

А.А.ИЛЬЧЕНКО, д.м.н., профессор,
Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

БИЛИАРНЫЙ ПАНКРЕАТИТ:

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

В статье показана роль желчнокаменной болезни в формировании билиарного панкреатита. Дана оценка инструментальным и лабораторным методам диагностики. С учетом патогенетических особенностей формирования билиарного панкреатита представлена медикаментозная терапия, включающая коррекцию билиарной и экзокринной недостаточности поджелудочной железы, синдрома нарушенного пищеварения.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, панкреатит, билиарнопанкреатические рефлюксы, билиарные дисфункции

Наиболее частой причиной развития острого и обострения хронического панкреатита является билиарная патология, а одной из причин развития билиарного панкреатита — желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Частота выявления билиарного панкреатита у больных ЖКБ, по данным разных авторов, составляет от 25 до 90% и более. В последние годы отмечается тенденция к уменьшению количества билиарных панкреатитов, что обусловлено более широким применением литолитической терапии, а также увеличением числа холецистэктомий, в т.ч. при бессимптомном камненосительстве.

Общеизвестны причинно-следственные взаимоотношения между ЖКБ и панкреатитом. Главным механизмом формирования билиарного панкреатита является задержка желчи в протоках поджелудочной железы, где происходит ее взаимодействие с панкреатическими ферментами и бактериями, что ведет к высвобождению связанных желчных кислот, повреждающих защитный барьер протоковой системы с поражением паренхимы органа.

Повышение давления в протоковой системе желчных путей, которое может быть обусловлено как функциональной, так и органической патологией, сопровождающей течение ЖКБ, является ведущим фактором в патогенезе билиарного панкреатита.

Неотъемлемым атрибутом ЖКБ является билиарная дисфункция и, в частности, дисфункция сфинктера Одди. Функциональные нарушения при дисфункции сфинктера Одди способствуют развитию билиопанкреатического рефлюкса, возникающего в результате разницы давления в общем желчном и панкреатическом протоках. Даже при небольшой билиарной гипертензии сфинктер панкреатического протока не способен предохранить протоковую систему поджелудочной железы от патологического рефлюкса [1].

При ЖКБ билиарный сладж (БС) или конкременты из желчного пузыря или общего желчного протока, попадая в ампулу фатерова сосочка, также могут привести к развитию

острого панкреатита, т.к. создают препятствия для оттока желчи и панкреатического секрета. Характер клинических проявлений и степень функциональных нарушений со стороны поджелудочной железы при этом могут существенно различаться. В случае быстрого прохождения камня в двенадцатиперстную кишку воспалительные явления в поджелудочной железе стихают достаточно быстро. При ущемлении конкремента в ампуле большого дуоденального сосочка признаки обострения панкреатита нарастают. Развивающийся вокруг камня спазм гладкой мускулатуры усугубляет степень билиарной гипертензии и, как следствие, течение панкреатита. В таких случаях нередко появляются признаки механической желтухи, обусловленной нарушением проходимости, возникшем вследствие обтурации камнем протоковой системы и сдавления общего желчного протока увеличенной головкой поджелудочной железы.

В последние годы все большую роль в развитии хронического панкреатита играет БС. В результате дестабилизации физико-химического состояния желчи происходит преципитация ее основных компонентов и формирование БС в желчном пузыре. Гипотония желчного пузыря и гипертонус сфинктера Одди являются важным фактором, способствующим персистенции БС. Постоянный пассаж БС по желчным путям приводит к повреждению слизистой оболочки, главным образом в области сфинктера Одди. Микролиты, составляющие основную часть БС, травмируют слизистую оболочку. В результате этого развивается вторичная дисфункция сфинктера Одди, а затем формируется *стенозирующий папиллит*.

Благоприятные условия для возникновения рефлюкса при дисфункции сфинктера Одди возникают при высоком соединении общего желчного и панкреатического протоков или аномалиях их слияния [1]. У пациентов с длинным и широким общим желчным протоком, диаметром дистального отдела панкреатического протока более 2,5 мм, а также при наличии кист в общем желчном протоке риск возникновения панкреатита значительно возрастает.

Учитывая тесную связь между БС и развитием острого панкреатита, принято считать, что диагноз идиопатического панкреатита можно поставить только после исключения микролитиаза [2]. Частота выявления БС у больных с так назы-

ваемым идиопатическим панкреатитом составляет 30—75%. При исследовании желчи в течение первых суток от начала панкреатической атаки БС обнаруживается в 80% случаев [3].

Клинические признаки обострения билиарного панкреатита характеризуются появлением болей в эпигастрии с иррадиацией в спину, правое или левое подреберье, которые могут быть связаны с перееданием, приемом острой, жирной, жареной пищи или возникать спонтанно ночью. В период приступа возможна умеренная лихорадка. Из диспепсических расстройств наиболее часто встречаются тошнота, рвота и горечь во рту. При ущемлении конкремента в ампуле большого дуоденального сосочка с нарушением оттока панкреатического секрета и присоединением клинических симптомов механической желтухи развивается выраженная клиника острого панкреатита.

Постановка диагноза носит комплексный характер и включает в себя анализ жалоб, данных анамнеза, объективный осмотр, лабораторные и инструментальные методы исследования.

В клиническом анализе крови выявляют лейкоцитоз, при биохимическом исследовании отмечается изменение функциональных проб печени (повышение активности трансаминаз, ЩФ, ГТТФ), а также повышение уровня сывороточной амилазы и липазы. Следует отметить, что изменения печеночных функциональных тестов при билиарном панкреатите более выражены, чем при панкреатите алкогольной или другой этиологии [4]. Ранним проявлением внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы является повышение содержания эластазы в кале в сочетании со стеатореей, нейтральным жиром и мылами.

Основным инструментальным методом диагностики является УЗИ. При трансабдоминальной ультрасонографии (ТУС) выявляют конкременты и/или различные варианты БС в желчном пузыре и общем желчном протоке. Следует отметить, что чувствительность и специфичность ТУС в выявлении патологии общего желчного протока не превышает 60% [5]. При плохой визуализации общего желчного протока при ТУС применяют эндоскопическое УЗИ. Общий желчный проток может быть нормальных размеров, расширение его происходит при ущемлении камня в терминальном отделе или ампуле большого дуоденального сосочка. Вирсунгов проток нормальных размеров или умеренно расширен. Изменения в паренхиме поджелудочной железы зависят от стадии процесса. На ранних этапах изменения в поджелудочной железе выявить не удастся. В дальнейшем при УЗИ определяется неоднородность структуры поджелудочной железы и неровность ее контуров. При обострении панкреатита выявляются ультразвуковые признаки отека поджелудочной железы.

Для определения проходимости желчных путей показано проведение динамической холесцинтиграфии, позволяющей проследить весь процесс перераспределения желчи в билиарной системе, время поступления ее в двенадцатиперстную кишку, а также дать оценку функционального состояния печени [6].

■ У пациентов с длинным и широким общим желчным протоком, диаметром дистального отдела панкреатического протока более 2,5 мм, а также при наличии кист в общем желчном протоке риск возникновения панкреатита значительно возрастает.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) позволяет выявить патологические изменения в большом дуоденальном сосочке, общем желчном и панкреатическом протоках. При необходимости во время исследования одновременно выполняется папиллотомия или папиллосфинктеротомия. ЭРХПГ неэффективна при наличии конкрементов в общем желчном протоке менее 5 мм в диаметре, замазкообразной желчи. У 1/3 пациентов исследование может привести к обострению панкреатита [7]. При наличии стенозирующего папиллита или билиарных стриктур во время ЭРХПГ желчеотток восстанавливают с помощью сфинктеротомии или стентирования. Эндоскопическое дренирование с помощью стентов дает хорошие ближайшие результаты, однако у пациентов с кальцификатами головки поджелудочной железы эффективность его в 17 раз ниже [8].

В последнее время в клиническую практику внедряется магнитно-резонансная холангиопанкреатография, позволяющая одновременно оценить состояние желчных и панкреатических протоков.

При проведении эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) оценивают изменения со сто-

роны слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта, особенно характер патологических изменений парафатеральной зоны и непосредственно большого дуоденального сосочка.

Чрескожную чреспеченочную холангиографию применяют в случаях неинформативности других методов визуализации и невозможности выполнения ЭРХПГ.

Для подбора адекватной кислотосупрессивной терапии и определения продолжительности курса лечения показана компьютерная рН-метрия желудка.

Важную роль в лечении больных билиарным панкреатитом играет диетотерапия. Строгое соблюдение диеты снижает функциональную нагрузку на желчный пузырь и сфинктерный аппарат желчных путей, создает условия для максимального функционального покоя поджелудочной железы. При выраженном обострении в первые 3 дня пациенту назначают полный голод и прием щелочных минеральных вод без газа. В дальнейшем переводят на диету №5, ограничивая потребление жиров до 60—70 г/сут.

Медикаментозная терапия билиарного панкреатита должна преследовать следующие цели [9]:

- 1) купирование боли, уменьшение и снятие интоксикации, переводящей процесс из локально-органного в мультиорганно-распространенный;
- 2) купирование прогрессирования отечно-интерстициальной стадии панкреатита с целью предотвращения развития «хирургических» осложнений при неосложненном и ограниченном неинфицированном панкреонекрозе;
- 3) стабилизация клинической ситуации, которая достигается созданием функционального покоя поджелудочной железы с постепенным выходом ее на функциональные нагрузки;

4) лечение осложнений острого периода — несостоятельности внешне- и внутрисекреторной недостаточности функции поджелудочной железы;

5) лечение хирургических осложнений и предотвращение рецидивирования при сохраняющемся причинном факторе;

6) реабилитация больных хроническим панкреатитом.

Основной причиной боли при билиарном панкреатите является гипертензия в протоковой системе. При этом боль можно купировать мероприятиями, направленными на снижение давления в протоках и уменьшение отека и воспалительной инфильтрации поджелудочной железы, т.е. без применения анальгетиков.

Для купирования болей рекомендуется голодание в течение 3–5 дней, по показаниям — парентеральное питание.

Для подавления секреции поджелудочной железы назначают ранитидин, фамотидин, омепразол, октреотид (Сандостатин).

Лечение целесообразно начинать с применения октреотида по 100 мкг 3 раза в сутки подкожно. Средний курс лечения составляет 5 дней. При недостаточном клиническом эффекте суточную дозу препарата увеличивают до 600 мкг (по 200 мкг через каждые 8 часов), а продолжительность курса лечения определяют в зависимости от распространенности патологического процесса, вовлечения клетчатки забрюшинного пространства, тяжести состояния больного.

Уменьшают тяжесть течения панкреатита низкомолекулярные гепарины, гепариноиды, Трентал, Реополиглюкин и др. Их эффект обусловлен улучшением микроциркуляции, а в 70% случаев — рассасыванием микротромбов. Следует учитывать, что билиарная гипертензия и воспаление уменьшают доставку лекарственных средств в патологический очаг. В связи с этим гепаринизация низкомолекулярными гепаринами повышает эффективность лекарственной терапии за счет улучшения микроциркуляции.

При появлении феномена «уклонения ферментов» (появление выпота в брюшную полость или левую плевральную полость) дополнительно назначают антиферментные препараты (Трасилол, Контрикал).

Для купирования болей применяют Баралгин, Дротаверин, Папаверин, Платифиллин, Дюспаталин. При выраженной и резистентной боли — ненаркотические анальгетики (Трамadol).

По показаниям — Полиглюкин (декстран) 400 мл/сут, Гемодез (павидон) 300 мл/сут, 10%-ный раствор альбумина 100 мл/сут, 5–10%-ный раствор глюкозы 500 мл/сут с адекватным количеством инсулина внутривенно. При тяжелых атаках необходимо корректировать гемодинамические нарушения, бороться с эндотоксикозом.

Показано назначение антацидов с высокой кислотонейтрализующей активностью: Маалокса, Ренагеля, Фосфалюгеля через каждые 2–3 часа. Однако следует учитывать, что их применение в высоких дозах уменьшает биодоступность целого ряда препаратов, например, снижает абсорбцию

антибиотиков группы тетрациклина, блокаторов гистаминовых H_2 -рецепторов и других препаратов, с которыми антациды образуют нерастворимые соединения.

Для обеспечения длительного функционального покоя поджелудочной железы целесообразно в течение 3 месяцев продолжать прием ингибиторов желудочной секреции. При этом препаратами выбора являются блокаторы протонной помпы, которые максимально и на длительный срок подавляют продукцию соляной кислоты и снижают синтез холецистокинина и секретина, обеспечивая необходимый функциональный покой поджелудочной железы. По последним дан-

ым, у больных после холецистэктомии для купирования обострения билиарнозависимого панкреатита рекомендуется длительная (на протяжении 48 недель) кислотосупрессивная терапия эзомепразолом — 40 мг/сут [10].

При наличии БС показана литолитическая терапия препаратами урсодеоксихолевой или хенодеоксихолевой кислоты курсом до 3 месяцев. Дозу подбирают в зависимости от массы тела.

Диету расширяют постепенно под прикрытием ферментных препаратов. Идеальный ферментный препарат должен отвечать следующим требованиям [11]:

- иметь оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции;
- быть кислотоустойчивым в отношении желудочного сока;
- равномерно и быстро перемешиваться с пищей;
- одновременно с пищей поступать через привратник в двенадцатиперстную кишку;
- оказывать оптимальное действие в интервале pH 4–7;
- быстро и полно высвобождать ферменты в двенадцатиперстной кишке;
- не оказывать побочных эффектов.

В ходе экспериментальных исследований установлено, что лучше перемешиваются с пищей в желудке и одновременно покидают его частицы диаметром 1–1,5 мм, т.е. эффективность ферментного препарата определяется не столько содержанием ферментов в одной таблетке или капсуле, сколько его лекарственной формой.

Всем этим требованиям наиболее полно отвечает Креон. Так, количество частиц (мини-микросфер) в капсуле Креона 10000 составляет 285–303, а в капсуле Креона 25000 достигает 488–501 штук. Важным является и тот факт, что каждая мини-микросфера, заключенная в желатиновую капсулу, имеет кислотоустойчивую оболочку, которая защищает действующее вещество от разрушения в кислой желудке. Большое количество мини-микросфер легко перемешиваются в желудке и одновременно с пищей поступают в двенадцатиперстную кишку, ферменты быстро и полностью высвобождаются из мини-микросфер.

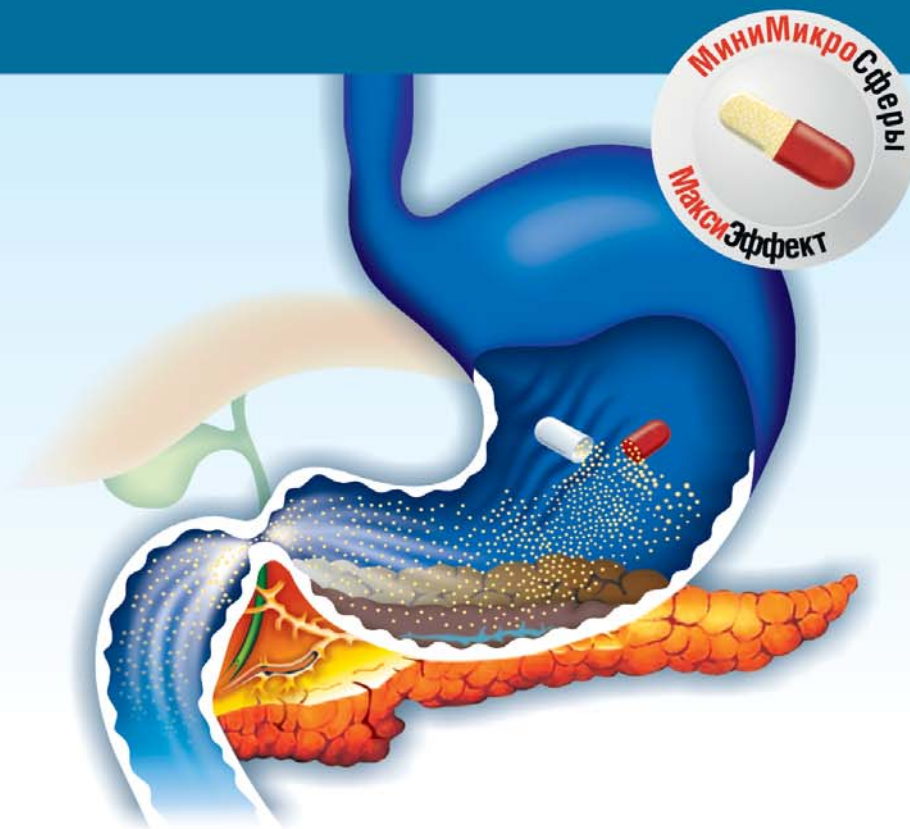
Таким образом, Креон, благодаря особой лекарственной форме, создает наиболее оптимальные условия для полностного пищеварения. Оптимально подобранная доза препарата одновременно способствует и уменьшению болевого синдрома, что имеет немаловажное значение при панкреатите, т.к.

■ Основной причиной боли при билиарном панкреатите является гипертензия в протоковой системе.



Креон®

Эффективная терапия нарушений пищеварения



-  **Креон®** – ферментный препарат № 1 в мире по числу назначению при ЭНПЖ¹
-  **Креон®** - более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут²
-  **Минимикросферы** – технология защищенная патентом²⁻³

1. JMS Health, September 2010.;

2. Lohr J.M. et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024-1031.

3. Creon® (pancreatin), Master SmPC, March 16th, 2010.;

Креон®

Регистрационный номер: Креон 10 000 – П №015581/01, Креон 25 000 – П №015582/01

Международное непатентованное название: панкреатин

Лекарственная форма: капсулы кишечнорастворимые. **Фармакологические свойства:** ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают расщепление белков, жиров и углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке. **Показания к применению:** заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы у взрослых и детей при следующих состояниях: муковисцидоз; хронический панкреатит; панкреатэктомия; рак поджелудочной железы; протоковая обструкция вследствие новообразования (например протоков поджелудочной железы или общего желчного протока); синдром Швахмана-Даймонда. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или к любому из наполнителей; острый панкреатит; обострение хронического панкреатита. **Во время беременности и лактации** Креон применяется в случае, если потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода. **Способ применения и дозы:** внутрь во время приема пищи. Дозу следует устанавливать с учетом индивидуальных особенностей пациента, к которым относятся степень недостаточности пищеварения и содержание жира в пище. С основным приемом пищи в среднем требуется от 25 000 до 80 000 ЕД липазы, а во время приема легкой закуски – половина индивидуальной дозы. Капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. **Побочное действие:** общая частота возникновения неблагоприятных реакций была схожей с таковой при применении плацебо. Со стороны желудочно-кишечного тракта: наиболее часто боль в животе; в отдельных случаях запор, изменения стула, диарея, а также тошнота/рвота. Со стороны кожи, подкожной клетчатки: в отдельных случаях возникновение кожных аллергических реакций или реакций гиперчувствительности. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** сообщений о взаимодействии с другими лекарственными средствами или об иных формах взаимодействия не имеется. См. полную информацию о препарате в инструкции по применению.

119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 24

Тел: +7 (495) 411-69-11

Факс: +7 (495) 411-69-10

www.abbott-products.ru

**Abbott**

A Promise for Life

заместительная ферментная терапия снижает возможность развития гипертензии в протоковой системе поджелудочной железы, являющейся одной из причин появления боли. Для обеспечения максимального функционального покоя поджелудочной железы в пищеварительный период и профилактики возникновения или усиления панкреатической боли целесообразно одну треть разовой дозы Креона принимать непосредственно перед едой, а остальную часть во время еды.

Дозу Креона подбирают индивидуально. При тяжелой степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы рекомендуется принимать в основной прием пищи препарат с содержанием липазы не менее 25 000—40 000 ЕД, а в промежуточные приемы пищи — дополнительно 10 000—25 000 ЕД [12]. По мере стихания воспалительного очага в поджелудочной железе и восстановления естественного оттока панкреатического секрета дозу Креона постепенно снижают.

По последним данным, на фоне приема Креона отмечается снижение уровня провоспалительных и повышение уровня противовоспалительных цитокинов, а также снижается экспрессия трансформирующего фактора роста бета 1 (TGF-1), отражающего процессы фиброгенеза.

Продолжительность курсового лечения ферментами определяется по показателям фекальных диагностических тестов: количественное определение нейтрального жира в объеме кала, выделенного в течение 72 часов (увеличение содержания жира более 6 г/сут является патологией), или определение количества панкреатической эластазы 1 (уровень менее 200 мкг эластазы в 1 г кала свидетельствует о внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы).

Для профилактики холангита и абсцессов поджелудочной железы применяют антибиотики широкого спектра действия. Антибактериальная терапия способствует восстановлению нарушенного при ЖКБ кишечного микробиоценоза, а также препятствует обострению хронического калькулезного холецистита.

Показаны ципрофлоксацин, имипенем, цефуроксим, цефотаксим, ампиокс, сумамед и др. Ограничением для применения цефтриаксона является образование БС при его приеме. Следует учитывать, что ряд антибактериальных препаратов (тетрациклин, рифампицин, изониазид, амфотерицин) токсически действуют на ацинарные клетки поджелудочной железы.

У больных ЖКБ и перенесших холецистэктомию выявляется синдром избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке. По нашим данным, в группе больных после холецистэктомии СИБР выявлен в 58% случаев, а среди больных с ЖКБ — в 28%. Полученные результаты можно объяснить тем, что после холецистэктомии снижается концентрация желчных кислот в желчи и ее бактерицидные свойства [13].

По данным А.И.Пастухова, у больных с хроническим билиарнозависимым панкреатитом после холецистэктомии СИБР выявлялся в 33% случаев [10]. Наши исследования показывают, что наилучший клинический эффект в этих ситуациях оказывает рифаксимин в суточной дозе 800—1 200 мг в течение 7 дней.

Доза и длительность антибактериальной терапии определяется тяжестью состояния больного, лабораторными показателями и данными инструментальных методов исследования.

При дисфункции сфинктерного аппарата желчных путей показаны мебеверин или гимекромон в обычных дозировках в течение 2—4 недель.

При наличии холедохолитиаза проводят баллонную дилатацию, папиллосфинктеротомию с извлечением камней. Одним из главных и непереносимых условий при терапии билиарного панкреатита является восстановление оттока желчи и панкреатического сока.

Для профилактики билиарного панкреатита важна адекватная терапия ЖКБ на ранних стадиях, а на стадии калькулезного холецистита — своевременная холецистэктомия.



ЛИТЕРАТУРА

- Ильченко А.А. Болезни желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». — 2011. — 880 с.
- Chebli J.M., Ferrari Junior A.P., Silva M.R. et al. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology. Arg. Gastroenterol. - 2000. - Apr-Jun; 37(2): 93—101.
- Ильченко А.А. Диагностика билиарного сладжа в практике врача-терапевта поликлиники. Справочник поликлинического врача. — 2009. - №10. — С. 59—63.
- Болезни печени и желчных путей. Рук-во для врачей/под ред. В.Т.Ивашкина. — М.: ООО «Издат. дом «М-Вести». — 2002. — 416 с.
- Быстровская Е.В. Постхолецистэктомиический синдром: клинические варианты, прогноз и профилактика. Автореф... дисс. докт. мед. наук. М.: 2010. — 38 с.
- Ильченко А.А., Шибасва Л.О., Ходарев Н.Н. и др. Значение динамической холесцинтиграфии при желчнокаменной болезни. Российский гастроэнтерологический журнал. — 2000. — №2. — С. 13—20.
- Ильченко А.А. Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография: возможна ли эффективная профилактика ЭРХПГ-индуцированного панкреатита? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2008. - №3. — С. 62—71.
- Kahl S., Zimmermann S., Genz I. et al. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. Am. J. Gastroenterol. - 2003. - vol 98. - p. 2448—53.
- Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. Трудный пациент. — 2003. — Т. 1, №3. — С. 26—30.
- Пастухов А.И. Результаты комплексного лечения хронического билиарнозависимого панкреатита после холецистэктомии. Автореф... дисс. канд. мед. наук. М.: 2010. — 23 с.
- Ильченко А.А. Билиарный панкреатит. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2005. - №5. — С. 10—16.
- Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению хронического панкреатита. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2011. — №7. — С. 122—129.
- Мечетина Т.А., Ильченко А.А. Эффективность рифаксимины (Альфа нормикса) при синдроме избыточного бактериального роста у больных после холецистэктомии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2010. — №4. — С. 100—104.