

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра и клиника хирургических болезней им. проф. Ю. М. Лубенского

Зав. Кафедрой:

дмн., доцент Здзитовецкий Д.Э.

Реферат

Современные представления о причинах и патогенезе развития острого панкреатита.

Выполнил:

ординатор Лалетин А. Н.

Красноярск 2020 год

Острый панкреатит (ОП) – это первоначально асептическое воспаление поджелудочной железы, при котором возможно поражение окружающих тканей и отдаленных органов, а также систем.

В настоящее время распространенность острого панкреатита составляет 32-389 человек на 1 млн. населения, смертность от этого заболевания колеблется от 6 до 12 человек на 1 млн. населения. В последние годы число больных острым панкреатитом снизилось, однако, несмотря на снижение общего количества больных, доля ОП в структуре заболеваний «острого живота» остаётся на довольно высоком уровне (25%-35%), занимает второе место и уступает только острому аппендициту. За этот период наметилась тенденция к снижению общей летальности при остром панкреатите с 4,0%-4,5% до 2,5%-3,5%, однако послеоперационная летальность сохраняется на довольно высоком уровне (20%-25%).

Классификация

Классификация острого панкреатита Российского Общества Хирургов (2014г.) разработанная с учётом классификации Атланта–92 и её модификаций, предложенных в г. Кочин в 2011г

1. **Острый панкреатит лёгкой степени.** Панкреонекроз при данной форме острого панкреатита не образуется (отёчный панкреатит) и органная недостаточность не развивается.
2. **Острый панкреатит средней степени.** Характеризуется наличием либо одного из местных проявлений заболевания: перипанкреатический инфильтрат, псевдокиста, отграниченный инфицированный панкреонекроз (абсцесс), – или/и развитием общих проявлений в виде транзиторной органной недостаточности (не более 48 часов).
3. **Острый панкреатит тяжёлой степени.** Характеризуется наличием либо неотграниченного инфицированного панкреонекроза (гнойно-некротического парапанкреатита), или/и развитием персистирующей органной недостаточности (более 48 часов).

Основные причины возникновения панкреатита

Злоупотребление алкоголем – основная причина острого панкреатита (ОП) у мужчин (25- 35%). Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – основная причина острого панкреатита у женщин (40-70%).

Формы острого панкреатита:

- Острый панкреатит отёчный.
- Панкреонекроз стерильный.
- По характеру поражения: жировой, геморрагический, смешанный
- По масштабу поражения: мелкоочаговый, крупноочаговый, субтотальный, тотальный.
- Локализация: поражение головки, тела, хвоста, всех отделов железы
- Панкреонекроз инфицированный.

Осложнения:

- ферментативный асцит - перитонит (абактериальный, бактериальный)
- острая псевдокиста (стерильная или инфицированная)
- парапанкреатический инфильтрат
- механическая желтуха
- панкреатогенный абсцесс
- флегмона забрюшинной клетчатки
- аррозивное кровотечение
- внутренние и наружные свищи ЖКТ

Причины развития ОП.

Причинами ОП могут быть гипертриглицеридемия, паразиты (аскариды), механическая травма железы (в том числе операционная), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (пенетрация гастродуоденальной язвы в железу), гипопаратиреоз, вирусные инфекции, тяжелая пищевая аллергия, тканевая ишемия (атеросклеротическое поражение сосудов), химиотерапия (лекарственный панкреатит). В группу риска входят люди, имеющие наследственную предрасположенность, а также нарушения липидного обмена. Так, ожирение увеличивает вероятность развития тяжелого панкреатита в 2 раза, а смертность от него - в 2 раза.

Фактор риска - злоупотребление жирной и острой пищей. Отмечается определенная сезонность заболеваемости: наибольшее поступление больных в зимние месяцы и значительное снижение заболеваемости, особенно деструктивными формами в летний период, что связано, прежде всего, с изменениями характера питания - увеличения летом употребления свежих овощей, фруктов и уменьшением в рационе мясной и жирной пищи.

Патогенез ОП.

Многие хирурги согласны, что патогенетические механизмы развития острого панкреатита протекают однотипно, в три фазы:

- 1) повреждение тканей активированными панкреатическими ферментами;
- 2) экссудация с развитием асептического парапанкреатита, которая предопределяет выраженность синдрома эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности (ПОН), иммунодефицита и риск развития инфицированного панкреонекроза;
- 3) собственно, воспалительная реакция.

По современным представлениям, трипсин - это первичный активатор каскада тяжелых патобиохимических реакций, выраженность которых объясняется действием всех ферментных систем поджелудочной железы (трипсина, химотрипсина, липазы, фосфолипазы А, эластазы, карбокси-пептидазы, коллагеназы).

Активированные ферменты поджелудочной железы выступают в качестве первичных факторов агрессии, оказывая как местное, так и системное действие. Фосфолипаза А разрушает мембраны клеток, липаза гидролизует внутриклеточные триглицериды до жирных кислот, которые соединяясь с

кальцием, образуют элементы структуры жирового некроза в поджелудочной железе, клетчатке забрюшинного пространства и брюшине. Трипсин и химотрипсин осуществляет протеолиз белков тканей, эластаза разрушает стенку сосудов и межтканевые соединительно-тканые структуры, что приводит к развитию геморрагического некроза.

Важным звеном патогенеза ОП является активация трипсином калликреинкининовой системы с образованием вторичных факторов агрессии - брадикинина, гистамина, серотонина. Именно активация кининов сопровождается увеличением сосудистой проницаемости, нарушением микроциркуляции, формированием отека в зоне ПЖ и забрюшинном пространстве, повышенной экссудацией в брюшную полость.

К факторам агрессии третьего порядка, участвующими в патогенезе местной и системной воспалительной реакции, нарушения микроциркуляции и системной гемодинамики, миокардиальной и дыхательной недостаточности, относятся различные медиаторы воспаления (цитокины). Они определяют способность острого панкреатита быстро прогрессировать от лёгкой формы к тяжёлой, угрожающей жизни, развития синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), что в значительной степени определяет тяжесть

Цитокины - это низкомолекулярные (масса 16—25 кДа) белковые медиаторы, синтезируемые различными клетками организма.

Цитокиновая система включает в себя пять обширных классов, объединенных по доминирующему действию на другие клетки:

- 1)интерлейкины;
- 2)фактор некроза опухоли (ФНО);
- 3)факторы роста и дифференцировки лимфоцитов;
- 4)факторы, стимулирующие рост колоний макрофагов и гранулоцитов;
- 5)факторы, вызывающие рост мезенхимальных клеток

При моделировании ОП доказано, что в ацинарных клетках происходит активация генов ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, фактора активации тромбоцитов (ФАТ) и содержание со-ответствующих белков в течение нескольких часов в ткани поджелудочной железы резко увеличивается. Вследствие этого происходит миграция нейтрофилов в очаг поражения через стенку посткапиллярных венул. При этом степень лейкоцитарной инфильтрации ПЖ коррелирует с выраженностью ССВО и тяжестью панкреатита.

При описании процесса миграции нейтрофилов выделяют 4 стадии:

- 1)лейкоциты приближаются к стенке сосуда и катятся по его поверхности;
- 2)включаются пусковые механизмы активации белков интегринов на поверхности лейкоцитов;
- 3)лейкоциты прочно фиксируются на эндотелии;
- 4)лейкоциты мигрируют в ткань.

Задержка лейкоцитов и их прочное прикрепление вызывает изменение цитоскелета: клетка уплощается и «ползет» по поверхности эндотелия в направлении градиента хемокинов. При наличии инфекционного агента роль хемотаксического агента в первую очередь выполняет липосахарид бактерий, в последствии - хемокины, выделяющиеся из активированных нейтрофилов и макрофагов. В итоге лейкоцит мигрирует через просвет между эндотелиальными клетками в ткань. Здесь происходит “респираторный взрыв” с выбросом протеолитических ферментов, свободных радикалов и цитокинов, способных разрушить ткани и микробные тела, а так же вызвать приток новых лейкоцитов, в

том числе и моноцитов. Моноциты превращаются в активные макрофаги под действием фактора ингибции миграции макрофагов (ФИММ), которые также вырабатывают большое количество провоспалительных медиаторов и растворимых рецепторных белков, что определяет появление второй волны цитокинов (цитокиновый каскад). Выброс ИЛ-1 β , ФНО- α и ФАТ может активировать лейкоциты в системной циркуляции и эндотелии микроциркуляторного русла печени, легких, селезенки и других органов. Здесь также могут произойти задержка, краевое стояние, миграция и активация лейкоцитов, возникнуть воспалительные инфильтраты и как следствие - очаги повреждений тканей, что клинически проявляется нарушением функции органов вплоть до полиорганной недостаточности.

При ОП транслокация эндогенной микрофлоры и эндотоксина грамотрицательных бактерий кишечника происходит в однотипных условиях функциональной (реже морфологической) несостоятельности метаболической и барьерной функции ЖКТ, ретикулоэндотелиальной системы печени и легких. Транслокация эндогенной микрофлоры из желудочно-кишечного тракта в ткани ПЖ и забрюшинного пространства является ключевым звеном патогенеза деструктивного панкреатита. Она составляет своеобразное звено между начальной и ранней (доинфекционной), а также последующей и поздней (септической) фазами острого панкреатита. При инфицировании зон панкреонекроза происходит реактивация и репродукция аналогичных первой фазе про- и противовоспалительных медиаторов, триггером которых являются токсины микроорганизмов, колонизирующие зоны некроза. В инфекционную фазу заболевания создается порочный круг патологических реакций. Он становится качественно новым этапом формирования разнообразных инфицированных форм панкреонекроза и системной воспалительной реакции в виде септического шока и полиорганной недостаточности.

Следует отметить, что в основе патогенеза острого панкреатита как при желчнокаменной болезни, так и при злоупотреблении алкоголем лежит протоковая гипертензия. Алкоголь увеличивает секрецию панкреатического сока и усиливает тонус и резистентность сфинктера Одди. Алкоголизм приводит к изменению белкового обмена, выпадению в осадок белковых фракций и формированию в панкреатических протоках конкрементов, препятствующих оттоку сока. При ЖКБ развивается вариант обтурационного папиллолитиаза с массивным забросом желчи в главный проток поджелудочной железы. Протоковая гипертензия сопровождается повреждением мелких протоков железы, что активирует ферменты не в просвете кишечника, а в самой поджелудочной железе с развитием ее аутолиза. Под действием липазы

происходит переваривание жиров и образование жировых некрозов в поджелудочной железе и окружающих тканях. При гибели тканей pancreas и освобождении ферментов возникают кровоизлияния, некрозы в окружающих железу тканях. Наблюдается поступление агрессивного панкреатического выпота в сальниковую сумку и забрюшинную клетчатку. В некоторых случаях часть выпота через Winslow's отверстие поступает в брюшную полость, провоцируя развитие диффузного ферментативного перитонита с характерным геморрагическим выпотом.

При более тяжелых формах прогрессирующий отек приводит к сдавлению питающих железу сосудов, их тромбозу и образованию очагов некроза значительной величины. Выброс из поджелудочной железы и забрюшинной клетчатки в кровь токсинов, биологически активных веществ (активированных ферментов, кининов, гистамина) приводит к развитию эндотоксикоза. Вазодилатация и повышение проницаемости микрососудов уже на системном уровне вызывает (или усугубляет имеющуюся) гиповолемию. В сочетании с параллельным угнетением миокарда, ослабляющим его сократимость, это приводит к развитию шока и поли-органной недостаточности. Она особенно выражена при присоединении инфекции.

Таким образом, развитие системной воспалительной реакции при ОП является закономерной, но не фатальной реакцией организма на повреждение, ему противодействует система противовоспалительных медиаторов (ИЛ-2, 4, 10, 11, 18, растворимые рецепторы к ФНО и антагонисты рецепторов ИЛ-1b, активация нейтрализации ФНО в печени) – синдром компенсаторного противовоспалительного ответа (CARS - compensatory antiinflammatory response syndrome). При сбалансированном течении CARS подавляет системную воспалительную реакцию. В то же время, при чрезмерной выраженности или пролонгированном течении CARS может индуцировать развитие глубокой иммунодепрессии, что клинически проявляется хронизацией или диссеминацией инфекции, нарушением процесса репарации, утяжелением эндотоксикоза и формированием поздней полиорганной недостаточности, что в совокупности предопределяет летальный исход на поздних этапах гнойно-септического процесса.

Список используемой литературы:

1. Агапов, М.А. Роль цитокинов в развитии острого панкреатита/ М.А. Агапов, В.А. Горский//Анналы хирургической гепатологии.- 2009.-том 14,№3.-с.85-90
2. Клинические рекомендации РОХ «Острый панкреатит» за 2015 год
3. Подолужный В. И. Острый панкреатит: современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике и лечении.
5. Современные представления о роли цитокинов в патогенезе острого панкреатита - Парфенов И.П., Белоусов В.А., Ярош А.Л., Карпачев А.А., Солошенко А.В.
6. Лечение острого панкреатита и его осложнений / С. В. Иванов, О.И.Охотников, Г.А.Бондарев и др. - Курск : КГМУ, 2005. - 181 с.: ил.