

Е.А. ГАЛОВА, к.м.н., ФГБУ «Нижегородский научно-исследовательский институт детской гастроэнтерологии»  
Минздрава России

# ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ:

## ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТА

Представлены данные об актуальных вопросах терапии хронического панкреатита у взрослых. Особое внимание уделено применению ферментных препаратов в качестве заместительной и симптоматической терапии при хроническом панкреатите. Представлена краткая характеристика спазмолитиков, используемых для купирования абдоминальной боли при хроническом панкреатите.

*Ключевые слова: пищеварительные ферменты, ферментные препараты, хронический панкреатит, поджелудочная железа, панкреатическая недостаточность, абдоминальная боль*

Термином «хронический панкреатит» (ХП) обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист и конкрементов, с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций.

Следует отметить высокую и ежегодно возрастающую распространенность и заболеваемость данной патологией (С.Ю. Сереброва, 2008). Так, в индустриально развитых странах заболеваемость

хроническим панкреатитом колеблется от 49,5 до 73,4 случая на 100 тыс. населения в год. В России распространенность хронического панкреатита составляет среди взрослого населения 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения (Н.С. Живаева и соавт., 2007; О.Н. Минушкин, 2007).

Полиэтиологичность, патогенетическая неоднородность и прогрессирующий характер течения хронического панкреатита, сопровождающегося функциональной экзо-, эндокринной недостаточностью поджелудочной железы, развитием осложнений, определяют актуальность вопросов своевременной диагностики и адекватной терапии заболевания (*рис. 1, табл. 1, 2*) [1–4].

Принципиально важным является выделение аутоиммунного панкреатита, развивающегося при иммунозависимых заболеваниях (первичный билиарный цирроз печени, первичный склерозирующий холангит, воспалительные заболевания кишечника, синдром Шегрена и др.) или являющегося самостоятельной формой болезни с селективным поражением ПЖ, терминального отдела холедоха и

Таблица 1. Марсельско-Римская классификация хронического панкреатита (1988)

Форма ХП	Патогенетическая основа ХП
Кальцифицирующий ХП	Воспаление и изменение структуры мельчайших протоков ПЖ, сгущение секрета с образованием пробок, богатых белком и кальцием
Обструктивный ХП	Обструкция главного панкреатического или боковых протоков ПЖ вследствие опухоли, стеноза фатерова сосочка, псевдокист или рубцов (в исходе острого панкреатита, травмы и др.)
Воспалительный ХП	Атрофия паренхимы ПЖ, замещающейся участками фиброза, инфильтрированного мононуклеарами
Фиброз ПЖ	Диффузный фиброз ПЖ (пери- и интралобулярный), сопровождающийся утратой значительной части паренхимы органа, прогрессированием внешне- и внутрисекреторной его недостаточности

группы наследственных заболеваний, сопровождающихся поражением поджелудочной железы (муковисцидоз, наследственный панкреатит), характеризующихся ранней клинической манифестацией, быстрым прогрессированием и высоким риском развития рака ПЖ [5].

Успех лечения больных хроническим панкреатитом напрямую зависит от своевременной диагностики заболевания, установления его этиологии и выявления осложнений, прогнозирования возможных исходов болезни, наличия (часто) или отсутствия сопутствующей патологии органов пищеварения, имитирующей и/или усугубляющей течение болезни.

Терапия хронического панкреатита является комплексной, проводится на фоне создания условий для уменьшения (до минимума при обострении заболевания) функциональной активности поджелудочной железы (в т. ч. терапевтическими средствами); дробного, лечебного питания; заключается в оценке возможностей этиотропного и патогенетического купирования болевого синдрома, кор-

**Таблица 2. Частота осложнений хронического панкреатита (А.В. Калинин и соавт., 2011)**

Осложнения	Частота встречаемости, %
Холестаз	До 20
Крупные хронические кисты	До 20
Инфекционные осложнения (воспалительные инфильтраты, гнойные холангиты, перитониты, септические состояния)	До 12
Кровотечения (эрозивный эзофагит, синдром Маллори – Вэйса, гастродуоденальные язвы)	3–5
Тромбоз портальной и селезеночной вен	3–5
Выпотной плеврит	3–4
Обструкция двенадцатиперстной кишки	3–4
Гипогликемические кризы	2–3
Рак поджелудочной железы	1,5–2
Панкреатический асцит	1–2
Абдоминальный ишемический синдром	1–2

**Рисунок 1. Классификация хронического панкреатита (В.Т. Ивашкин и соавт., 1990)**

**По этиологическому фактору:**

- билиарнозависимый
- алкогольный
- дисметаболический
- инфекционный
- идиопатический

**По клинко-морфологическим признакам:**

- интерстициально-отечный
- паренхиматозный
- фиброзно-склеротический (индуративный)
- гиперпластический
- кистозный

**По характеру клинического течения:**

- редко рецидивирующий (обострения не более 1–2 раз в год)
- часто рецидивирующий (обострения 3–4 раза в год)
- с постоянно присутствующей симптоматикой XII

**По клиническим проявлениям:**

- болевой
- гипосекреторный
- астеноневротический
- латентный
- сочетанный

**По видам осложнений:**

- нарушение желчеотделения
- воспалительные изменения, обусловленные повреждающим действием панкреатических энзимов (парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, киста, абсцесс, выпотной плеврит, пневмония, пара-нефрит)
- эндокринные нарушения («панкреатический» сахарный диабет)
- портальная гипертензия

рекции экзо- и эндокринной недостаточности поджелудочной железы; предотвращении рецидивирования болезней при сохраняющемся причинном факторе [6, 7].

Доминирующим (до 90% случаев) и наиболее ярким проявлением хронического панкреатита является абдоминальный болевой синдром. Выраженность боли может варьировать от полного ее отсутствия до постоянной, нестерпимой боли, приводящей к частым госпитализациям и инвалидизации больного.

**■ При выборе спазмолитического средства предпочтение следует отдавать миотропным спазмолитикам селективного действия и селективным М-холиноблокаторам, обладающим способностью блокировать желудочную и панкреатическую секрецию, регулировать гастроинтестинальную моторику, снижать тонус сфинктера Одди и улучшать микроциркуляцию в ПЖ**

Боли при хроническом панкреатите обусловлены многофакторными воздействиями: воспалением (паренхимы, капсулы и нервных окончаний), ишемией (при вовлечении в воспалительный процесс кровеносных сосудов), обструкцией протоков поджелудочной железы с развитием гипертензии, прогрессирующим фиброзом ПЖ со сдавлением нервных образований, внешне- и внутрипанкреатическими осложнениями и др. Универсальным патофизиологическим эквивалентом боли служит спазм гладких мышц стенки панкреатических и желчных протоков.

Современные спазмолитические препараты представлены различными группами лекарственных средств, способных воздействовать на разные механизмы спастического сокращения гладкой мускулатуры органов пищеварения.

По механизму действия выделяют миотропные спазмолитики, напрямую (неселективно) влияющие на биохимические процессы в гладкомышечных клетках (альверина цитрат, дротаверина

гидрохлорид, папаверина гидрохлорид) либо избирательно (селективно) действующие на отдельные гладкомышечные органы (пинавериум бромид, мебеверина гидрохлорид), и нейротропные (блокаторы М-холинорецепторов) лекарственные средства, нарушающие передачу нервных импульсов в вегетативных ганглиях или окончаниях вегетативных нервов: неселективные (атропина сульфат, гиосцина бутилбромид) и селективные (пирензепин гидрохлорид).

При выборе спазмолитического препарата следует помнить, что неселективные миотропные спазмолитики могут вызвать системные действия в виде сердцебиения, чувства жара, снижение артериального давления, а неселективные М-холиноблокаторы, наряду с анальгетическим, имеют ряд нежелательных эффектов в виде ухудшения зрения, сухости во рту, тахикардии, задержки мочи, слабости, нарушений двигательной функции желудочно-кишечного тракта (гипермоторную дискинезию и гипотонию сфинктерного аппарата), играющих значительную роль в формировании болевого синдрома и большинства диспепсических расстройств (чувство переполнения в желудке, отрыжка, изжога, тошнота, рвота, метеоризм, поносы, запоры). Кроме того, необходимо помнить о противопоказаниях к назначению неселективных М-холиноблокаторов (тахикардии, глаукома, аденома предстательной железы и др.).

Таким образом, при выборе спазмолитического средства предпочтение следует отдавать миотропным спазмолитикам селективного действия и селективным М-холиноблокаторам, обладающим способностью блокировать желудочную и панкреатическую секрецию, регулировать гастроинтестинальную моторику, снижать тонус сфинктера Одди и даже улучшать микроциркуляцию в ПЖ, однако нужно помнить об ограничении их применения в случае дуоденостаза.

Алгоритм снятия болевого синдрома во многом определяется его интенсивностью и длительностью. Ведущим механизмом, поддерживающим болевые ощущения при торпидности к проводимому лечению и продолжительности боли, становится нарушение восприятия последней (процесс ноцицеп-

ции), значительная дезадаптация ноцицептивных структур центральной нервной системы и, как следствие, психопатологическая симптоматика [8, 9].

Экспертами ВОЗ рекомендован пошаговый алгоритм снятия болевого синдрома при хроническом панкреатите с использованием блокаторов серотониновых рецепторов, психотропных средств, ненаркотических анальгетиков и опиоидов (табл. 3) [1].

Установлено, что купирование болей особенно эффективно при сочетании инъекций блокаторов М-холинорецепторов и ненаркотических анальгетиков.

В настоящее время наибольшего применения в лечении ХП с болевым синдромом нашли два не имеющих существенных различий алгоритма, ориентирующих врача на выбор оперативной или консервативной терапии заболевания по результатам диагностических тестов. Первый из них рекомендован Американской гастроэнтерологической ассоциацией, второй разработан S.T. Amann и P.P. Toskes в университете Флориды [10, 11].

**Рисунок 2. Влияние ферментных препаратов на снижение интенсивности боли при хроническом панкреатите (Ihse I. et al., 1977; Owyang C. et al., 1986; Slaff J.I. et al., 1984)**

**Увеличение концентрации внутридуоденального трипсина за счет перорального приема фермента**

**Торможение секреции рилизинг-пептида секретина и холецистокинина**

**Снижение продукции секретина и холецистокинина**

**Ингибирование панкреатической секреции**

**Снижение внутрипротокового и тканевого панкреатического давления**

**Уменьшение интенсивности болей**

**Таблица 3. Алгоритм снятия болевого синдрома, рекомендованный экспертами ВОЗ (1990)**

Шаги	Анальгетики и дополнительные средства
I. Умеренная боль	Периферические анальгетики
II. Сильная боль (шаг I неэффективен)	Периферические анальгетики + анальгетики центрального действия
IIIa. Более сильная боль (шаг III неэффективен)	Легкие опиоиды
IIIb. Еще более сильная боль (шаг IIIa неэффективен)	Нейролептики и/или антидепрессанты
IV. Сильнейшая, нестерпимая боль (шаг III неэффективен)	Опиоиды

Согласно обоим алгоритмам для усиления обезболивания целесообразно назначение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью в сочетании с антисекреторными средствами. Анальгетический эффект в данном случае обеспечивается посредством дуоденопанкреатического механизма «обратной связи» и обеспечения функционального покоя железы (рис. 2).

Применение микрокапсулированных/микротаблетированных энтеросолюбильных препаратов панкреатина с высоким содержанием протеаз в терапии абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите уже давно доказало свою высокую эффективность [17, 18]. Кроме того, установлена прямая зависимость между степенью уменьшения болевого синдрома и степенью подавления панкреатической секреции; дозой ферментного препарата и динамикой купирования болевого синдрома [19]. Анальгетический эффект микрокапсулированных/микротаблетированных ферментных препаратов обеспечивается не только сбалансированным составом, достаточной суммарной протеазной активностью, активностью трипсина/химотрипсина в ферментном препарате, но и высокой их ферментативной стабильностью, сохранением активности в кислом содержимом.

Не менее значимым и трудным при хроническом панкреатите является лечение внешнесекреторной панкреатической недостаточности. Коррекция экзокринных нарушений ПЖ осуществляется путем дли-

тельной (от многих месяцев до пожизненной) заместительной терапии ферментными препаратами (ФП) и должна проводиться в комплексе с мероприятиями специфической нутритивной поддержки с включением антиоксидантных и витаминно-минеральных ЛС [21].

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

**■ Коррекция экзокринных нарушений ПЖ осуществляется путем длительной заместительной терапии ферментными препаратами и должна проводиться в комплексе с мероприятиями специфической нутритивной поддержки с включением антиоксидантных и витаминно-минеральных ЛС**

Активность ферментных препаратов оценивают по активности липазы в стандартных международных единицах — Ед FIP (Federation International Pharmaceutical Unit) или в единицах Европейской фармакопеи — Ед Ph. Eur. (Pharmacopoea of Europe). Липазная активность 1 мг сухого панкреатина колеблется от 17 до 40 и выше Ед FIP.

Для обеспечения нормального процесса пищеварения необходимо создание в двенадцатиперстной кишке такого содержания ферментов, которое составляет 5–10% от выделяющихся при максимальной стимуляции поджелудочной железы у здоровых.

При прогрессирующей недостаточности ацинарной ткани и развитии экзогенной недостаточности поджелудочной железы наиболее часто развивается недостаточность панкреатической липазы ввиду ее значительной (в сравнении с амилазой и

протеазами) инактивации протеолитическим гидролизом, отсутствия возможности компенсации липазой других органов (кишечника, слюнных желез) и быстрого разрушения в кислой среде.

В настоящее время не подвергается сомнению необходимость назначения микрокапсулированных (микрокапсулированных) ферментных препаратов вследствие их высокой специфической липазной активности, оптимальной сбалансированности по составу амилазы и протеаз, устойчивости к действию желудочного сока, быстрой эвакуации из желудка и смешивания с химусом, короткого времени растворения энтеросолюбильной оболочки в тонкой кишке и активного включения в процессы полостного пищеварения.

Следует помнить о группах ферментных препаратов, противопоказанных и имеющих ограничения к использованию в лечении хронического панкреатита.

Так, противопоказаны пищеварительные ферменты, в состав которых включены компоненты желчи. При сочетании хронического панкреатита с гиперкинетическим типом дисфункции желчного пузыря, дуоденогастральным рефлюксом, гипербилирубинемией и при наличии признаков кишечной непроходимости их назначение не оказывает терапевтического эффекта, а может приводить к ухудшению состояния больного.

Целесообразно ограничивать применение энзимных средств, содержащих компоненты слизистой оболочки желудка, ввиду возможности стимулирования секреции поджелудочной железы.

Ферментные препараты, содержащие гемицеллюлозу, создают оптимальные условия для быстрого и полного расщепления белков, жиров и углеводов в двенадцатиперстной и тощей кишках. Однако усиление моторики желудочно-кишечного тракта под действием гемицеллюлозы свидетельствует о нецелесообразности использования ферментных средств, ее содержащих, при сопутствующей гиперкинетической дисфункции желчного пузыря, дуоденогастральном/гастроэзофагеальном рефлюксах, признаках кишечной непроходимости и у пациентов со склонностью к учащенному стулу в силу возможности развития диареи.

Выбор ферментного препарата следует осуществлять, ориентируясь на его сигнатурную липазную активность, исходя из клинической картины заболевания и данных лабораторных методов обследования, позволяющих установить уровень экскреции жира с калом. В настоящее время широкое распространение получил эластазный тест (по показателю эластазы-1 в кале). Так, нормальное (более 200 мкг/г) содержание последней свидетельствует о целесообразности применения на старте терапии 50 тыс. Ед, умеренная недостаточность (100–200 мкг/г) – до 100 тыс. Ед, выраженная недостаточность – до 150 тыс. Ед липазы в сутки.

Критерием эффективности заместительной терапии является уменьшение выраженности диспептического синдрома, в т. ч. купирование диареи и стабилизация массы тела.

Длительность назначения ферментных препаратов при обострении хронического панкреатита составляет, как правило, не менее 5 нед., а полную ремиссию заболевания удастся достичь не ранее чем через 6–12 мес.

Недостаточная эффективность заместительной терапии или ее отсутствие может быть обусловлено рядом причин, которые следует выявить и по возможности устранить.

Правильный выбор ферментного препарата, грамотный подбор стартовой дозы, своевременный прием лекарства и достаточная его кратность (во время каждого приема пищи) с регулярной врачебной оценкой комплаентности способствуют преду-

ждению недостаточной эффективности лечения вследствие неадекватного назначения (низкая доза или неправильный выбор) или несоблюдения большим схемой приема энзимного средства.

Своевременное выявление сопутствующих состояний/заболеваний, сопровождающихся внепанкреатической стеатореей (целиакия, лямблиоз, синдром избыточного бактериального роста) с последующей их коррекцией (аглютиновая диета, дегельминтизация, санация кишечника антисептиками и антибактериальными средствами), также способствует повышению эффективности заместительной терапии при хроническом панкреатите.

Комбинирование ферментных лекарственных средств с антисекреторными препаратами (ингибиторы протонной помпы) позволяет избежать отсутствия эффективности заместительной энзимотерапии в случае ацидификации двенадцатиперстной кишки (гастронома, выраженное снижение секреции желчи и панкреатических бикарбонатов).

Таким образом, при лечении хронического панкреатита следует руководствоваться имеющимися накопленными научными знаниями. Терапевтический подход должен осуществляться индивидуально с учетом выраженности болевого абдоминального синдрома, степени экзокринной, трофологической недостаточности и эндокринных расстройств. Своевременное и адекватное назначение терапии и выполнение больным предписанных врачом рекомендаций во многом определяют прогноз течения и исход заболевания.



#### ЛИТЕРАТУРА

1. Гастроэнтерология и гепатология: диагностика и лечение: руководство для врачей / под ред. А.В. Калинина, А.Ф. Логинова, А.И. Хазанова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 864 с: ил.
2. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит. Очерки клинической гастроэнтерологии. Вып. 2. Пермь: Перм. гос. мед. академия, 2001. 252 с.
3. Винокурова Л.В. Клинико-патогенетические механизмы развития внешне- и внутрисекреторной недостаточности при хроническом панкреатите: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2009. 42 с.
4. Токарева Е.В. Сравнительная оценка тяжести течения, состояние экскреторной функции поджелудочной железы и микробиоценоза кишечника у больных хроническим панкреатитом различной этиологии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2011. 27 с.
5. Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience / S.T. Chari, T.C. Smyrk, M.J. Levy [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006. №4. P. 1010–1016.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.