



УДК 616.37-002.2+577.15:616.37.002.234+615

БУДЗАК И.Я.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА С ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Резюме. В статье рассматривается диагностика и лечение хронического панкреатита. Особое внимание уделено вопросам внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Показаны принципы проведения рациональной ферментной терапии. Проведен анализ результатов исследования эффективности ферментного препарата Пангрол.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, Пангрол.

Проблема лечения хронического панкреатита (ХП) является важной и актуальной в современной гастроэнтерологии. Актуальность проблемы ХП обусловлена несколькими причинами: наличием частых обострений с выраженным болевым синдромом, риском развития осложнений, а также формированием со временем прогрессирующей внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ПЖ).

Распространенность заболевания составляет 25,0–26,4 на 100 тысяч населения. Казалось бы, это не такая большая цифра. Однако отмечаются трудности в диагностике ХП: гипердиагностика — у 38,7 % пациентов, гиподиагностика — у 6,5 % пациентов [3]. На этом моменте хотелось бы отдельно остановиться. Как видно, в нашей стране превалирует гипердиагностика ХП. Это обусловлено тем фактом, что зачастую диагноз ХП выставляется лишь по ультразвуковым данным, когда возрастные изменения в виде повышенной эхогенности ПЖ расцениваются врачом-сонологом как ХП. Также нередко диагноз ХП выставляется врачом на основании боли в левом подреберье, хотя эта боль может быть вызвана патологией кишечника, желудка, вертеброгенной невралгией и другими причинами. Но как видно из приведенных цифр, у части пациентов имеет место гиподиагностика ХП. Это бывает чаще всего в случае внешнесекреторной недостаточности ПЖ, когда недооцениваются такие симптомы, как снижение массы тела, послабление стула и другие.

Определение хронического панкреатита звучит следующим образом: это прогрессирующее заболевание хронического характера продолжительностью более 6 месяцев, которое характеризуется дистрофическими и некротическими изменениями в ПЖ, нарушением проходимости протоков ПЖ, повторными обострениями и постепенной заменой паренхимы органа соедини-

тельной тканью с развитием его экзокринной недостаточности. Хотелось бы обратить внимание на ряд фраз из этого определения. «Прогрессирующее заболевание» — необходимо помнить, что данному заболеванию присуще прогрессирование, что обуславливает важность своевременного лечения ХП. «Постепенная замена паренхимы органа соединительной тканью с развитием его экзокринной недостаточности» — действительно, неприятной особенностью этого заболевания является то, что со временем вместо функционирующей паренхимы ПЖ (ацинусов, вырабатывающих панкреатический секрет, и островков Лангерганса, вырабатывающих инсулин и другие вещества) формируются участки соединительной ткани, которые приводят к экзокринной и, реже, эндокринной недостаточности ПЖ.

Классически течение ХП может быть представлено двумя периодами. В первый период у пациентов преобладают сменяющие друг друга обострения и ремиссии, во время обострений ключевым симптомом является боль, достаточно сильная по интенсивности. Незаметно первый период переходит во второй — интенсивность и частота болевых приступов постепенно уменьшаются, в то же время усиливаются признаки внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Во втором периоде болевой синдром минимизирован или отсутствует, зато имеются и постепенно прогрессируют такие симптомы, как послабление стула со стеатореей, снижение массы тела, метеоризм и другие диспептические признаки. Время перехода первого периода во второй у разных пациентов может быть разным, тем более что

© Будзак И.Я., 2013

© «Гастроэнтерология», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

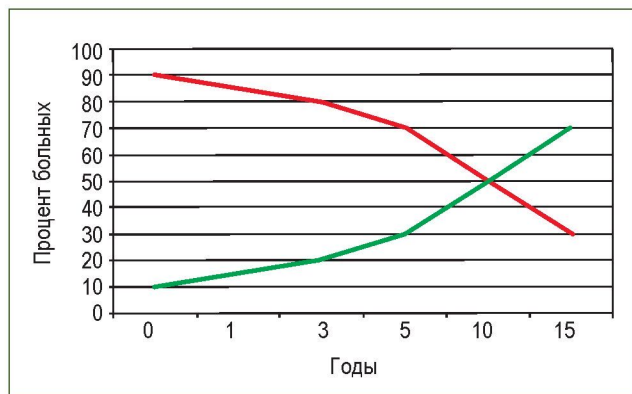


Рисунок 1 — Естественное течение хронического панкреатита

сам переход является незаметным, однако классически считается, что примерно через 10 лет возникает переход одного периода в другой. В период выраженного фиброза ПЖ возникает так называемое панкреатическое выгорание — значительно уменьшается функциональная способность ПЖ, и это является существенной проблемой в ведении такого пациента (рис. 1).

Каковы же причины ХП? И почему при этом заболевании все же происходит формирование внешнесекреторной недостаточности ПЖ? Классически в качестве главных этиологических причин ХП всегда рассматривались злоупотребление алкоголем и патология билиарной системы (желчнокаменная болезнь и др.). Логично отметить, что алкогольная причина превалирует у мужчин, билиарная — у женщин. Однако в последнее время все большее внимание уделяется другим, неосновным причинам: наследственной, аутоиммунной и т.д.

В патогенезе ХП многими специалистами поддерживается так называемая гипотеза некроза-фиброза. Этиологический фактор (например, алкогольный) вызывает некротическое воспаление ПЖ. Это приводит к активации панкреатических звездчатых клеток (здесь есть определенное сходство с механизмом формирования цирроза печени). Активация звездчатых клеток вызывает фиброз паренхимы ПЖ и, следовательно, внешнесекреторную недостаточность железы [4].

Диагностика ХП базируется на оценке клинической картины, на результатах визуализирующих методов (отображающих строение ПЖ) и функциональных методов (оценивающих внешнесекреторную и инкреторную функцию ПЖ). Среди клинических признаков в первую очередь следует отметить болевой синдром — интенсивная боль выше пупка, в проекции поджелудочной железы, с возможной иррадиацией в левое подреберье, иногда опоясывающая или полуопоясывающая боль. Особенностью боли является ее появление или усиление через 45–60 минут после приема пищи, усиление ее в положении лежа на спине и уменьшение в положении на боку с подтянутыми к животу коленями. Необходимо обращать внимание в клинической картине ХП на признаки внешнесекреторной недостаточности. В первую очередь к ним относится прогрессирующее снижение массы тела и послабление стула со стеатореей. Могут присутствовать атрофия мышц, метеоризм. Реже

встречаются признаки гиповитаминоза (глоссит, стоматит, хейлит, кровоточивость, анемия) и признаки электролитных нарушений (парестезия, остеопороз).

Среди визуализирующих методов исследования ПЖ можно выделить более распространенные в повседневной практике (ультразвуковое исследование, компьютерная томография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) и менее распространенные, но более информативные (эндоскопическая ультрасонография, магнитно-резонансное исследование). Общим принципом диагностики ХП является путь от менее инвазивных к более инвазивным (при необходимости) методам диагностики [4].

Безусловно, ультразвуковое исследование является наиболее распространенным, учитывая его повсеместную доступность, дешевизну, неинвазивность. Однако следует учитывать, что информативность ультрасонографии для визуализации именно ПЖ нельзя считать высокой. Это связано с тем, что ПЖ располагается довольно глубоко и между ней и ультразвуковым датчиком обычно находятся петли кишечника с газом, иногда желудок, подкожная жировая клетчатка. В то же время качественно выполненное исследование позволяет определить размеры ПЖ, ее экзогенность, ширину вирсунгова протока, наличие очаговых образований. Признаками панкреатита могут быть увеличение размеров ПЖ или ее отдельных частей, пониженная или смешанная экзогенность, кальцификаты и кисты или псевдокисты ПЖ. Повышение экзогенности ПЖ может в отдельных случаях указывать на фиброзные изменения в ней, однако в большинстве случаев повышенная экзогенность не является клинически значимой.

Компьютерная томография выявляет такие же изменения ПЖ при ХП, что и ультразвуковое исследование. Однако данная методика является более информативной в дифференциальной диагностике новообразований, кист, кальцинатов, конкрементов, перипанкреатических изменений. Более высокая разрешающая способность и независимость от газообразования кишечника и толщины подкожной жировой клетчатки позволяет хорошо диагностировать мелкие очаговые изменения. Особенно важное значение это приобретает для исключения опухолей ПЖ.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография отображает протоковую систему ПЖ и билиарную систему. Она позволяет оценить определенные признаки ХП (дилатация или сужение просвета вирсунгова протока, увеличение времени сброса контрастного вещества в двенадцатиперстную кишку и другие), выявить дополнительные изменения (кисты железы, сообщающиеся с главным панкреатическим протоком, конкременты желчных протоков, стеноз общего желчного протока и другие), а также обосновать возможность и целесообразность проведения эндоскопической папиллосфинктеротомии. Данная методика оценивает состояние билиарных протоков, что может иметь этиологический аспект. Недостатком эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии является, безусловно, ее инвазивность.

Этого недостатка лишена магнитно-резонансная холангиопанкреатография со стимуляцией секретинном, которая также эффективно диагностирует протоковую систему ПЖ и билиарную систему, но не требует эндоскопического инвазивного введения контраста в панкреатобилиарную зону. Данная методика очень широко применяется в развитых странах, к сожалению, пока менее распространена в нашей стране. Эффективной визуализирующей методикой также является магнитно-резонансная томография ПЖ. Другая очень информативная для диагностики ПЖ, но мало применяемая в Украине методика — это эндоскопическая ультрасонография. Данный метод позволяет углубленно диагностировать паренхимы и протоки ПЖ, что является очень важным в диагностике ХП.

Как уже было сказано выше, очень важным является диагностирование не только структуры ПЖ, но и ее функции. Однако здесь имеются определенные сложности. Золотым стандартом диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ является прямое определение ферментов в дуоденальном содержимом (секретин-панкреозиминный тест). Больному вводится зонд и после стимуляции аспирируется панкреатический сок. Данная методика является очень информативной, однако технически трудно выполнимой. Поэтому реально она используется лишь в научных центрах и рутинной методикой не является. Частичная альтернатива этому методу — получение панкреатического сока эндоскопическим путем. Данный метод также не является рутинным. Методика определения коэффициента абсорбции жира также трудно выполняема в реальной клинической практике.

Наиболее простым и доступным методом оценки экскреторной функции ПЖ является копрологическое исследование. Данная методика при ХП может определить стеаторею, амилорею, креаторею. Однако она не является точной, возможны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты.

В европейских странах широкое распространение получили высокоинформативные неинвазивные дыхательные тесты, в первую очередь ^{13}C -триглицеридный тест. Данная методика позволяет оценить функцию переваривания жиров ПЖ. К сожалению, по экономическим причинам ^{13}C -триглицеридный тест выполняется лишь в единичных центрах нашей страны.

Наконец, популярным методом оценки внешнесекреторной функции ПЖ при ХП является определение фекальной эластазы-1. Данный метод широко распространен в мире. Результаты данной методики дают количественную характеристику, которая тесно коррелирует с глубиной нарушений экскреторной функции ПЖ. Большим преимуществом является отсутствие влияния ферментной терапии на результаты определения фекальной эластазы-1. Однако и этот метод не лишен недостатка. Снижение фекальной эластазы-1 четко определяется при тяжелой и среднетяжелой недостаточности функции ПЖ. В то же время при легкой недостаточности чувствительность данной методики снижается.

Необходимо помнить о важности оценки инкреторной функции ПЖ. У части пациентов с ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ может развиваться панкреатогенный сахарный диабет. Возможна и обратная ситуация: у части больных с сахарным диабетом может вторично нарушаться и экскреторная функция ПЖ. Инкреторная функция ПЖ может быть оценена простыми способами: измерением уровня глюкозы натощак, определением нарушения толерантности к глюкозе, гликозилированного гемоглобина.

Лечение ХП представляет собой непростую задачу и включает в себя диетические рекомендации, устранение этиологического фактора, купирование обострения, коррекцию внешнесекреторной и в случае необходимости — внутрисекреторной недостаточности ПЖ. При обострении используют обезболивающую, противовоспалительную, антибактериальную, дезинтоксикационную терапию. Особое значение имеет применение при обострении средств, создающих функциональный покой для ПЖ, — октреотида, ингибиторов протонной помпы.

Безусловно, очень значимую роль в лечении ХП играют ферментные препараты. Традиционно считается, что ферментные препараты при ХП могут применяться по двум направлениям. Первое направление — заместительная ферментная терапия: недостающие ферменты поджелудочной железы вводятся извне в виде ферментных препаратов и участвуют в пищеварении наряду с естественными ферментами. В этом случае лучше использовать капсулированные формы ферментных препаратов. Второе направление — создание функционального покоя поджелудочной железы: ферментные препараты позволяют ПЖ сократить выработку собственных ферментов, что способствует снижению давления в панкреатических протоках и ее функциональному покою. С этой целью целесообразнее использовать таблетированные ферментные препараты. Имеют место дискуссии по поводу того, насколько реально ферментные препараты способны повлиять на снижение секреции собственных ферментов ПЖ [10].

Однако важность, целесообразность и необходимость заместительной ферментной терапии не подвергается сомнению. Действительно, если у пациента имеет место «панкреатическое выгорание» и ПЖ вырабатывает недостаточное количество пищеварительных ферментов, что значительно ухудшает пищеварительный процесс, вызывает беспокоящие пациента симптомы (снижение массы тела, послабление стула со стеатореей), то не остается другого выхода, кроме как назначения больному заместительной ферментной терапии. Классическим показанием к назначению ферментной заместительной терапии является симптоматическая стеаторея (диарея и/или потеря веса) или стеаторея с выделением более 15 г жира в сутки [9].

Цель заместительной ферментной терапии — доставка достаточного количества активной липазы в нужное место (двенадцатиперстная кишка и проксимальная часть тощей кишки) и в нужное время (параллельно с эвакуацией пищи из желудка) [9]. Ведущие

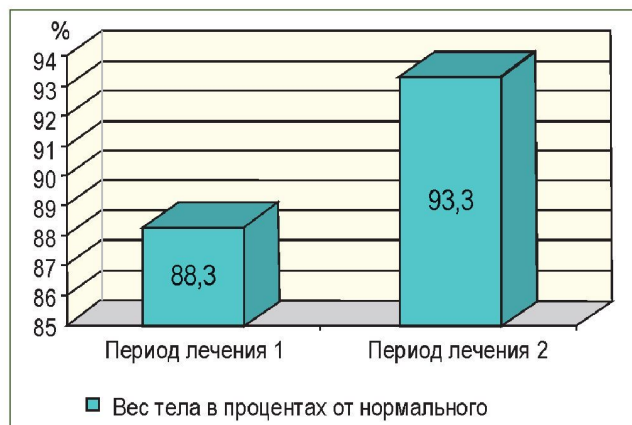


Рисунок 2 — Динамика изменения веса больных, перенесших панкреатодуоденальную резекцию

специалисты в области панкреатологии рекомендуют при выраженной панкреатической недостаточности назначать ферментные препараты в дозе 40 000—50 000 ЕД липазы на большой прием пищи и в дозе 20 000—25 000 ЕД липазы на перекус [9]. Однако дозирование ферментных препаратов может быть гибким в зависимости от разных обстоятельств [6].

Применение ферментных препаратов с заместительной целью способствует нормализации переваривания пищи, уменьшению или прекращению стеатореи, прекращению дальнейшей потери массы тела и даже увеличению ее, устранению других симптомов внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Критериями успешной заместительной ферментной терапии являются прекращение похудения или увеличение массы тела, уменьшение послабления стула, нормализация стула, уменьшение диспепсии, улучшение лабораторных показателей.

Однако в отдельных случаях возможна недостаточная эффективность ферментных препаратов. Каковы же возможные причины этого? В первую очередь следует отметить закисление двенадцатиперстной кишки, это может отмечаться как при гиперацидных состояниях в гастродуоденальной зоне, так и при нарушениях гастродуоденальной моторики, при которых происходит сброс кислого желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. Ухудшение действия ферментных препаратов происходит при нарушениях кишечной микрофлоры, в частности при синдроме избыточного бактериального роста. Как известно, ферментные препараты хорошо корригируют полостное пищеварение и мало влияют на пристеночное пищеварение. Поэтому, например, при целиакии, когда нарушается пристеночное пищеварение, ферменты являются малоэффективными. При избыточном приеме пациентом жиров стеаторея может сохраняться, несмотря на адекватную ферментную терапию. Наконец, причинами недостаточной эффективности ферментной терапии могут быть плохой комплаенс у пациентов, неадекватные форма выпуска или доза ферментного препарата [2]. Соответственно, исходя из вышеперечисленного, можно обозначить пути по-

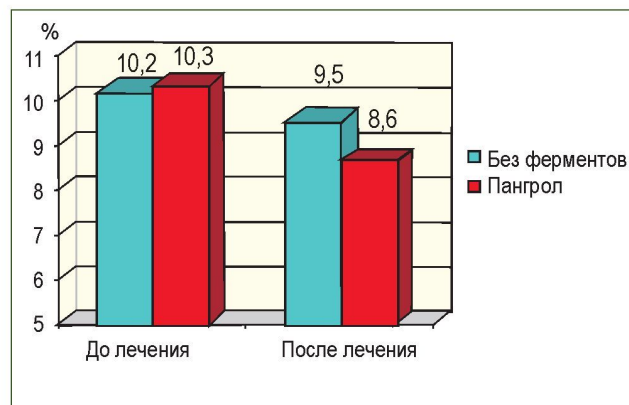


Рисунок 3 — Влияние заместительной терапии Пангролом на компенсацию углеводного обмена (уровень гликозилированного гемоглобина)

вышения эффективности ферментной терапии: при необходимости использование ингибиторов протонной помпы, нормализация кишечной микрофлоры, умеренное ограничение приема жиров пациентами, улучшение комплаенса и, наконец, использование ферментных препаратов в адекватной форме выпуска и в необходимых дозах.

Хотелось бы обратить внимание на препарат Пангрол немецкой компании Berlin-Chemie, в частности на его капсулированные формы 10 000 и 25 000. Каждая капсула Пангрола содержит в своем составе микроtabletки диаметром около 2 мм. При попадании в желудок капсула растворяется в кислой среде, а покрытые кислотоустойчивой оболочкой микроtabletки равномерно смешиваются с химусом и обеспечивают эффективное переваривание пищи у пациентов с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. Дозировка ферментов препарата Пангрол сбалансирована: капсула Пангрола 10 000 содержит 10 000 ЕД липазы, 9000 ЕД амилазы, 500 ЕД протеазы; капсула Пангрола 25 000 содержит 25 000 ЕД липазы, 22 500 ЕД амилазы, 1250 ЕД протеазы. Особенностью Пангрола является фиксированное количество микроtabletток в капсуле, что позволяет его рационально дозировать в педиатрической практике с подсчетом дозы на килограмм массы.

Дозировка Пангрола зависит от степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ. При легкой степени рекомендуют Пангрол 10 000 по 1 капсуле 3 раза в сутки, при средней степени — Пангрол 25 000 по 1 капсуле 3 раза в сутки, при тяжелой степени — Пангрол 25 000 по 2–3 капсулы 3 раза в сутки. Однако в каждом случае подбор дозы должен осуществляться индивидуально, в зависимости от симптоматики у каждого конкретного пациента. И в связи с этим удобной тактикой подбора дозы ферментных препаратов является принцип ступенчатой терапии. Ступенчатая ферментная терапия включает в себя проведение заместительной ферментной терапии с постепенным повышением (step-up) или снижением (step-down) дозы ферментного препарата с целью достижения необходимого эффекта. В зависимости от ситуации подбираются эффективные дозы ферментного препарата.

Чаще используется тактика step-down с постепенным снижением дозы препарата и нахождением оптимальной для пациента дозы ферментной заместительной терапии. Но в отдельных случаях используется и тактика step-up, когда применяемая изначально больным доза является недостаточной, и требуется ее повышение. Данная тактика ступенчатой ферментной терапии с использованием препарата Пангрол апробирована в исследовании в 2008 году. Установлено, что ступенчатая терапия позволила повысить приверженность пациентов к лечению до 97 %. Был сделан вывод, что «ступенчатая ферментотерапия с поэтапным назначением или отменой препаратов должна проводиться лекарственными формами, содержащими оптимальное соотношение ферментов с разной дозировкой по уровню липазы, причем желательным — одного производителя» [1].

Положительные результаты при изучении Пангрола были получены и в других исследованиях. Вот некоторые из них.

В исследовании, проведенном у больных после панкреатодуоденальной резекции, использование фермента в виде мини-таблеток, покрытых кислотоустойчивой оболочкой, позволило достоверно увеличить вес пациентов (с 88,3 до 93,3 % от должного), в этом же исследовании отмечено повышение сывороточного альбумина у пациентов на фоне лечения (рис. 2) [8].

Использование Пангрола 20 000 было оценено у пациентов с сахарным диабетом и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ. В группе пациентов, получавших Пангрол, гликозилированный гемоглобин уменьшился с $10,3 \pm 1,8$ % до $8,6 \pm 0,9$ %, в контрольной группе — с $10,2 \pm 1,9$ % до $9,5 \pm 1,7$ % (рис. 3) [7].

В одном из исследований была оценена эффективность ферментных препаратов у пациентов с целиакией и сопутствующей внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, которая была обнаружена у 18,7 % больных. Применение Пангрола 20 000 по 1 капсуле 3 раза в сутки позволило уменьшить диспептические симптомы у 85,7 % больных, улучшить показатели копрограммы и фекальной эластазы у 71,4 % больных [5].

Таким образом, проблема диагностики и лечения ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ остается актуальной. В диагностике ХП важным является комплексный подход с применением методов оценки структуры и функции ПЖ. В лечении данного заболевания важную роль играет рациональная заместительная ферментная терапия.

Список литературы

1. Дорофеев А.Э. Ступенчатая ферментотерапия воспалительных заболеваний кишечника // *Мистецтво лікування*. — 2008. — № 1. — С. 88-89.
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности // *Здоров'я України*. — 2006. — Тематичний номер. — С. 36.
3. Манжаль Е.Г. Проблемні питання діагностики та лікування хронічного панкреатиту // *Сучасна гастроентерологія*. — 2013. — № 1. — С. 122-128.
4. Ткач С.М. Практические подходы к диагностике хронического панкреатита // *Сучасна гастроентерологія*. — 2013. — № 1. — С. 136-148.
5. Ткач С.М., Губская Е.Ю. Целесообразность и клиническая эффективность ферментной терапии у больных целиакией // *Здоров'я України*. — 2008. — № 6/1. — С. 13.
6. Ткач С.М., Сизенко А.К. Естественное течение, диагностика и лечение хронического панкреатита с позиций доказательной медицины // *Здоров'я України*. — 2006. — Тематичний номер. — С. 18-21.
7. Юзвенко Т.Ю. Застосування ферментного препарату Пангрол у пацієнтів із цукровим діабетом та доведеною зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози // *Новості медицини і фармації*. — 2010. — № 313.
8. Braga M., Zerbi A., Dal Cin S., et al. Postoperative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency // *Br. J. Surg.* — 1990. — Vol. 77. — P. 669-672.
9. Dominguez-Munoz J.E. Chronic pancreatitis and persistent steatorrhea: what is the correct dose of enzymes? // *Clinical gastroenterology and hepatology*. — 2011. — Vol. 9. — P. 541-546.
10. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic pancreatitis // *American Family Physician*. — 2007. — Vol. 76. — P. 1679-1688.

Получено 13.05.13 □

Будзак І.Я.

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ФЕРМЕНТНА ТЕРАПІЯ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ ІЗ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

Резюме. У статті розглядається діагностика та лікування хронічного панкреатиту. Особлива увага приділена питанням зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Показані принципи проведення раціональної ферментної терапії. Проведено аналіз результатів дослідження ефективності ферментного препарату Пангрол.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, Пангрол.

Budzak I.Ya.

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Public Health of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

ENZYME THERAPY OF CHRONIC PANCREATITIS WITH EXOCRINE PANCREATIC INSUFFICIENCY

Summary. The article deals with diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. The special attention was paid to the problem of exocrine pancreatic insufficiency. The principles of rational enzyme therapy were shown. There were analyzed the results of investigation of enzyme preparation Pangrol efficiency.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, Pangrol.