



ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА У ТУЧНЫХ ПАЦИЕНТОВ С МОТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ

Гриневич В. Б., Сас Е. И., Кравчук Ю. А., Ефимов О. И.
Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Сас Евгений Иванович
E-mail: doctorsas@rambler.ru

РЕЗЮМЕ

Рост заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП), а также увеличение удельной доли пациентов с избыточной массой тела и ожирением определяют необходимость коррекции проводимой консервативной терапии. Неэффективность традиционных схем лечения хронического панкреатита у данной категории пациентов во многом обусловлена участием адипоцитокинов в регуляции воспалительных и моторных нарушений, а также ролью дисбиотических нарушений в развитии как ожирения, так и хронического системного воспаления.

Выполнена оценка клинической эффективности комплексной схемы лечения хронического панкреатита и ее влияния на выраженность метаболических изменений у пациентов с ожирением. Установлено, что использование селективного М3-холинолитика бускопана способствует нивелированию моторных и секреторных нарушений, восстановлению микробно-тканевого комплекса кишечника.

Ключевые слова: хронический панкреатит; ожирение

SUMMARY

Increase in the incidence of chronic pancreatitis, as well as an increase in the specific proportion of patients with overweight and obesity necessitates ongoing correction of conservative therapy. The ineffectiveness of traditional treatments for chronic pancreatitis in these patients is due to the participation of adipocytokines in the regulation of inflammatory and motor disorders, as well as the role of dysbiotic disturbances in the development of obesity, and systemic inflammatory response. The evaluation of clinical efficacy of complex treatment regimens of chronic pancreatitis and its impact on the severity of metabolic changes in patients with obesity. Found that the use of selective M3 anticholinergic Buscopan helps in decreasing of motor and secretory disturbances and in restoration of intestinal microbial-tissue complex.

Keywords:

Статистические данные последних лет свидетельствуют о неуклонном увеличении количества полных людей во всем мире. Эта проблема затрагивает все слои населения, независимо от национальной, социальной и профессиональной принадлежности, а также региона проживания, возраста и пола. Вместе с ожирением растет и распространенность патогенетически связанных с ним заболеваний.

Следует отметить и особенности развития хронического панкреатита (ХП) у данных пациентов на фоне значимой пролиферации жировой ткани и липоматоза поджелудочной железы, сосудистого склероза, а также перидуктального

и перилобулярного фиброза поджелудочной железы [1; 2]. При этом липоматоз поджелудочной железы закономерно коррелирует с выраженностью стеатоза печени [3–5] и за счет липотоксического воздействия на инсулярный аппарат выступает в роли индуктора нарушений углеводного обмена. Выявленное в последнее время влияние гормонов жировой ткани как на цикличность, так и на амплитуду моторно-миграционного комплекса (ММК) желудочно-кишечного тракта определяет необходимость проведения комплексной спазмолитической и метаболической терапии у данной категории пациентов [6]. Кроме того, установлено модулирующее влияние

Таблица 1

| РАСПРЕДЕЛЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХП В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ АНАМНЕЗА ЗАБОЛЕВАНИЯ | | |
|---|--------------------|------|
| Длительность анамнеза | Количество больных | % |
| До 1 года | 14 | 12 |
| От 1 года до 5 лет | 10 | 8,5 |
| От 5 до 10 лет | 17 | 14,5 |
| Более 10 лет | 76 | 65 |
| Итого | 117 | 100 |

Таблица 2

| СРЕДНИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХП | | |
|--|---------------------|-----------------|
| Жалобы | Средний балл по ВАШ | |
| | ХП ₁ | ХП ₂ |
| Самочувствие | 3,2 | 3,03 |
| Активность | 3,24 | 3,08 |
| Боль в животе | 2,95 | 3,05 |
| Изжога | 1,14 | 1,25 |
| Отрыжка | 1,15 | 1,56 |
| Вздутие живота | 2,3 | 2,23 |
| Стул (количество) | 3,04 | 1,42 |
| Стул (1 — плотный, 2 — овечий, 3 — нормальный, 4 — кашицеобразный, 5 — жидкий) | 3,8 | 3,18 |
| Тошнота | 0,7 | 0,69 |
| Чувство горечи во рту | 1,2 | 1,27 |
| Аппетит | 3,1 | 3,3 |

Таблица 3

| ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЛИПИДОГРАММЫ У БОЛЬНЫХ ХП ДО И ПОСЛЕ ТЕРАПИИ | | | | |
|---|-----------------|------------|-----------------|-----------|
| Показатели, ммоль/л | ХП ₁ | | ХП ₂ | |
| | до | после | до | после |
| Общий холестерин | 6,6 ± 1,4 | 4,4 ± 0,8* | 6,3 ± 1,8 | 5,8 ± 1,1 |
| Триглицериды | 2,7 ± 0,6 | 1,7 ± 0,8 | 2,9 ± 0,7 | 1,9 ± 0,8 |
| Липопротеиды высокой плотности | 1,0 ± 0,5 | 1,2 ± 0,4 | 1,1 ± 0,4 | 0,9 ± 0,3 |
| Липопротеиды низкой плотности | 5,7 ± 1,0 | 4,3 ± 1,1 | 5,6 ± 1,1 | 5,2 ± 1,2 |
| Липопротеиды очень низкой плотности | 1,3 ± 0,3 | 1,1 ± 0,3 | 1,3 ± 0,3 | 1,4 ± 0,3 |
| Коэффициент атерогенности | 4,8 ± 0,8 | 3,9 ± 0,6 | 4,9 ± 1,0 | 5,1 ± 1,1 |

* $p < 0,05$.

Таблица 4

| ДИНАМИКА УРОВНЯ КОРТИЗОЛА НА ФОНЕ ТЕРАПИИ | | | | |
|---|-----------------|---------------|-----------------|-----------------|
| Показатель | ХП ₁ | | ХП ₂ | |
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| Кортизол | 456,53 ± 68,99 | 382,61 ± 60 | 482,09 ± 23,95 | 399,54 ± 35,93* |

* Различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).



гормонов АПУД-системы на ММК, что позволяет провести патогенетически значимые параллели: микробно-тканевой комплекс кишечника — ожирение, микробно-тканевой комплекс кишечника — моторная активность желудочно-кишечного тракта.

Необходимо отметить особую роль жировой инфильтрации печени в развитии патологического процесса при ХП. Считается, что развитие неалкогольной жировой болезни печени сопровождается не только изменением функциональной активности клеток печени, но и комплексной перестройкой регуляции гомеостаза, способствующей прогрессированию нарушений углеводного и липидного видов обменов [7]. В свою очередь, метаболические нарушения способствуют как изменению физико-химических свойств желчи с развитием билиарных расстройств, так и непосредственно прогрессии ХП. Таким образом, у тучных пациентов пищеварительный тракт является своеобразной ареной сражения, где уже на ранних стадиях разворачиваются основные патогенетические механизмы формирования компонентов метаболического синдрома (МС), что, безусловно, негативно сказывается на течении ХП и функциональных расстройств сфинктера Одди [8]. В свою очередь, развитие моторных и секреторных расстройств желудочно-кишечного тракта ведет к нарушению функциональной активности микробно-тканевого комплекса кишечника и дисбалансу между активностью про- и противовоспалительных цитокинов, инициирующему хроническое системное воспаление [9–11]. Драматизм ситуации усугубляет тесная связь основных компонентов МС (ожирение, гиперлипидемия, сахарный диабет) с высоким риском развития рака пищевода, печени, толстой кишки, поджелудочной железы, желчных путей [12; 13].

В основе патогенетической терапии как ХП, так и функциональных нарушений сфинктера Одди лежит принцип создания «функционального покоя», который достигается использованием мощных современных секретолитических препаратов. Безусловными лидерами в этой группе являются последние поколения ингибиторов протонной помпы (ИПП). Снижая желудочную секрецию, ИПП влияют на секретинный и гастриновый механизмы стимуляции гидрокинетической секреторной составляющей поджелудочной железы и таким образом позволяют снижать внутрипротоковое давление, эффективно нивелируя болевой синдром. В том числе и с этой целью используются современные полиферментные препараты. Известно, что физиологическая регуляция выработки собственных ферментов поджелудочной железы (ПЖ) осуществляется по механизму обратной связи. При поступлении ферментов (в частности, протеаз) в просвет ДПК происходит их взаимодействие с холецистокинин-рилизинг-пептидом. При достаточно высоком уровне панкреатических ферментов в ДПК происходят инактивация рилизинг-пептида, снижение синтеза холецистокинина (ХЦК) и как следствие — снижение выработки ферментов ПЖ. Таким образом, точками

приложения полиферментной терапии являются как непосредственно заместительная терапия при внешнесекреторной недостаточности, так и торможение секреторной активности поджелудочной железы по механизму «отрицательной обратной связи».

Следующим неотъемлемым звеном в терапии хронического панкреатита считается применение спазмолитических препаратов с целью устранения дисфункции сфинктера Одди и гипертензии главного панкреатического протока [14; 15].

Закономерно, что у пациентов с алиментарной формой ожирения помимо традиционных подходов к терапии ХП и функциональных нарушений сфинктера Одди, основанных на создании условий «функционального покоя», нивелировании дисфункции сфинктера Одди и компенсации внешнесекреторной недостаточности ПЖ, активно рассматриваются различные варианты метаболической терапии и нормализации функционального состояния микробно-тканевого комплекса [17; 18].

Таким образом, использование препаратов, обладающих комплексным — спазмолитическим, секретолитическим и метаболическим — действием, является не только патогенетически оправданным, но и перспективным направлением в лечении данной категории пациентов [19; 20].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенные в течение последних нескольких лет многоцентровые исследования позволяют представить комплексный вариант терапии ХП, основанный на комбинировании стандартной схемы (спазмолитические, секретолитические и полиферментные препараты) с препаратами, обладающими метаболическим действием. В настоящем исследовании нами использовался гиосцина битилбромид (бускопан) 3 раз в день — в суточной дозировке 60 мг. Выбор препарата был основан на наличии у него эффективного спазмолитического и секретолитического действия, а также его способности моделировать функциональную активность β -клеток.

В состав анализируемой выборки было привлечено 117 пациентов с ожирением I–II степени, страдающих ХП, средний возраст которых составил $43,9 \pm 11,6$ года ($40,9 \pm 13,5$ года — у мужчин, $48,6 \pm 11,7$ года — у женщин). Распределение больных ХП в зависимости от длительности анамнеза представлено в *табл. 1*. Больные с ХП были разделены на 2 группы в зависимости от проводимой терапии. Основная группа представлена 58 пациентами (ХП₁) в комплексной терапии которых использовался гиосцина битилбромид (бускопан) 3 раз в день — в суточной дозировке 60 мг и полиферментная терапия (суточная дозировка по липазе 75–100 тыс. Ед). Длительность терапии составила 12 недель.

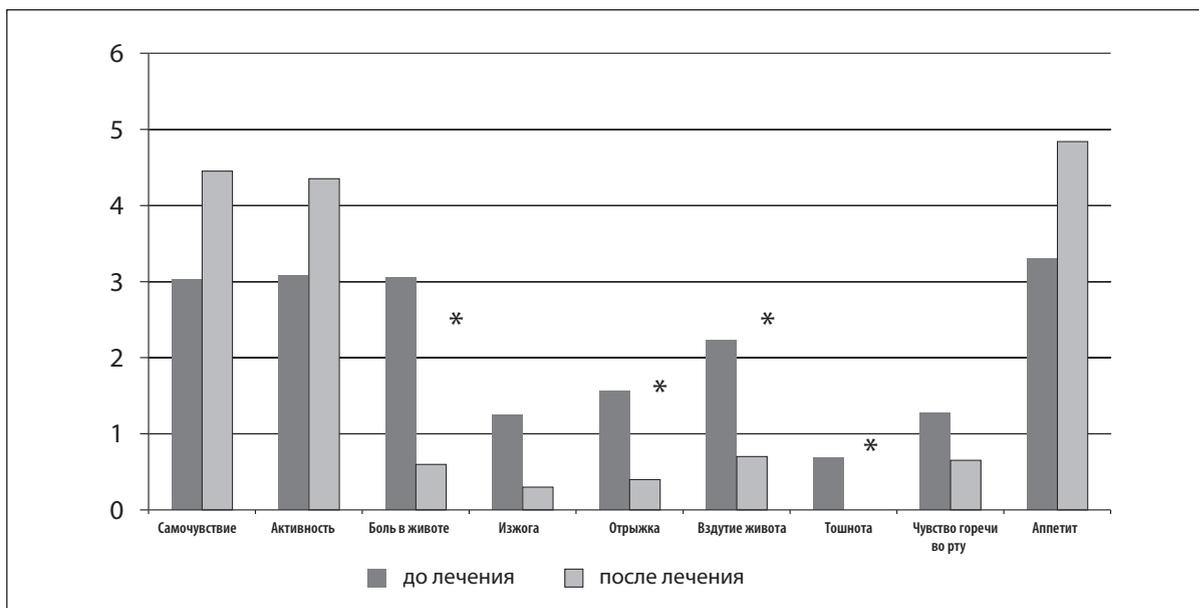


Рис. 2. Динамика клинических проявлений в группе ХП2 на фоне терапии при хроническом панкреатите

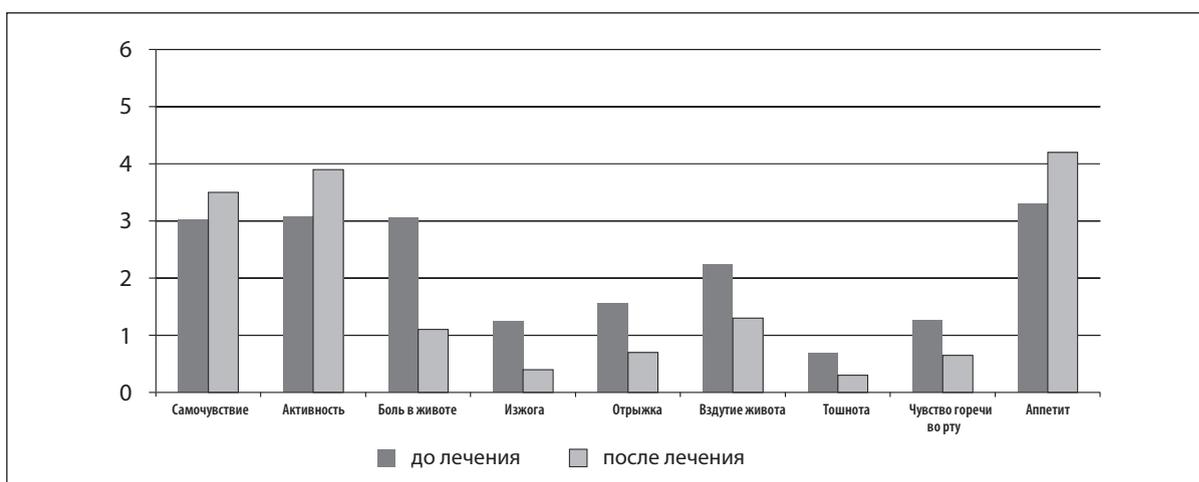


Рис. 3. Динамика индекса НОМА IR у больных хроническим панкреатитом на фоне лечения

* Различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).

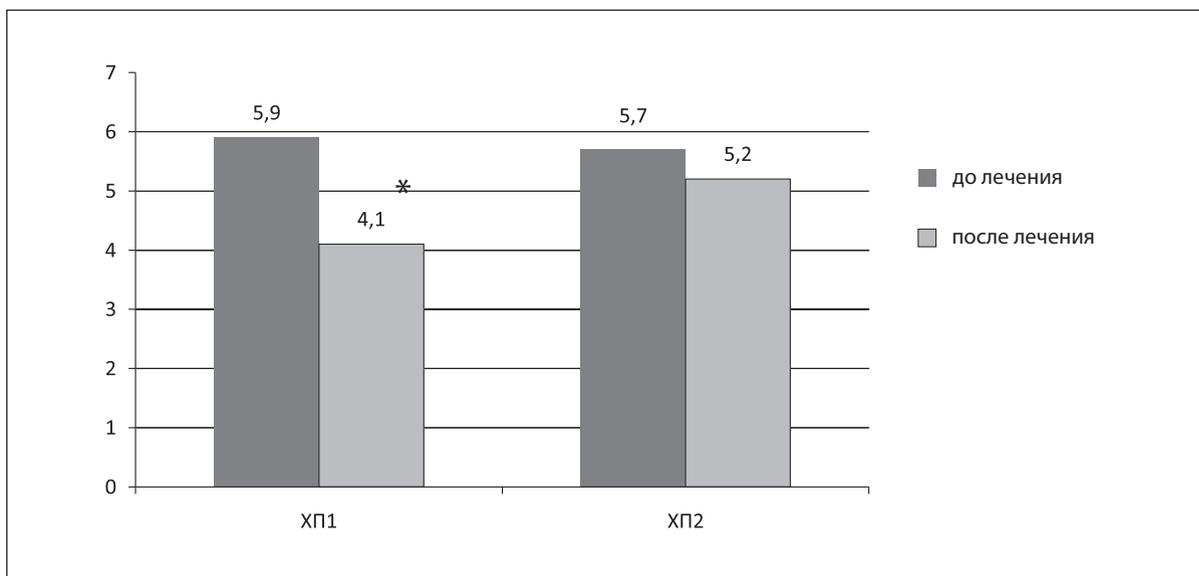


Рис. 1. Динамика клинических проявлений в группе ХП1 на фоне терапии при хроническом панкреатите

* Различия с группой сравнения статистически значимы ($p < 0,05$).



В группе сравнения ХП₂ (59 пациентов) терапия была стандартной (спазмолитические (дротаверина гидрохлорид 3 раз в день — в суточной дозировке 60 мг), секретолитические (омепразол 20 мг в сутки) и полиферментные препараты). Соотношение лиц мужского и женского пола в обеих группах было сопоставимо: основная — 37 (63,8%) мужчин и 21 (36,2%) женщина, а контрольная — 33 (55,9%) и 26 (44,1%) соответственно.

Пациенты обеих групп имели ИМТ от 30 и более, ранее участвовали в медикаментозных программах по снижению массы тела с неудовлетворительным результатом. По поводу имеющегося морбидного ожирения все пациенты получали сибутрамин в суточной дозировке 15 мг.

Все больные проходили стационарное обследование и лечение в клинике 2-й кафедры терапии (усовершенствования врачей) Военно-медицинской академии Санкт-Петербурга.

У всех больных в динамике проводилось исследование следующих показателей:

- выраженность клинических проявлений болевого абдоминального и диспепсического синдромов (путем самонаблюдения с использованием балльного шкалирования (визуально-аналоговая шкала) при значениях: 0 — отсутствие симптома, 5 — максимальная его выраженность);
- биохимические (АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, амилаза, глюкоза, калий, гликозилированный гемоглобин, фруктозамин);
- фенотипирование липопротеидов сыворотки крови (общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, коэффициент атерогенности (КА));
- гормональные (определение уровня инсулина);
- ЭКГ, ЭКТГ-60;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологический статус;
- микробный пейзаж кала;
- трансэндоскопическая топическая экспресс рН-метрия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В клинической картине больных ХП превалировал болевой абдоминальный синдром (средний балл — 3,05 по ВАШ), среди диспепсических проявлений доминировали вздутие живота, послабление и учащение стула (средний балл по ВАШ — 2,3, 3,8, 3,01). Выраженность таких симптомов, как чувство горечи во рту, тошнота, была незначительной (средние баллы по ВАШ — 1,27 и 0,69 соответственно). В *табл. 2* представлена сравнительная характеристика клинических проявлений в обеих группах.

Изучение липидного обмена у пациентов с ХП₁ и ХП₂ (*табл. 1*) демонстрирует значительные нарушения фактически всех показателей липидограммы. Так, содержание общего холестерина (ОХС) было выше референтных величин и составило

у пациентов с ХП₁ $6,6 \pm 1,4$ ммоль/л и $6,3 \pm 1,8$ ммоль/л — у больных ХП₂. Коэффициент атерогенности (КА) при этом отражал динамику изменений ОХС: $4,8 \pm 1,2$ — ХП₁ и $4,9 \pm 1,0$ — ХП₂. Уровень триглицеридов сыворотки крови был максимальным у пациентов с ХП₁ ($2,7 \pm 0,6$ ммоль/л), в то время как у больных ХП₂ он достигал значений $2,2 \pm 1,0$ ммоль/л. Обращает на себя внимание факт прогрессирующего роста показателей ЛПНП, которые значительно превосходили норму ($6,6 \pm 1,1$ и $6,8 \pm 1,2$ ммоль/л соответственно) у пациентов обеих групп.

На фоне проведенного лечения отмечались следующие изменения клинических проявлений (*рис. 1, 2*).

Регрессия болевого абдоминального синдрома в группе больных с ХП наступала уже на 3–4-м суткам терапии, а полное и стойкое купирование — на 6–8-е сутки лечения. Диспепсические жалобы нивелировались на 6-й день лечения. При этом нормализация моторных и секреторных нарушений у пациентов, применявших гиосцина бутилбромид (бускопан), способствовала росту облигатной микрофлоры кишечника (бифидум- и лактобактерии), типичной кишечной палочки, а также снижению содержания и элиминации клостридий, стафилококков и грибов рода *Candida* по сравнению с больными II группы.

В исследовании производился расчет индекса инсулинорезистентности HOMAIR-IR по формуле: (инсулин натощак, мЕд/мл) (глюкоза натощак, моль/л)/22,5. На *рис. 3* представлена динамика показателя HOMAIR-IR на фоне проведенного лечения. Отмечается значимое уменьшение данного показателя, что свидетельствует о снижении риска развития инсулинорезистентности.

У больных хроническим панкреатитом 4-недельная комплексная терапия привела к достоверному снижению уровня кортизола. Известно, что уровень кортизола повышается при таких ситуациях, как боль, эмоциональный и психический стресс, поэтому снижение уровня кортизола на фоне положительной клинической динамики (прежде всего купирования болевого абдоминального синдрома) можно расценить как физиологическую реакцию организма на устранение стрессирующих факторов (*табл. 4*).

Анализ динамики показателей, характеризующих липидный обмен (*табл. 3*), позволил выявить у больных обеих групп снижение уровня общего холестерина и его атерогенных фракций. Однако у пациентов из группы ХП₁ выявлено более значимое снижение уровня общего холестерина, а также тенденция к снижению уровня холестерина ЛПНП.

У пациентов данной категории существенным клиническим показателем являлась динамика массы тела. По результатам оценки количества пациентов со снижением массы тела более 10% в конце исследования установлено, что у пациентов ХП₁

положительно откликнулись на терапию 49 (84,5%) пациентов, в то время как в группе ХП₂-39 (64,4%) пациентов.

Хотелось бы отметить, что теоретическое признание принципов системности, целостности и гомеостатической обусловленности развития патологии все чаще вступает в противоречие с традиционными подходами, используемыми в лечении. При этом со стороны практических врачей зачастую преобладают эмпирические или схематические попытки повлиять на внешние признаки заболевания путем назначения симптоматической терапии, обладающей, как правило, определенной нозоспецифичностью. Эти усилия, несмотря на ситуационную положительную эффективность, тем не менее в большинстве случаев являются паллиативными, поскольку не обеспечивают нивелирование стойких нарушений гомеостаза, сопровождающих развитие практически любого патологического процесса. Между тем организм человека обладает огромным энергетическим и адаптационно-компенсаторным потенциалом, мобилизация которого является стержневым фактором в достижении положительного прогноза течения заболевания. Таким образом, формируется точка зрения о необходимости разработки новых методов лечения, имеющих метаболическую направленность и оказывающих позитивное влияние на ключевые метаболические процессы, участвующие в поддержании гомеостаза.

Оптимальным методом коррекции функциональных панкреатических расстройств сфинктера Одди у больных с алиментарной формой ожирения явилось включение в состав базовой терапии

фармакологических средств, корригирующих нарушения углеводного обмена.

Наш опыт использования комплексной терапии у пациентов с ХП позволяет говорить об адекватной коррекции не только моторных и секреторных нарушений, но и состояния микробно-тканевого комплекса кишечника, улучшении функционального состояния гепато-билиарно-панкреатической зоны, а также оптимизации липидного и углеводного видов обмена. Данный факт приобретает еще большее значение с учетом длительных сроков терапии больных ХП, которые определяются не только нормализацией клинической картины и лабораторных показателей, но и достижением регрессии липоматозных изменений в поджелудочной железе.

ВЫВОДЫ

Таким образом, следует признать необходимость более широкого клинического взгляда на заболевания поджелудочной железы у пациентов с алиментарной формой ожирения, облигатно учитывая потребность в коррекции характерных для них моторных, секреторных и метаболических изменений, а также восстановление адекватного функционирования микробно-тканевого комплекса кишечника. Использование селективного М₃-холинолитика бускопана способствует нивелированию моторных и секреторных нарушений, восстановлению микробно-тканевого комплекса кишечника, а также секреторной активности β-клеток, что реализуется в положительном влиянии на углеводный и липидный виды обмена у данной категории пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
2. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Билиарнозависимый панкреатит: от патологической физиологии к патогенетическому лечению // Клини. перспективы гастроэнтерол., гепатол. — 2008. — № 3. — С. 3–16.
3. Banks P. A. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42, № 17. — P. 148–151.
4. Behrman S. W., Mulloy M. Total pancreatectomy for the treatment of chronic pancreatitis: indications, outcomes, and recommendations // Am. Surg. — 2006. — Vol. 72, № 4. — P. 297–302.
5. Chari S. T. Chronic pancreatitis: classification, relationship to acute pancreatitis, and early diagnosis // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42, № 17. — P. 58–59.
6. Deloose E., Janssen P., Depoortere I., Tack J. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease // Nature Reviews Gastroenterol. and Hepatol. — 2012. — Vol. 9. — P. 271–285 | doi: 10.1038/nrgastro.2012.57
7. Chen R., Brentnall T. A., Pan S. et al. Quantitative proteomics analysis reveals that proteins differentially expressed in chronic pancreatitis are also frequently involved in pancreatic cancer // Mol. Cell Proteomics. — 2007. — Vol. 6. — 1331–1342.
8. Yang Y. M. et al. Classification and choice of surgical procedures for chronic pancreatitis // Zhonghua Wai Ke Za Zhi. — 2005. — Vol. 43, № 3. — p. 140–144.
9. Dimagno M. J., Dimagno E. P. Chronic pancreatitis // Curr. Opin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 22, № 5. — P. 487–497.
10. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M. et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the as-

sociation of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.

11. Angelopoulos N. et al. Endocrine pancreatic insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatol. — 2005. — Vol. 5, № 2–3. — P. 122–131.

12. Fiore K., Writer S. MedPage Today Good Efficacy, Safety With Linaagliptin Published: June 28, 2011.

13. Larsson S. C., Permert J., Hakansson N. et al. Overall obesity, abdominal adiposity, diabetes and cigarette smoking in relation to the risk of pancreatic cancer in two Swedish population-based cohorts // Br. J. Cancer. — 2005. — Vol. 93, № 11. — P. 1310–1315.

14. Lindley K. J. Chronic pancreatitis // Indian J. Pediatr. — 2006. — Vol. 73, № 10. — P. 907–912.

15. Strate T. et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the beger and frey procedures for patients suffering from chronic pancreatitis // Ann. Surg. — 2005. — Vol. 241, № 4. — P. 591–598.

16. Falconi M. et al. Long-term results of Frey's procedure for chronic pancreatitis: a longitudinal prospective study on 40 patients // J. Gastrointest. Surg. — 2006. — Vol. 10, № 4. — P. 504–510.

17. Seicean A. et al. Mortality risk factors in chronic pancreatitis // J. Gastro-intestin. Liver. Dis. — 2006. — Vol. 15, № 1. — P. 21–26.

18. Nair R. J., Lawler L., Miller M. R. Chronic pancreatitis // American Family Physician. — 2007. — Vol. 76, № 11. — P. 40.

19. Omary M. B., Lugea A., Lowe A. W., Pandolf S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117, № 1. — P. 50–59.

20. Mancilla A. C. et al. Pancreatic exocrine function in diabetes mellitus. Determination of fecal elastase // Rev. Med. Chil. — 2006. — Vol. 134, № 4. — P. 407–414.