнению не только с другими заболеваниями ПЖ у взрослых, но и в сравнении со всеми опухолями прочих локализаций. Пятилетняя выживаемость колеблется в пределах 1–5%, в то время как средняя продолжительность жизни после установления диагноза составляет менее 6 мес. Практически все пациенты погибают в результате прогрессирования рака и возникающих осложнений в течение года от момента установления диагноза, причём аналогичная картина наблюдалась и 15 лет тому назад, несмотря на введение новых методов диагностики. Среди больных с метастазами в отдалённые органы и ткани медиана выживаемости, с момента установления диагноза не превышает 4 мес.

Успехи медицинской генетики и гастроэнтерологии последних лет привели к тому, что муковисцидоз из проблемы педиатров трансформировался в заболевание, курируемое и терапевтами. Если в 50-х годах более 60% больных муковисцидозом умирало в возрасте до 1 года, то в настоящее время более 32% наблюдаемых в США больных муковисцидозом старше 18 лет, а к 2005 г. взрослых будет 54%, среди них более 80% — старше 60 лет, к 2010 г. больных старше 60 лет будет более

180 человек. Несмотря на успехи в лечении муковисцидоза в развитых странах, средняя продолжительность жизни пациентов с этим заболеванием в России составляет всего 23 года.

Быстрый прогресс в технологии, произошедший за последние 20 лет, революционизировал процесс обследования больных с патологией ПЖ, позволив врачам устанавливать диагноз с высокой точностью. Как и для изучения других органов, был предложен ряд высокоинформативных лабораторных и инструментальных методов: определение ферментов, специфических белков, лучевые (ультразвуковое исследование — УЗИ, компьютерная томография — КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ), эндоскопические (ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, эндо-УЗИ), генетические и другие методы исследования.

В настоящее время для диагностики заболеваний ПЖ используется более 100 различных методов исследования, однако, большинство из них не позволяют установить диагноз на ранней стадии развития. Ошибки в диагностике составляют до 90% на догоспитальном этапе и до 17% — в стационаре. Большое число диагностических ошибок объясняется наличием многосимптомности клинических проявлений заболеваний ПЖ при их малой специфичности, малодоступностью ПЖ для физикального исследования, недостаточной технической оснащённостью многих лечебно-профилактических учреждений и недостаточной информативностью проводимых исследований, отсутствием чётких диагностических алгоритмов.

Непрерывность патологического процесса в ПЖ требует своей регистрации пока отсутствуют общедоступные методы подобного контроля. Более того, постоянно наблюдать за активностью процесса в ПЖ практически невозможно. Тестов, подобных трансаминазам в гепатологии, в панкреатологии пока нет. Активность амилазы в большинстве случаев, к сожалению, свидетельствует о пике воспалительно-дистрофического процесса в ПЖ и не считается высокоспецифичным тестом.

До настоящего времени, несмотря на значительные успехи, достигнутые в фармакотерапии панкреатитов и химиотерапии рака ПЖ, внедрение новых схем лечения и расширение показаний к уже существующим препаратам, наиболее сложным разделом панкреатологии остаётся лечение заболеваний ПЖ. Большое количество средств, используемых в лечении заболеваний ПЖ, часто ставит перед практическим врачом сложную задачу выбора наиболее эффективных их комбинаций у конкретного больного.

Бурное развитие панкреатологии, продиктованное стремлением к ранней диагностике заболеваний ПЖ, позволяющей при помощи своевременных мероприятий снизить темпы прогрессирования заболевания и улучшить качество жизни больных, сопровождается выходом огромного количества научных публикаций, посвящённых изучению этиологии, механизмов патогенеза, новым диагностическим и лечебным методикам. Зачастую практическому врачу своевременно не удаётся охватить вниманием даже фундаментальные открытия в клинической панкреатологии и фармакотерапии, не говоря уж об отдельных научных исследованиях.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Московского государственного медико-стоматологического университета более трёх десятилетий занимается изучением проблем патологии ПЖ и связанных с ней органов во многих аспектах. Настоящая работа, основана на анализе обширного научно-практического материала накопленного в нашей стране и за рубежом по вопросам нормы и патологии ПЖ, является итогом кропотливого многолетнего труда всего научного коллектива кафедры. В руководстве использован большой наглядный материал, выбранный как из архива кафедры, так и из работ отечественных и зарубежных авторов, показавшийся нам наиболее иллюстративным.

Авторы выражают глубокую благодарность всем настоящим и бывшим сотрудникам кафедры, клинических баз, без которых данный труд был бы невозможен.

Мы надеемся, что предлагаемое издание окажет реальную помощь практическим врачам, а также студентам, интернам и клиническим ординаторам в их практической и научной деятельности.

ЧАСТЬ I

ОБЩИЕ ВОПРОСЫ НОРМЫ И ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Глава 1

Функциональная анатомия поджелудочной железы

1.1. ЭМБРИОЛОГИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

1.1.1. Развитие двенадцатиперстной кишки

Знание этапов эмбрионального развития ПЖ и двенадцатиперстной кишки (ДПК) способствует пониманию ряда важнейших аспектов, начиная от функциональной анатомии органа и заканчивая аномалиями развития ПЖ.

На 3-й неделе развития эмбриона быстро растущая амниотическая оболочка образует туловищные складки — головную и хвостовую. Под их давлением желточный пузырёк разделяется на два отдела: дорсальный (первичную кишку) и вентральный (желточный мешок). Стенка первичной кишки, за исключением головного и хвостового концов (они не покрыты висцеральной мезодермой), состоит из зародышевой кишечной энтодермы и спланхноплевры. Между головной и хвостовой кишкой находится туловищная кишка. Она состоит из трёх отделов: передней, средней и задней кишки.

ДПК развивается из передней части первичной кишечной трубки и имеет общее энтодермальное происхождение с желудком, печенью, желчевыводящими путями и ПЖ. Соединительная ткань, сосуды и мышечная оболочка имеют мезенхимальное, а мезотелий серозной оболочки — мезо-

дермальное происхождение. Эта дифференцировка обнаруживается к 16-мудню существования эмбриона, когда ещё до формирования собственно кишечной трубки энтодерма и мезодерма уже прилежат друг к другу. Кишечная трубка формируется в последующие две недели, разделяясь на переднюю, среднюю и заднюю части. Одновременно формируются артерии и вены, идущие к кишечному тракту. На 4-й неделе начинается формирование органов пищеварения: из передней кишки образуются глотка, пищевод, желудок и проксимальная часть ДПК с зачатками ПЖ и печени.

В начале развития кишечник опережает рост эмбриона, при этом образуется петля, проникающая в пупочный канатик. По достижении размера 8–16 мм, после 4-й недели развития, тонкая кишка, интенсивно увеличиваясь в длину, осуществляет поворот вокруг оси, образованной верхней брыжеечной артерией, располагаясь при этом забрюшинно. Данный поворот происходит против часовой стрелки. Из-за быстрого эпителиального роста в течение 5–6-й недели просвет ДПК временно исчезает, но в дальнейшем восстанавливается. Это явление, носящее название физиологической атрезии, наиболее свойственно именно ДПК и может стать причиной врождённой атрезии или стенозов в области ДПК — врождённых пороков развития органа.

К 6-й неделе кишечная стенка на всём протяжении образована тремя слоями клеток: энтодермальным эпителием, мезенхимой и мезотелием — из них потом и развиваются различные слои кишки. Эпителий в этот период плоский, а не цилиндрический. К данному моменту закончено формирование брыжеечных сосудов, а к 7-й неделе — портальной и кавальной систем. Затем путём активной пролиферации клеток мезенхимы образуются выпячивания эпителиального пласта в просвет кишки. Так возникают зачатки продольных складок и ворсинок. В этот период уже начинается дифференцировка клеток эпителия кишки по интенсивности их репродукции. Наиболее интенсивно пролиферируют клетки у основания складок и ворсинок, а клетки на вершине ворсинок выходят из цикла репродукции, причём процесс пролиферации клеток у основания ворсинок сопровождается погружением их в мезенхиму — так происходит образование крипт. К 10-й неделе гестации двенадцатиперстная и тощая кишки располагаются в брюшной полости на своём окончательном месте. К 9–10-й неделе развития плода, начиная с проксимального отдела, многослойность эпителия исчезает, из клеток кишечного эпителия дифференцируются бокаловидные энтероциты, формируются первичные ворсинки, которые вначале появляются в проксимальном отделе кишки. В строении ворсинок начинается формирование сосудистой сети. Эпителий

принимает характерный столбчатый вид. Одновременно в промежутках между ворсинками концентрация клеток-предшественников приводит к дальнейшему формированию крипт.

Одновременно с этими процессами и в тесной взаимосвязи с развитием эпителия образуются мезенхимальные структуры и заканчивается формирование мышечно-кишечного (ауэрбахова) сплетения, а подслизистое (мейсснеровское) сплетение заканчивает своё формирование к 13–16-й неделе, что сопровождается появлением первых перистальтических движений кишки. К 17-й неделе происходит дифференцировка энтерохромаффинных клеток, возникает эндокринная активность кишечника, образуются клетки Панета, а недифференцированный эпителий приобретает характерные черты абсорбционного цилиндрического. Лимфоидный аппарат кишки начинает формироваться с 7-й по 24-ю недели гестации, когда появляются первые лимфоидные фолликулы, и заканчивает к 10 годам жизни. Одновременно к 19–20-й неделе формируется щётчатая каёмка, а из эпителия кишечных крипт формируются железы ДПК (бруннеровы железы). К 19-й неделе полностью сформированы и оба мышечных слоя кишки, а также подслизистая основа. Развитие области ДПК идёт параллельно с развитием окружающих органов, в первую очередь системы желчевыделения и ПЖ. Процессы пролиферации и дифференцировки в эмбриональный период и позже, уже в зрелом организме, происходят при участии генов *Cdx1–Cdx4*, а в ДПК, кроме того, и при участии гена *PDX1*.

В итоге органо- и гистогенез ДПК в основных чертах завершается к 5–6-му месяцу внутриутробной жизни плода. В последние месяцы и дни перед рождением эпителий тонкой кишки интенсивно пролиферирует и дифференцируется, причём быстрее, чем остальные составляющие кишечной стенки, поэтому формируются поперечные складки. Этот процесс наиболее интенсивно протекает именно в ДПК, распространяясь затем и на другие отделы кишечной трубки. Окончательное формирование кишечника, в основном нижних его отделов, продолжается ещё довольно долго, захватывая постнатальный период развития организма человека.

1.1.2. Развитие поджелудочной железы

ПЖ в эмбриогенезе формируется из двух зачатков кишечной энтодермы — дорсального и вентрального — и из мезенхимы. Дорсальный зачаток развивается раньше вентрального: он появляется на 3-й неделе эмбриогенеза из печёночного дивертикула и первичной кишечной трубки, в то время как вентральный — только

на 4–5-й неделе из развивающейся ДПК (из протокового отрезка средней кишки).

Иногда появляются сразу два вентральных панкреатических зачатка. Возможностью образования двойного вентрального зачатка и последующего его аномального развития объясняется механизм формирования кольцевидной ПЖ, что рядом авторов рассматривается как атавизм.

Основные процессы дифференцировки морфологических структур ПЖ происходят в период с середины 6-й до 12-й недели внутриутробного развития. В середине 5-й недели гестации ПЖ и ДПК входят в состав единого мезенхимального комплекса, отграниченного от полости тела. Этот тканевой комплекс соединён вентральной брыжейкой с желудком, а дорсальной — с задней стенкой полости тела. Формирующаяся ПЖ на этой стадии развития представлена системой ветвящихся трубочек, расположенных в толще мезенхимы. На 5-й неделе эмбрионального развития уже определяются два изолированных друг от друга отдела ПЖ, один из которых (вентральная часть) располагается в едином тканевом комплексе с ДПК, а другой (дорсальная часть) — лежит свободно в толще дорсальной брыжейки. На 6-й неделе эмбрионального развития вентральная часть ПЖ по-прежнему плотно прилежит к ДПК, располагаясь с ней в едином тканевом комплексе. В середине 7-й недели эмбрионального развития начинается слияние вентрального и дорсального отделов ПЖ. Вентральный зачаток при этом вращается по часовой стрелке позади ДПК и срастается с дорсальным зачатком.

После слияния панкреатических зачатков происходят последовательные изменения формы органа. Так, в зависимости от гестационного возраста эмбриона, ПЖ по форме напоминает запятую, затем имеет форму вопросительного знака, приобретает булавовидную, а затем S-образную форму. Начиная с 8-й недели развития железа напоминает «лежащую» латинскую букву «S».

С середины 11-й—начала 12-й недели впервые можно говорить о формировании крючковидного отростка, который огибает формирующиеся верхние брыжеечные сосуды. Из вентрального зачатка формируются крючковидный отросток и нижние 2/3 головки ПЖ, затем из дорсального зачатка развиваются шейка, тело, хвост и верхняя часть головки органа. Из протока вентрального зачатка, срастающегося с дорсальным зачатком, развивается главный панкреатический (вирсунгов) проток (ГПП), который служит основным дренажом ПЖ (см. рис. 1-1, СД). Проксимальный проток дорсального зачатка, известный как добавочный (санториниев) проток ПЖ, обычно сохраняется и открывается в ДПК через малый сосочек.

Во 2-й половине внутриутробного развития появляются дольки ПЖ и соединительнотканые междольковые перегородки. В этот период определяется топография синтеза белков: цитоплазматическая локализация, а также увеличение темпов синтеза. На 6-м месяце в ациноцитах видны секреторные гранулы, содержащие белки с амило- и липолитической активностью. Дифференцировка клеток ацинусов и протоков завершается к концу беременности.

Во время роста и вращения ДПК (см. рис. 1-1, показано стрелкой, CD) вентральный зачаток ПЖ перемещается к дорсальному, и впоследствии они срастаются. Первоначально общий жёлчный проток прикрепляется к вентральной части ДПК и сдвигается вокруг её дорсальной части, в то время как сама ДПК вращается. ГПП формируется в результате сращения дистальной части дорсального панкреатического протока и всего вентрального панкреатического протока.

Таким образом, к 12-й неделе внутриутробного развития в ПЖ определяются основные структурные образования в зачатковой форме или на той или иной стадии формирования. Их последующая дифференцировка обеспечивает весь диапазон функционирования не только в пренатальном, но и в постнатальном онтогенезе. Эндокринные участки железы (островки) развиваются как зачатки из начальных отрезков переднего и заднего протоков между 10-й и 14-й неделями гестации. После 16-й недели эндокринная часть ПЖ отделяется от протоков, приобретает собственное кровоснабжение и становится независимой от протоковой системы железы.

Нервная и сосудистая системы ПЖ начинают формироваться на 6–7-й неделе внутриутробного развития. Формирование кровеносной системы заканчивается одновременно с дифференцировкой ацинарных клеток к 7-му месяцу гестации. Формирование иннервации заканчивается в постнатальном и детском периоде. Морфофункциональное развитие ПЖ завершается только в возрасте 18–20 лет. После 40–50-летнего возраста намечаются гипотрофические изменения органа, связанные со склеротической трансформацией его кровеносных сосудов.

Аномалии при повороте или сращении зачатков развивающейся ПЖ могут приводить к специфическим врождённым аномалиям, таким как агенезия (аплазия) ПЖ, удвоение и как частный его случай — расщеплённая ПЖ (*pancreas divisum*), эктопическая ткань селезёнки в ПЖ, кольцевидная (*pancreas annulare*), добавочная ПЖ (*pancreas aberrans*), аномальное панкреатобилиарное соустье, холедохоцеле и др.

1.2. Анатомия поджелудочной железы

ПЖ — непарный железистый орган, расположенный в забрюшинном пространстве на уровне I—II поясничных позвонков. Длина железы в среднем составляет 18–22 см, средняя масса — 80–100 г. В ней различают 3 анатомических отдела: головку, тело и хвост. Головка ПЖ прилежит к ДПК, а хвост расположен в воротах селезёнки. Толщина железы в различных отделах составляет 1,5–3 см. Передняя и нижняя поверхности тела ПЖ покрыты брюшиной. ПЖ имеет тонкую соединительнотканную капсулу и слабо выраженные соединительнотканнные перегородки. Кпереди от ПЖ располагаются желудок и начальный отдел ДПК. Головка ПЖ лежит в подковообразном изгибе ДПК.

Позади головки ПЖ проходят нижняя полая и воротная вены, правые почечные артерия и вена, общий жёлчный проток. К задней поверхности тела прилежит аорта и селезёночная вена, а позади хвоста находятся левая почка со своими артерией и веной и левый надпочечник (см. рис. 1-2, CD).

Главный (вирсунгов) проток ПЖ образуется путём слияния дольковых протоков и проходит в толще органа от хвоста до головки, ближе к задней поверхности. Диаметр ГПП у взрослого человека составляет 1–2 мм в области хвоста и тела и 3–4 мм в области головки, где ГПП в 60% случаев сливается с добавочным (санториниевым) протоком (см. рис. 1-3, CD). Проток ПЖ сливается с общим жёлчным протоком, образуя печёчно-поджелудочную ампулу, и открывается в ДПК на вершине её большого (фатерова) сосочка. В 20–25% случаев протоки впадают в ДПК раздельно, что зависит от различных вариантов развития протоковой системы (см. рис. 1-4, CD). Так, в 10% случаев происходит атрофия терминального отдела вирсунгова протока и ПЖ дренируется через санториниев проток — такой вариант развития называют расщеплённой ПЖ (*pancreas divisum*) и относят к аномалиям развития органа. Длина ГПП составляет 18–20 см.

Интрамуральные отделы общего жёлчного протока и протока ПЖ, а также печёчно-поджелудочная ампула окружены гладкомышечными волокнами, формирующими сфинктер Одди, регулирующий порционное поступление жёлчи и сока ПЖ в ДПК. Местоположение фатерова соска вариабельно, но чаще всего он расположен в 12–14 см от привратника. Сфинктер Одди имеет довольно сложное строение и формально не является общим для обоих протоков (см. рис. 1-5, CD). Описаны следующие мышечные образования, формирующие сфинктер Одди.

- Сложная мышца сосочка ДПК, состоящая из мышц:
 - сфинктера основания сосочка;
 - дилататора сосочка;
 - сфинктера отверстия сосочка.
- Собственный сфинктер общего жёлчного протока (сфинктер Вестфала), расположенный на границе со сфинктером основания сосочка.
- Собственный сфинктер протока ПЖ.

Что касается особенностей структуры самих гладкомышечных образований сфинктера Одди, то в целом они идентичны другим гладкомышечным клеткам во всех внутренних органах.

Как видно из рисунка, сфинктер функционирует так, что не только отделяет общий жёлчный проток и ГПП от просвета ДПК, но и на большом протяжении разделяет вышеуказанные протоки друг от друга.

Сфинктерный аппарат системы жёлчеотделения и протоков ПЖ выполняет комплексные функции, с одной стороны, обеспечивая рациональное расходование жёлчи и панкреатического сока путём ограничения потока жёлчи и панкреатических соков в ДПК между приёмами пищи, и, с другой стороны, предотвращая обратный ток жёлчи и кишечного содержимого в жёлчные протоки и ГПП и облегчая (способствуя) наполнение жёлчного пузыря. Эти функции обусловлены и способностью сфинктера создавать высокий градиент давления между системой протоков и ДПК. Сфинктер Одди способствует подъёму давления в общем жёлчном протоке, благодаря чему эта величина различается на разных уровнях жёлчного протока — от 4 до 10 мм рт.ст.

Данные функции, в первую очередь, выполняют расположенный в общем жёлчном протоке, перед ампулой, сфинктер Вестфала (*m. sphincter ductus choledochi*) и сфинктер печёчно-поджелудочной ампулы, работающие во взаимосвязи со сфинктером панкреатического протока. Кроме того, сфинктерный аппарат большого сосочка ДПК отвечает за регуляцию давления в полости ДПК.

Вместе с тем мышечные образования сфинктера Одди работают и как мощный насос, обеспечивая интенсивное поступление жёлчи и секрета ПЖ в полость ДПК в процессе пищеварения.

Моторная активность сфинктерного аппарата фатерова соска находится под контролем сложных нейро-гуморальных механизмов. К медиаторам, регулирующим деятельность сфинктера, относят энкефалины и эндорфины, субстанцию Р, оксид азота, вазоактивный интестинальный

полипептид (ВИП), нейропептид Y, холецистокинин (ХК) и кальцитонин-связанный пептид.

Таким образом, отдельные части сфинктера Одди предотвращают рефлюкс содержимого ДПК в вирсунгов проток и жёлчные протоки, жёлчи в ГПП, панкреатического секрета — в систему жёлчных протоков. Измерение давления с помощью микроканюляции протоков свидетельствует о более высоком давлении в протоке ПЖ по сравнению с давлением в общем жёлчном протоке. Имеет ли эта разница давлений какое-либо физиологическое значение, доподлинно до сих пор не известно.

Головка ПЖ получает кровоснабжение через печёночную артерию (*a. hepatica*), переднюю и заднюю поджелудочно-двенадцатиперстные артерии. Перешеек и тело ПЖ снабжаются вариантно отходящими ветвями общей печёночной и желудочно-двенадцатиперстной артерий, а также правой желудочно-сальниковой артерией. В области перешейка иногда лежит вариантно отходящая от общей печёночной, верхней брыжеечной, чревной, селезёночной или желудочно-двенадцатиперстной артерии так называемая тыльная поджелудочная артерия. Располагаясь на границе тела и головки ПЖ, она служит анастомотическим пограничным ориентиром. Тело ПЖ получает кровь из селезёночной артерии через крупную ветвь — большую поджелудочную артерию Галлера. Она может отходить одним или двумя-тремя стволами, широко анастомозирующими друг с другом и с другими артериями.

В результате соединения поджелудочной артерии в области тела и хвоста ПЖ образуется два внутриорганных анастомоза, расположенных вдоль нижнего и верхнего краёв органа. Вместе с артериальными дугами головки эти анастомозирующие ветви образуют замкнутый перипанкреатический артериальный круг, отдающий по передней и задней поверхности ПЖ на всём своём протяжении ветви, анастомозирующие между собой. Таким образом, артериальная система паренхимы ПЖ представляет собой трёхмерную внутриоргannую сеть широко анастомозирующих между собой сосудов.

Венозный отток осуществляют одноимённые венозные сосуды, идущие параллельно артериям. Вся кровь, оттекающая от ПЖ, поступает в воротную вену и далее в печень. Лимфатический отток от ПЖ происходит через лимфатические узлы, расположенные по ходу кровеносных сосудов (парапилорические, панкреатодуоденальные лимфатические узлы и лимфатические узлы ворот селезёнки).

ПЖ относится к «чемпионам» по объёму кровотока на 100 г ткани: натощак кровоток составляет 50–180 мл/мин на 100 г ткани, а при сти-

мулированной секреции — до 400 мл/мин на 100 г ткани. Немаловажной особенностью кровоснабжения ПЖ считают высокую диффузионную проницаемость кровеносных сосудов: в покое она составляет 0,1–0,3 мл/мин на 100 г ткани ПЖ; при функциональной гиперемии она возрастает до 1,5–20 мл/мин на 100 г. Приведённые данные свидетельствуют о высоких потребностях железы в кровоснабжении и, следовательно, в пластических материалах, энергии и кислороде, а также в элиминации метаболитов.

Поджелудочная железа имеет симпатическую и парасимпатическую иннервацию — из чревного сплетения и блуждающих нервов. Вегетативная иннервация включает эфферентные (двигательные) и афферентные (чувствительные) нервные волокна. Центр симпатической иннервации находится в сегментах спинного мозга Th₅–Th₉, затем в составе симпатических нервов аксоны нейронов направляются к чревному сплетению и ПЖ. Эти нервы иннервируют интрапанкреатические кровеносные сосуды и нервные узлы, а также несут волокна болевой чувствительности. Парасимпатическую иннервацию осуществляет блуждающий нерв. ПЖ также получает иннервацию от нейронов метасимпатической нервной системы. Наконец, ПЖ содержит ряд нервных волокон, контролирующих кровеносные сосуды, ацинарные и островковые клетки — эти нервные волокна оплетают ацинусы железы, располагаются вокруг сосудистой сети и вокруг островков Лангерганса. Главными нейромедиаторами, ответственными за экзокринную функцию ПЖ, служат ацетилхолин, ВИП, гастрин-релизинг пептид и др. Объединение нервной и гуморальной регуляции составляет систему контроля над деятельностью ПЖ. Таким образом, нейроны в ПЖ вовлечены в процесс контроля за эндокринными и экзокринными функциями органа.

Иннервация жёлчевыводящей системы, ПЖ и ДПК имеет общее происхождение, что предопределяет тесную взаимосвязь их функционирования. Жёлчевыводящая система также получает иннервацию от нервных симпатических и парасимпатических структур. Волокна симпатических нервов, направляясь от симпатического ствола, через внутренностные нервы входят в звёздчатый узел, где встречаются с волокнами блуждающего нерва. Кроме того, жёлчные пути иннервирует и правый диафрагмальный нерв. Нервные волокна симпатического и парасимпатического происхождения обнаруживаются также непосредственно в области сфинктерного аппарата жёлчного пузыря и протоковой системы жёлчевыводящих путей. В жёлчном пузыре, пузырьном протоке и общем жёлчном протоке имеются нервные спле-

тения и ганглии, подобные таковым в ДПК. Многочисленные нервные волокна залегают в мышечном слое, вокруг кровеносных сосудов и в слизистой оболочке системы жёлчеотделения. Сплетения жёлчевыводящей системы и ПЖ тесно связаны с автономной нервной системой ДПК, её сплетениями, что имеет существенное значение в координации деятельности этих органов и остальной части желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

1.3. КРАТКАЯ АНАТОМИЯ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Каждая печёночная клетка участвует в образовании нескольких жёлчных канальцев. На периферии печёночной долики жёлчные канальцы сливаются в собственно жёлчные протоки, покрытые кубическим эпителием, — внутривольковые. Выходя в междольковую соединительную ткань, они переходят в междольковые канальцы. Далее междольковые протоки, сливаясь, образуют междольковые протоки первого и второго порядка, выстланные призматическим эпителием. В стенках протоков появляются альвеолярно-трубчатые слизистые железы, соединительнотканная оболочка, эластические волокна. Междольковые протоки формируют крупные внутривольковые протоки, которые образуют правый и левый печёночные протоки. Последние, сливаясь, образуют общий печёночный проток, имеющий сфинктер Мирицци. После соединения общего печёночного протока и пузырного протока начинается общий жёлчный проток (холедох), представляющий собой непосредственное продолжение общего печёночного протока. Ширина протоков колеблется: общего жёлчного от 2 до 10 мм, печёночного от 0,4 до 1,6 мм, пузырного — от 1,5 до 3,2 мм. Следует обратить внимание на то, что диаметр жёлчных протоков при определении различными методами может варьировать. Так, диаметр общего жёлчного протока, измеренный интраоперационно, колеблется в пределах 5—15 мм, при ЭРХПГ до 10 мм, при УЗИ — 2—7 мм.

В общем жёлчном протоке, длина которого составляет 5—7 см, различают супрадуоденальный, ретродуоденальный, ретропанкреатический, интрапанкреатический и интрамуральный отделы. Холедох проходит между листками малого сальника кпереди от воротной вены и справа от печёночной артерии, и, как уже было отмечено ранее, в большинстве случаев сливается с протоком ПЖ в толще задней стенки ДПК, откры-

ваясь в её просвет на продольной складке слизистой оболочки большим сосочком ДПК. Варианты соединения холедоха и ГПП в области фатерова соска показаны на рис. 1-6, CD.

Жёлчный пузырь имеет грушевидную форму, прилежит к нижней поверхности печени. Он всегда располагается выше поперечной ободочной кишки, прилегает к луковице ДПК и располагается спереди от правой почки (проекция ДПК перекрывает её тень).

Ёмкость жёлчного пузыря составляет около 50–100 мл, но при гипотонии или атонии общего жёлчного протока, закупорке его камнем или при сдавлении опухолью жёлчный пузырь может значительно увеличиваться в размерах. У жёлчного пузыря различают дно, тело и шейку, которая, постепенно суживаясь, переходит в пузырьный проток. В месте перехода шейки жёлчного пузыря в пузырьный проток гладкомышечные волокна формируют сфинктер Мирицци. Мешотчатое расширение шейки жёлчного пузыря, часто служащее местом образования конкрементов, носит название кармана Хартмана. В начальной части пузырьного протока его слизистая оболочка образует 3–5 поперечных складок (клапаны или заслонки Хайстера). Самый широкий участок жёлчного пузыря — его дно, обращённое кпереди: именно его можно пальпировать при обследовании живота.

Стенка жёлчного пузыря состоит из сети мышечных и эластических волокон с нечётко выделенными слоями. Особенно хорошо развиты мышечные волокна шейки и дна жёлчного пузыря. Слизистая оболочка образует многочисленные нежные складки. Железы в ней отсутствуют, однако имеются углубления, проникающие в мышечный слой. Подслизистой основы и собственных мышечных волокон в слизистой оболочке нет.

1.4. КРАТКАЯ АНАТОМИЯ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

ДПК (*intestinum duodenale, duodenum*) расположена непосредственно за привратником желудка, представляя собой его продолжение. Её длина обычно составляет около 25–30 см («12 перстов»), диаметр приблизительно 5 см в начальном отделе и 2 см — в дистальном, а объём колеблется в пределах 200 мл.

ДПК частично фиксирована к окружающим её органам, не имеет брыжейки и покрыта брюшиной не полностью, преимущественно спереди, фактически располагаясь забрюшинно. Задняя поверхность ДПК прочно связана посредством клетчатки с задней брюшной стенкой.

Размеры и форма ДПК очень изменчивы, описано много вариантов анатомии данного органа. Форма ДПК в норме зависит от пола, возраста, конституциональных особенностей, особенностей физического развития, массы тела, состояния мышц брюшного пресса, степени наполнения желудка. С этим связано существование множества классификаций её формы. Чаще всего (в 60% случаев) ДПК имеет подковообразную форму, огибая головку ПЖ (рис. 1-7). Однако встречаются и другие формы ДПК: кольцевидная, складчатая, угловая и смешанные формы, в виде круто изогнутых петель, расположенных вертикально или фронтально, и др.

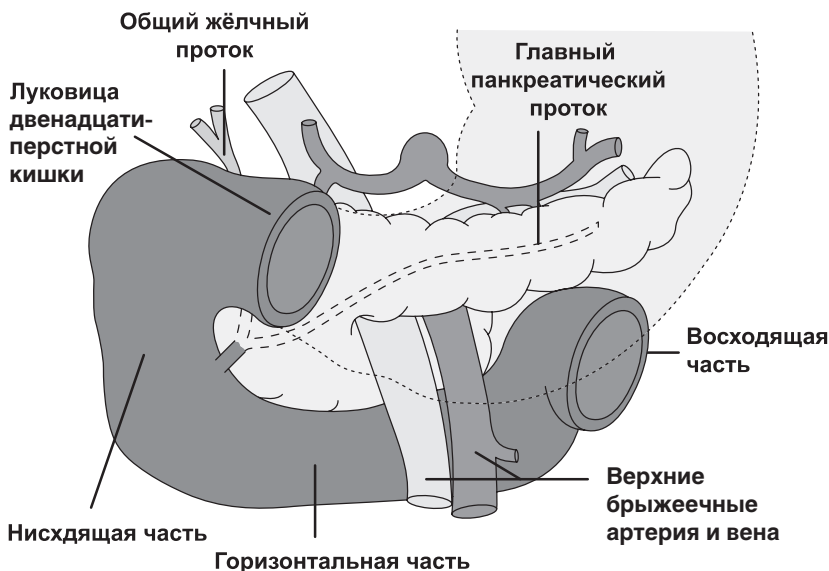


Рис. 1-7. Двенадцатиперстная кишка, нормальная анатомия

Сверху и спереди ДПК соприкасается с правой долей печени и жёлчным пузырём, иногда с левой долей печени. Спереди ДПК покрыта поперечно-ободочной кишкой и её брыжейкой. Спереди и снизу её закрывают петли тонкой кишки. Слева в её петле лежит головка ПЖ, а в желобке между нисходящей частью кишки и головкой ПЖ расположены сосуды, питающие соседние органы. Справа ДПК прилежит к печёночному изгибу толстой кишки, а сзади верхняя горизонтальная часть её

примыкает к воротной вене, холедоху и *aa. et vv. gastroduodenales*, иногда *aa. hepaticae communis et propria*, а в нисходящей части — к правой почке и надпочечнику и к брюшной аорте.

Слизистая оболочка луковицы, как и в привратнике, имеет продольные складки, продолжающиеся от желудочных, в то время как в остальной части ДПК складки круговые — так называемые складки Кёркрина. Эти складки высотой от 3 до 15 мм в ряде случаев идут спирально или имеют полулунную форму, а на 50–75% длины кишки они циркулярные и целиком охватывают орган. Следует отметить, что складки Кёркрина непостоянны, а рельеф кишки довольно изменчив. В функциональном плане складки обеспечивают наилучшие условия для пищеварения в ДПК, вызывая некоторую задержку эвакуации её содержимого в дистальном направлении и лучшее перемешивание химуса.

К особенностям рельефа ДПК относятся несколько особенно высоких (до 1 см) круговых складок. Первая, чаще всего расположенная в 2–4 см от привратника, разделяет верхнюю горизонтальную и нисходящие части ДПК. Вторая складка обычно лежит в месте перехода нисходящей части в нижнюю горизонтальную. В месте перехода нижней горизонтальной части в восходящую расположена третья высокая круговая складка. Реже встречается четвёртая высокая круговая складка — восходящей части ДПК.

В середине или на границе средней и нижней трети нисходящей части ДПК, на задне-внутренней её полуокружности, лежат одна или две вертикальные складки (*plicae longitudinales duodeni*) и одно или два [в зависимости от вариантов впадения протока (протоков) ПЖ и жёлчного протока в ДПК] возвышения — большой и малый сосочки (*papillae duodeni major et minor*). Чаще (в 60–90% случаев) ДПК имеет один большой сосочек, так называемый фатеров сосок (*papilla Vateri*), который служит совместным устьем общего жёлчного протока (*ductus choledochus*) и протока ПЖ или вирсунгова протока (*ductus pancreaticus*). Соответственно у 20–40% обследованных на 3–4 см проксимальнее фатерова соска может находиться малый (санториниев) сосочек (*papilla duodeni minor s. Santorini*), на вершине которого открывается добавочный проток ПЖ.

Общий жёлчный проток проходит позади нисходящей части ДПК. Угол его впадения в стенку ДПК у взрослых около 15–30°. Выше и ниже впадения протока в кишку имеются щелевые пространства, заполненные соединительной тканью, фиксирующей проток в определённом положении.

1.5. ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПЖ состоит преимущественно из экзокринной ткани. Основной элемент экзокринной части ПЖ — ацинусы: они вместе с разветвлённой сетью протоков составляют 75–90% массы железы. Ацинусы представляют собой субъединицы долек ПЖ и состоят из пирамидальных клеток, обращённых апикальной частью к секреторному каналцу (см. рис. 1-8, CD). Секреторные каналцы ацинусов, сливаясь между собой, образуют внутридольковые протоки.

Экзокринная ткань ПЖ состоит из трёх типов клеток:

- ацинарных, продуцирующих гликолитические, липолитические и протеолитические ферменты (в неактивной форме: в виде проферментов или зимогенов) и составляющих до 80% клеточного состава ПЖ;
- центрoацинарно-дуктулярных, секретирующих содержащую бикарбонаты жидкость;
- муцинсекретирующих протоковых.

Ацинарные клетки — основной структурный компонент ацинусов и ПЖ в целом. Ациноцит имеет форму усечённого конуса, широкое основание клетки называют базальным отделом, а противоположную, суженную и обращённую в проток часть клетки — апикальной частью. Апикальная часть клетки имеет множество микроворсинок. Ациноциты синтезируют и выделяют в полость ацинуса белковый секрет, 98% которого составляют ферменты.

От полости ацинуса — центрoацинарного протока, образованного апикальными поверхностями ациноцитов, — начинается вставочный отдел панкреатического протока, стенка которого образована мелкими центрoацинарными клетками (плоский эпителий). За вставочным отделом протоков лежат межацинарный и внутридольковый протоки, отводящие секрет от первичной дольки железы. За ними следуют остальные порядки протоковой системы: междольковые, междольевые и главные выводные протоки, все вместе образующие выводную (протоковую) систему ПЖ.

Главные и междольковые протоки выстланы высоким призматическим эпителием, внутридольковые — кубическим. Эпителий представлен протоковыми клетками, на долю которых приходится до 5% клеточной массы ПЖ.

Базолатеральные ацинарные клетки (см. рис. 1-9 а, CD) имеют хорошо развитую грубую эндоплазматическую сеть, в которой происходит

синтез панкреатических ферментов. После синтеза зимогены попадают в комплекс Гольджи, где происходит их сортировка с другими клеточными белками, а затем в сосуды накопления. В этих сосудах формируются зимогенные гранулы, перемещающиеся к апикальной части клетки (см. рис. 1-9 б, CD). При стимуляции ациноциты выбрасывают содержимое гранул в просвет ацинуса, и секрет поступает в просвет кишечника через панкреатический проток.

Эндокринная часть ПЖ состоит из небольших островков, известных как островки Лангерганса (см. рис. 1-10, CD). Они отделены от ацинусов прослойками соединительной ткани, густо васкуляризированы, не имеют выводных протоков и содержат следующие типы клеток:

- α -клетки, секретирующие глюкагон, пептид YY;
- β -клетки, секретирующие инсулин, С-пептид, панкреастатин;
- D-клетки, секретирующие соматостатин;
- PP- (или F-) клетки, секретирующие панкреатический полипептид.

β -Клетки наиболее многочисленны и расположены в центре островков. Соотношение α -, D- и F-клеток, лежащих по периферии островков, неодинаково в каждом ацинусе. Передняя часть железы содержит больше F-клеток, тогда как в задней части больше α -клеток. Физиологическое значение таких региональных различий до конца не изучено, но наличие клеток разных типов необходимо для паракринной регуляции функции островков Лангерганса с помощью соматостатина. Соматостатин, в свою очередь, регулирует высвобождение других гормонов — инсулина и глюкагона.

1.6. ОСОБЕННОСТИ ФИЗИОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование механизмов регуляции панкреатической секреции началось в середине XIX в., когда была установлена закономерная связь между кислотностью верхних отделов пищеварительного тракта и уровнем панкреатической секреции. Исследования великого русского физиолога И.П. Павлова, проведённые во второй половине XIX столетия, определили роль центральной нервной системы (ЦНС) в функционировании ПЖ. В 1902 г., когда Бейлисс и Старлинг (Bayliss W.M., Starling E.H.) открыли гормон секретин, зародилась эндокринология. В период с 1902 по 1966 г. были открыты основные гормоны ЖКТ,

выделены ХК и секретин, выяснен механизм их взаимодействия. С открытием гормонов и гормоноподобных веществ возникло представление о гормональной регуляции функций ПЖ и ЖКТ в целом. В норме гормональные механизмы регуляции деятельности ПЖ находятся в иерархической взаимосвязи с нервными механизмами.

К основным функциям ПЖ относят:

- нейтрализацию кислого химуса, поступающего в ДПК из желудка с помощью бикарбонатов;
- синтез и секрецию пищеварительных ферментов;
- секрецию гормонов, регулирующих обмен углеводов (инсулин и глюкагон).

Важнейшая экзокринная функция ПЖ находится под контролем различных нервных и гормональных механизмов. В межпищеварительный период ПЖ, как правило, находится в состоянии покоя. При виде пищи, ощущении её запаха ПЖ активизируется. Секреторный ответ ПЖ соответствует объёму, консистенции и нутритивному составу пищи.

ЖКТ служит важнейшим сенсором для ПЖ, при этом информация поступает благодаря функционированию нервных и гормональных механизмов. Нервный контроль осуществляют ЦНС, чувствительный и двигательный отделы автономной нервной системы и интрапанкреатическая нервная система. Нервная система выступает в качестве интегратора сенсорной и гормональной информации. В железистой структуре ПЖ все стимулирующие пути объединены вокруг протоковых и ацинарных клеток.

ДПК — важнейший сенсорный орган, вовлечённый в регуляцию секреции ПЖ, и одновременно участок ЖКТ, где встречаются пища и панкреатический секрет. Слизистая оболочка ДПК содержит эндокринные клетки, вырабатывающие секретин в ответ на поступление в просвет кишки кислого содержимого из желудка и ХК — в ответ на поступление белков или жиров. ДПК также богата чувствительными волокнами блуждающего нерва, которые воспринимают изменения рН, липидного и аминокислотного спектра и, кроме того, экспрессируют рецепторы к ХК и секретину.

Чтобы обеспечить необходимый уровень секреции бикарбонатов, протеолитических ферментов, гормонов и, соответственно, поддержание местного гомеостаза, ПЖ использует механизм обратной связи. При этом один физиологический процесс (например, закисление среды) служит стимулом для запуска другого, ответного процесса (секреция бикарбонатов), который, в свою очередь, призван изменить или пре-

рвать первый физиологический процесс. Ответ продолжается до тех пор, пока стимул не устранён.

Система обратной связи включает в себя несколько компонентов: сенсорный орган (например, ДПК) и орган восприятия и усиления, который призван обеспечить ответ, адекватный стимулу. Типичные системы обратной связи также включают в себя механизмы регуляции интенсивности ответа.

В течение суток ПЖ вырабатывает 1,5–2,0 л панкреатического сока, имеющего рН 7,5–9,0 и относительную плотность 1007–1015 г/л. В состав секрета входят вода, белки, натрий, калий, кальций и различные ферменты (табл. 1-1 и 1-2).

Таблица 1-1. Электролиты сока поджелудочной железы человека

Вещества	Концентрация, ммоль/л	Вещества	Концентрация, ммоль/л
Вода (%)	98	Магний	0,0–0,15
Гидрокарбонаты	66,0–127,0	Медь	следы
Хлориды	54,1–95,2	Фосфаты	0,015–0,68
Натрий	113,0–153,0	Сера	8,4
Калий	2,6–7,4	Цинк	следы
Кальций	1,1–1,6	–	–

Таблица 1-2. Экзокринные ферментные белки секрета поджелудочной железы человека и их гидролизуемые субстраты

Ферменты	Число изоформ	Активаторы	Субстрат
Зимогены			
Трипсиноген	2	Энтерокиназа	Внутренние связи белка (основные аминокислоты)
Химотрипсиноген	2–3	Трипсин	Внутренние связи белка (ароматические аминокислоты, лейцин, глутамин, метионин)
Прозластаза E	2	Трипсин	Внутренние связи белка (нейтральные аминокислоты)
Прокарбоккиспептидаза A	1	Трипсин	Наружные связи белков, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты

Продолжение таблицы 1-2

Ферменты	Число изоформ	Активаторы	Субстрат
Прокарбокipeптидаза В	2	Трипсин	Наружные связи белков, включая ароматические и основные аминокислоты с карбоксильного конца
Профосфолипаза А2	1	Трипсин	Фосфатидилхолин (образование лизофосфатидилолина и жирных кислот)
Активные ферменты			
-амилаза	1		α-1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена
Липаза	1		Триглицериды (образование ди-, моноглицеридов и жирных кислот)
Карбоксилэстераза			Эфиры холестерина, жирорастворимых витаминов; три-, ди- и моноглицериды
Рибонуклеаза	1		Рибонуклеиновая кислота, олигонуклеотиды
Дезоксирибонуклеаза	1		ДНК, олигонуклеотиды
Коззимы			
Колипаза	1		
Ингибиторы			
Ингибитор трипсина	1		
Литостатин	1		

Принято выделять два вида естественной секреции ПЖ:

- предпрандиальный (тощаковая, периодическая, межпищеварительная секреция) — не стимулированная приёмом пищи секреция;
- постпрандиальный (послетрапезная секреция) — стимулированная приёмом пищи.

1.6.1. Периодическая секреция

ПЖ натощак выделяет небольшое количество сока с напряжением 0,2–0,3 л/мин. Эту минимальную предпрандиальную секрецию называют базальной. Она имеет, тем не менее, непостоянный во времени,

меняющийся с периодом около 1,5 ч уровень, и носит название периодической секреции. В основе периодичности секреторной активности ПЖ лежат холинергические рефлекторные (в том числе гастродуоденопанкреатические) и гормональные (мотилин, концентрация которого в крови изменяется синхронно с периодами секреции железы) механизмы.

Взгляды различных исследователей на физиологическое значение периодичности панкреатической секреции как компонента периодической деятельности всего пищеварительного тракта неоднозначны. В целом в периодической деятельности реализованы принципиально те же пищеварительные и непищеварительные функции, что и в постпрандиальном периоде, но, конечно, менее масштабно и трансформированно. Многофункциональность пищеварительного тракта находит отражение и в периодической деятельности ПЖ.

1.6.2. Стимулированная секреция

Постпрандиальная стимулированная секреция ПЖ достигает напряжения 4,7–5,0 мл/мин, при определённой динамике изменений во времени. Считается, что основная постпрандиальная секреция длится 3–4 ч, с начальным пиком в первые 2 ч. Затем уровень секреции медленно снижается с небольшим подъёмом спустя 8–11 ч и возвращается к базальным показателям через 12–16 ч после приёма пищи.

Неорганические компоненты панкреатического секрета. В секреции неорганических компонентов сока принимают участие в основном клетки протоковой системы ПЖ. Основными компонентами протоковой секреции служат вода и растворённые в ней гидрокарбонаты, главным образом натрия, благодаря которым панкреатический секрет имеет основную реакцию (рН 7,5–8,8). Чем выше напряжение секреции, тем выше дебит гидрокарбонатов и, соответственно, рН. В целом панкреатический секрет изотоничен плазме крови.

Электролиты панкреатического сока выполняют несколько функций: ощелачивают кислое желудочное содержимое в ДПК, инактивируют пепсин, обеспечивают оптимум рН для гидролиза нутриентов в полости тонкой кишки, повышают (Ca^{2+} , Cl^-) активность ряда панкреатических и кишечных гидролаз, поддерживают изотоничность кишечного содержимого, что немаловажно для реализации пищеварительных функций (моторики, секреции, всасывания, механизмов их регуляции). Наиболее часто встречаемые электролиты панкреатического сока человека приведены в табл. 1-1.

Органические компоненты панкреатического секрета. Основная часть органических компонентов панкреатического сока образуется в ациноцитах в результате специфического синтеза, другая — попадает из крови. Панкреатический секрет содержит мочевины (0,4–3,0 ммоль/л), мочевую кислоту (83,3 ммоль/л), креатинин, остаточный азот (46–200 ммоль/л), альбумин (0,6 г/л), глобулины (0,4 г/л); общий белок составляет 2–3,5 г/л, основная часть которого представлена панкреатическими ферментами (см. табл. 1-2).

ПЖ синтезирует белки со скоростью, не доступной другим органам, уступая, пожалуй, лишь лактирующей молочной железе. До 90% секретируемого белка представлено ферментами. За 1 ч ПЖ продуцирует 20 мг ферментов в расчёте на сухое вещество; ациноцит за 1 мин синтезирует 10^7 молекул фермента. В среднем за сутки в составе панкреатического секрета в ДПК поступает до 20 г белка. Панкреатический сок содержит ферменты, гидролизующие практически все макронутриенты, употребляемые человеком, в том числе и ферменты, не дублируемые ферментативной активностью других секретов и ферментов энтероцитов (см. табл. 1-2).

Ациноциты синтезируют и выделяют протеолитические ферменты в неактивной зимогенной форме в виде трипсиногенов, химотрипсиногенов, прокарбокисептидаз, проэластаз, которые по протоковой системе ПЖ поступают в просвет ДПК. В зоне щёточной каёмки энтероцитов фиксирована энтеропептидаза — энтерокиназа, отщепляющая от молекулы трипсиногена гексапептид и таким образом превращающая его в трипсин. В последнее время показано, что энтероциты синтезируют и транслоцируют на мембрану своих микроворсинок проэнтеропептидазу (проэнтерокиназу), превращающуюся в активную форму (активатор трипсиногена) под действием другого энтерального фермента — дуоденазы.

Химотрипсиногены, проэластазы и прокарбокисептидазы под влиянием трипсина переходят в активные формы: химотрипсины, эластазы и карбокисептидазы А и В. Трипсин, химотрипсин и эластаза, будучи эндопептидазами, гидролизуют белки до поли- и олигопептидов, гидролиз которых продолжают карбокисептидазы, кишечные аминокислотные дипептидазы. Совместное действие трипсина и химотрипсина даёт больший протеолитический эффект, чем сумма раздельного действия этих ферментов.

Основным и, по существу, единственным липолитическим ферментом, расщепляющим пищевые триглицериды, служит панкреатичес-

кая липаза. Ациноциты синтезируют и выделяют фермент в активной форме. В отличие от протеаз и фосфолипаз, панкреатическая липаза не способна лизировать ациноцит или другие части ПЖ, так как обладает специфической активностью, гидролизуя только триглицериды в эмульгированном состоянии. Активность липазы повышают ионы кальция, хлорид натрия, соли жёлчных кислот.

Фосфолипазы гидролизуют фосфолипиды и поэтому выделяются в зимогенной форме, что важно для предотвращения аутолиза ПЖ. Активацию фосфолипаз в ДПК осуществляет трипсин.

α -Амилаза гидролизует углеводы. Оптимум рН для амилазы лежит в пределах 7,0–7,2, а активность зависит от наличия в среде ионов хлора.

1.6.3. Регуляция секреции поджелудочной железы

Секреция ПЖ находится под контролем нервных и гуморальных механизмов. Начальную секрецию ПЖ вызывают вид, запах пищи и другие раздражители (условнорефлекторные сигналы), а также жевание и глотание (безусловнорефлекторные сигналы). При этом нервные сигналы, формирующиеся в рецепторах полости рта и глотки, достигают продолговатого мозга, и затем эфферентные влияния по волокнам блуждающего нерва поступают к железе и вызывают её секрецию.

У человека с фистулой ГПП выделение панкреатического сока начинается через 2–3 мин после того, как он увидел пищу или услышал о ней. Это пример условнорефлекторного пути возбуждения панкреатической секреции. Симпатические волокна, иннервирующие ПЖ, тормозят её секреторную активность и в то же время изменяют реактивность железы по отношению к другим воздействиям, усиливая синтез органических веществ.

Торможение панкреатической секреции происходит при раздражении многих чувствительных нервов, при болевых реакциях, во время сна, при напряжённой физической и умственной работе.

Для стимуляции панкреатической секреции прямые нервные влияния имеют меньшее значение, нежели гуморальные. Ведущее значение в гуморальной регуляции секреции ПЖ принадлежит желудочно-кишечным гормонам.

Большинство регуляторов секреции ферментов ПЖ действуют на рецепторы мембраны ацинарных клеток, расположенные на их базолатеральной поверхности. Выделяют рецепторы ХК, бомбезина, ацетилхолина, субстанции Р, ВИП, секретина.

Стимуляторы панкреатической секреции. ВИП и секретин стимулируют панкреатическую секрецию, активируя аденилатциклазу. Как и в других типах клеток, аденилатциклаза способствует образованию циклического аденозинмонофосфата, в результате чего протеинкиназа А, усиливающая секрецию панкреатического сока, богатого бикарбонатами, переходит в активную форму. Другие стимуляторы поджелудочной секреции (ХК, ацетилхолин, гастрин-рилизинг пептид, субстанция Р) действуют на специфические рецепторы, во внутриклеточной передаче сигнала от которых задействованы альтернативные вторичные мессенджеры. Эти вещества повышают внутриклеточное содержание циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к увеличению внутриклеточного содержания инозитолтрифосфата, диацилглицерола, арахидоновой кислоты и кальция. Эти промежуточные вещества-посредники активируют различные протеинкиназы, в результате этого повышается секреция ферментов. Данные, полученные в опытах на животных, свидетельствуют, что действие комбинации агонистов на различные мембранные рецепторы может вызывать синергический, но не суммарный (аддитивный) эффект. Например, ХК увеличивает секрецию бикарбонатов, стимулированную секретинном, но секретин не повышает секреторный ответ на действие ХК.

Ингибиторы секреции поджелудочной железы. Различные вещества, ответственные за подавление панкреатической секреции, действуют по принципу отрицательной обратной связи во время и после приёма пищи.

Панкреатический полипептид (ПП) представляет собой пептидный гормон, образующийся в островках Лангерганса и подавляющий панкреатическую секрецию воды, бикарбонатов и ферментов. Концентрация ПП в плазме крови возрастает после мнимого кормления, после приёма пищи, после экспериментального закисления среды ДПК, а также при стимуляции блуждающего нерва, при действии ХК, секретина, ВИП. ПП может выступать как антагонист мускариновых рецепторов и способен ингибировать выделение ацетилхолина из постганглионарных нейронов ПЖ; его конечный эффект проявляется на уровне ацинарных клеток.

Пептид YY высвобождается в дистальной части подвздошной кишки и в толстой кишке в ответ на поступление пищи смешанного характера, но жиры, находящиеся в просвете кишки, в большей степени способны стимулировать его секрецию. Пептид YY уменьшает чувствительность ПЖ к действию секретина и ХК, возможно, за счёт уменьшения сек-

реции ацетилхолина и норадреналина и ингибирования выделения ХК слизистой оболочкой ДПК.

Соматостатин ингибирует секрецию секретина слизистой оболочкой ДПК, а также уменьшает чувствительность к секретину рецепторных полей. Единственный эффект соматостатина — снижение секреции ферментов и бикарбонатов ПЖ. Соматостатин синтезируют клетки слизистой оболочки желудка и кишечника, а также D-клетки островков Лангерганса. Его активность составляет только около 25% от активности гипоталамического соматостатина. Но только соматостатин, продуцируемый слизистой оболочкой тонкой кишки, оказывает угнетающее действие на секрецию ПЖ. Выделение соматостатина происходит при участии автономной нервной системы в ответ на поступление жиров и аминокислот с пищей.

Соматостатин блокирует панкреатическую секрецию несколькими способами. Во-первых, он действует путём угнетения продукции стимулирующих пептидов (ХК). Во-вторых, посредством угнетающего воздействия на ЦНС и регулируя работу интрапанкреатических ганглиев, соматостатин ингибирует поступление ацетилхолина в пресинаптическую щель и, возможно, ингибирует выработку инсулина. Хотя рецепторы к соматостатину найдены также в ацинарных клетках, эти рецепторы скорее способствуют увеличению секреции, чем блокируют её.

Другие ингибиторы, представленные среди гормонов эндокринных клеток островков Лангерганса, включают панкреатический глюкагон и панкреастатин, а также нейропептиды: кальцитонин-генерирующий пептид и энкефалины (табл. 1-3). Панкреатический глюкагон ингибирует секрецию ПЖ, стимулированную ХК, секретинном или пищей; угнетает секрецию бикарбонатов, воды и ферментов. Панкреастатин ингибирует панкреатическую секрецию, тормозя высвобождение ацетилхолина эфферентными окончаниями блуждающего нерва. Кальцитонин-генерирующий пептид может проявлять свою активность через стимуляцию выделения соматостатина. Энкефалины и подобные им опиоиды снижают выделение секретина слизистой оболочкой ДПК и могут также ингибировать высвобождение ацетилхолина.

Таблица 1-3. Ингибиторные нейромодуляторы

Пептид	Действие	Механизм
Глюкагон	Эндокринное/паракринное	Неизвестен
Соматостатин	Эндокринное/паракринное	Многокомпонентный нервный

Продолжение таблицы 1-3

Пептид	Действие	Механизм
Панкреатический полипептид	Эндокринное/паракринное	Холинергический
Пептид YY	Эндокринное/паракринное	Холинергический
Нейропептид Y	Нейрокринное	Холинергический
Энкефалины	Нейрокринное	Неизвестен
Кальцитонин- генерирующий пептид	Нейрокринное	Неизвестен
Панкреастатин	Неизвестно	Холинергический

1.6.4. Фазы секреции поджелудочной железы

Каждая из фаз секреции имеет стимуляторный и тормозной компонент, что позволяет осуществлять аутокоррекцию уровня секреции ПЖ.

I фаза секреции (мозговая) имеет сложнорефлекторный механизм, реализуемый через ЦНС посредством условных и безусловных рефлексов. Секреция в эту фазу имеет небольшой объём, в среднем не превышающий 15% всего объёма стимулированной секреции. Основным механизмом стимуляции на данном этапе служат холинергические влияния эфферентов блуждающих нервов на М-холинорецепторы панкреоцитов.

II фаза секреции (желудочная) имеет более сложные механизмы и сопровождается выделением около 10% общего объёма стимулированной секреции. Секрет обладает высоким содержанием ферментных белков при низкой концентрации гидрокарбонатов, что свидетельствует о ведущей роли рефлекторного вагусного механизма в реализации желудочной фазы. Описано два типа гастропанкреатических ваго-вагальных рефлексов: фундо- и антропанкреатический. В первом случае раздражителями служат растяжение желудка пищей и пищевой рецептивной релаксацией, а также снижение рН фундального содержимого. Антропанкреатический рефлекс вызван растяжением антральной части желудка: нервные импульсы с её механорецепторов направляются в ПЖ через вагусное сплетение.

III фаза секреции (кишечная, энтеральная) имеет наиболее сложный механизм и обеспечивает до 80% объёма постпрандиальной секреции. Эту фазу принято делить на дуоденальную и подвздошно-ободочную. Основной фазой считают дуоденальную, когда под действием кислого желудочного содержимого ПЖ выделяет большой объём панкреатичес-

кого сока с высоким содержанием гидрокарбонатов и панкреатических ферментов. Частично гидролизованные нутриенты в значительно большей степени стимулируют панкреатическую секрецию, чем негидролизованные вещества или мономеры.

В качестве основного стимулятора секреции воды и гидрокарбонатов, определяя объём панкреатического сока в кишечную фазу, выступает секретин. Его высвобождение дуоденальными S-клетками происходит при закислении содержимого ДПК. Пороговый для рилизинга секретина уровень рН — 4,5; с понижением рН выделение этого пептида повышается. Парасимпатическая нервная система играет главную роль в регуляции секреции бикарбонатов. Стимуляция блуждающего нерва приводит к пиковой секреции бикарбонатов, приближающейся к таковой после приёма пищи. Ваготомия вызывает значительное снижение ответа на секретин. Чувствительные волокна блуждающего нерва имеют большое значение в восприятии дуоденальной секреции и усилении эффекта секретина. Вероятно, это становится возможным благодаря наличию рецепторов секретина на этих волокнах. При селективном удалении парасимпатических волокон с использованием нейротоксина капсаицина у крыс наблюдают отсутствие эффекта от физиологических плазменных концентраций секретина. Предполагают, что существуют и другие механизмы, включая прямое возбуждение протоковых клеток.

В кишечную фазу отчётливо выражено взаимное потенцирование эффектов секретина и ЖК, что проявляется в панкреатической секреции ферментов и электролитов. Синтез ЖК происходит в эндокринных клетках кишечника, клетках ЦНС, нервных клетках кишечника. ЖК-синтезирующие нервы обнаружены также и в ПЖ, однако эти волокна преимущественно распространяются на внутриванкреатические узлы и островковые клетки, а не на ацинарные клетки.

С меньшим, но всё же выраженным секреторным эффектом в кишечную фазу в ответ на снижение рН дуоденального содержимого проявляется действие ВИП.

Тормозной компонент подвздошно-ободочной фазы панкреатической секреции вызывают нутриенты (в основном углеводы), достигшие этих отделов кишечника. Ингибиторами секреции в эту фазу служат ПП, пептид YY, соматостатин, оксимодулин и, возможно, адренергические механизмы.

В роли **IV фазы секреции ПЖ** иногда выступает циркуляторная фаза, индуцированная всосавшимися в кровь нутриентами (некоторыми ами-

нокислотами, глюкозой, кальцием и жирными кислотами). Видимо, стимулирующие и тормозные механизмы циркуляторной фазы следует отнести к числу модулирующих функциональное состояние компонентов обеспечения секреции ПЖ — от сенсоров до панкреацитов как конечных эффекторов.

Между эндо- и экзокринной функциями ПЖ существует тесная связь. Так, трипсин влияет на синтез инсулина и глюкагона. На внешнюю секрецию влияют уровень глюкозы плазмы крови и инсулин; последний также обеспечивает поступление аминокислот и глюкозы в ацинусы.