

Ю.В.ВАСИЛЬЕВ, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАМТН, Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Хронический панкреатит

С ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Риск развития ХП коррелирует с употреблением алкоголя и табакокурением, повышаясь при увеличении употребления алкогольных напитков и длительности табакокурения, способствующих прогрессированию алкогольного ХП (более ассоциированного с молодым возрастом больных), а также с образованием кальцификатов и развитием сахарного диабета независимо от употребления алкоголя. Поэтому в первую очередь внимание пациента следует обратить на коррекцию образа жизни и питания. Комплексное лечение должно обязательно включать диету, спазмолитики и ферментную терапию. Основная цель заместительной ферментной терапии — обеспечение достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке.

Ключевые слова: хронический панкреатит, стеноз, гипертензия, фиброз, диета, спазмолитики, ферментная терапия

Хронический панкреатит (ХП) — заболевание человека, нередко рассматриваемое в качестве группы заболеваний (вариантов ХП), прогрессирование которого приводит к развитию атрофии железистой ткани, фиброзу и замещению соединительной тканью клеточных элементов паренхимы поджелудочной железы, что в свою очередь приводит к развитию ее функциональной недостаточности. Риск развития ХП коррелирует с употреблением алкоголя и табакокурением, повышаясь при увеличении употребления алкогольных напитков и длительности табакокурения, способствующих прогрессированию алкогольного ХП, более ассоциированного с молодым возрастом больных, а также с образованием кальцификатов и развитием сахарного диабета независимо от употребления алкоголя. Интоксикация алкоголем больных ХП, страдающих алкоголизмом, может привести к развитию отечной формы острого панкреатита. В популяции населения России наиболее распространенными являются алкогольная и билиарная патология развития ХП.

Существуют различные критерии определения алкогольного панкреатита. Согласно одному из них, прием 100 г любого алкогольного напитка в день в любом виде в течение нескольких лет может привести к развитию ХП, а согласно другому, употребление алкоголя, даже в небольших дозах (менее 50 г в день), приводит к появлению ХП, причем употребление более 150 г ускоряет прогрессирование и наступление летального исхода.

Оценка возраста больных (менее или 44 года), а также активности углеводдефицитного трансферрина (GDT) (более 22,5 ед/л) позволяет предположить наличие острого алкогольного панкреатита. Более достоверным является определение алкогольной этиологии ХП по выяснению активности GDT и трипсина в сыворотке крови методом дифференциальной диагностики острого алкогольного ХП или обостре-

ния ХП. Уровень активности GDT при алкогольном панкреатите выше, чем при панкреатитах, не связанных с употреблением больными алкогольных напитков.

Возможны два варианта развития билиарного панкреатита:

- первично возникший ХП, наиболее часто ассоциируемый с увеличением головки ПЖ и/или со стенозированием общего желчного протока, что приводит к развитию холангита, а позднее и билиарного цирроза печени;
- вторично возникший ХП, обычно связываемый с ЖКБ, дисфункцией сфинктера Одди и/или первичным склерозирующим холангитом.

Дисфункция сфинктера Одди — доброкачественное клиническое состояние некалькулезной этиологии, проявляющееся нарушением тока желчи и сока поджелудочной железы

на уровне соединения общего желчного протока и вирсунгова протока, для которого характерно появление боли неясного генеза с подъемом уровней сывороточных печеночных ферментов у 24% больных. У 77% больных с «идиопатическим» ХП повышено базальное давление в сфинктере вирсунгова протока. Термин «идиопатический панкреатит» применяется в тех случаях, когда с помощью рутинных методов обследования больных не удается установить причину, которая способствовала появлению и развитию ХП. Наиболее частые клинические проявления ХП — боли и различные диспепсические расстройства. Для болевого синдрома при ХП характерна вариабельность появления боли по частоте, интенсивности и длительности в различные периоды ХП, в т.ч. в зависимости от функционального состояния поджелудочной железы, наличия или отсутствия осложнений, а также иррадиации боли в близлежащие органы. Дисфункция панкреатического сфинктера большого дуоденального соска (вариант дисфункции сфинктера Одди) является одной из возможных причин возникновения ХП.

Основные механизмы возникновения боли при ХП:

- протоковая и тканевая гипертензия;
- отек поджелудочной железы из-за нарушения оттока секрета и обтурации панкреатических протоков, при этом боль

■ В популяции населения России наиболее распространенными являются алкогольная и билиарная патология развития ХП.

часто связана с приемом пищи, которая вызывает увеличение объема панкреатической секреции;

■ воспаление и деструкция ткани ПЖ в результате действия агрессивных факторов (алкоголь, погрешность питания).

При фиброзирующей форме ХП вследствие появления панкреатической нейропатии развивается постоянная, обычно не связанная с приемом пищи боль. По мере прогрессирования у большинства больных ХП интенсивность болевого синдрома снижается, но возникает и прогрессирует функциональная недостаточность поджелудочной железы.

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы разделяется на первичную и вторичную. При первичной панкреатической недостаточности нарушение внутриполостного пищеварения обусловлено снижением продукции ферментов самой поджелудочной железы (в частности, при ХП, резекции поджелудочной железы, крупной кисты или опухоли поджелудочной железы, муковисцидозе). Вторичную панкреатическую недостаточность иногда условно разделяют на гепатогенную, гастрогенную, энтерогенную и сосудистую.

Диагностика ХП. Своевременная диагностика ХП при обследовании больных, страдающих этим заболеванием, прежде всего обусловлена необходимостью повышения эффективности лечения больных, в т.ч. со злокачественными поражениями поджелудочной железы. Частота развития рака поджелудочной железы у курильщиков табака обусловлена не только табакокурением, но и воздействием некоторых патологических факторов, связанных с хроническим воспалением поджелудочной железы. Число случаев рака поджелудочной железы, связанных с табакокурением, составляет 25%. Предполагается (Fuchs C. et al., 1995), что прекращение табакокурения может на 25% уменьшить число случаев смерти от рака ПЖ, регистрируемых ежегодно в США.

При обследовании больных необходимо прежде всего выяснить следующие вопросы: 1) есть ли у обследуемых больных ХП? 2) если да, то заболевание находится в стадии обострения или ремиссии? 3) имеется ли у обследуемых больных ХП функциональная недостаточность поджелудочной железы? 4) имеются ли у конкретных больных ХП сопутствующие заболевания, в т.ч. находящиеся в стадии ремиссии или в стадии обострения? Выяснение симптомов, анамнеза и истории заболевания, визуальное обследование больных позволяет выбрать наиболее оптимальный вариант дальнейшего обследования больных. Для диагностики ХП, в т.ч. и возможных осложнений, используют следующие лабораторные методы:

1) для определения активности воспалительного процесса в поджелудочной железе — определение уровней амилазы, липазы, эластазы теста (иммуноферментный метод), определение уровня эластазы-1 в кале, уровней различных так называемых воспалительных цитокинов (интерлейкины 1, 2, 6 и 8, фактор некроза опухоли [TNF- α], фактор активации тромбоцитов [PAF]) и др.;

2) для определения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы: а) анализ клинических данных по оценке количества (объема) выделенного больными кала, определение наличия/отсутствия стеатореи, креатореи, амилореи; б) оценка показателей лабораторных методов исследования — секретин-панкреозиминный тест (церулеиновый), бентараминный тест (ПАБК-тест), копрологические тесты (определение эластазы-1 с использованием моноклональных

антител иммуноферментным методом с использованием двух видов моноклональных антител, специфически реагирующих с панкреатической эластазой, и обычное копрологическое исследование кала), Лунд-тест;

3) для выявления органических поражений поджелудочной железы — инструментальные методы обследования больных: обзорная рентгенография брюшной полости, ультразвуковое исследование (УЗИ), включая и проведение эндоскопического УЗИ, компьютерная томография, эндоскопическая панкреатохолангиография (ЭПХГ);

4) с целью выявления опухолей поджелудочной железы дополнительно может оказаться полезным проведение определения маркеров опухолей (СА 19-9, ЕА), прицельная лапароскопическая или «открытая» (операционная) тонкоигольная биопсия поджелудочной железы.

Критерии диагностики:

■ концентрация эластазы в физиологических условиях в соке поджелудочной железы находится в пределах 170—350 мкг/мл;

■ показатели уровня эластазы-1 в норме 200 и более 500 мкг Е1/г кала (уровень эластазы-1 в кале определяется согласно Elastase-1 stool test, ScheBo® Biotech, Германия);

■ снижение уровней эластазы-1 ниже 200 мкг/г свидетельствует о различной степени выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ;

■ умеренная (легкая) степень внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы соответствует уровню 100—200 мкг Е1/г кала;

■ тяжелая степень внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы соответствует уровню менее 100 мкг Е1/г кала.

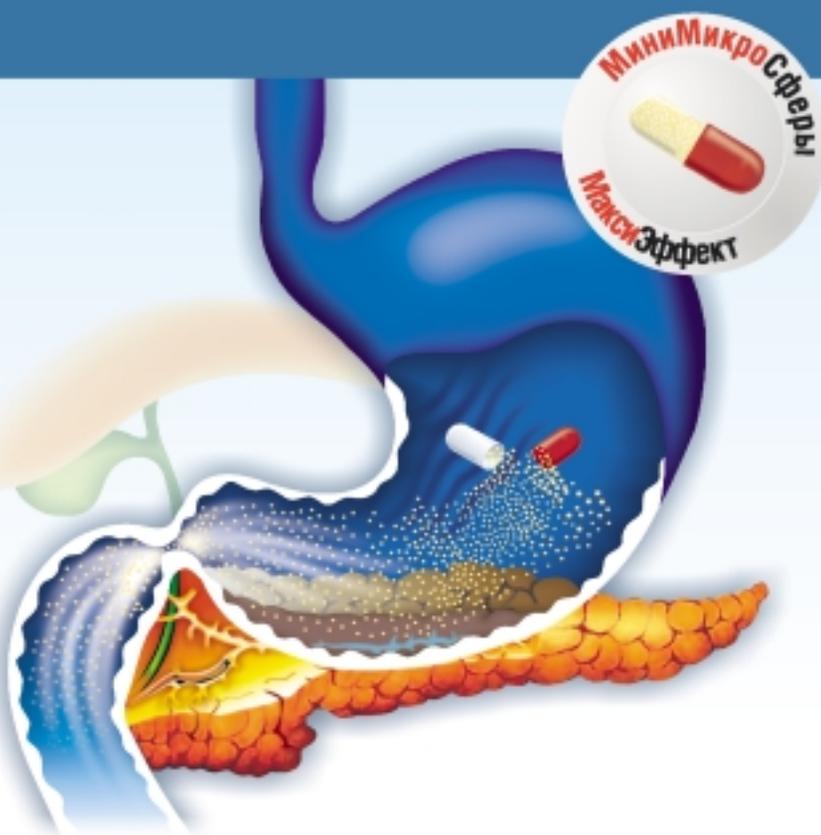
При диагностике внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы проводят и лабораторное обследование больных с целью выявления уровней амилазы, панкреатической изоамилазы, липазы, трипсиногена и эластазы в сыворотке крови. При ХП в стадии ремиссии уровни панкреатической изоамилазы и трипсиногена в сыворотке крови достоверно ниже, чем у больных с «непанкреатическими» заболеваниями органов пищеварения. Чувствительность определения трипсиногена составляет 28%, специфичность — 100%, прогностическая ценность положительного теста — 100%, прогностическая ценность отрицательного — 96% (при оценке значения сниженных уровней 5 ферментов в сыворотке крови в выявлении ХП).

■ По мере прогрессирования у большинства больных ХП интенсивность болевого синдрома снижается, но возникает и прогрессирует функциональная недостаточность поджелудочной железы.



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. Lehr JM, et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024-1031.
3. Creon® (pancreatin), Master Sph®C, March 1991, 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; панкреатитомек; рак поджелудочной железы; протоканальная обструкция вследствие новообразования (например протоков поджелудочной железы или общего желчного протока); синдром Швацмана-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, изменение стула, диарея, а также тошнота/рвота. Со стороны кожи, подкожной клетчатки: в отдельных случаях возникновения кожных аллергических реакций или реакций гиперчувствительности. **Взаимодействие с другими лекарственными препаратами:** сведений 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

При ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы в 57% случаев отмечаются низкие уровни трипсиногена в сыворотке крови (липазы и эластазы-1 — в 29% случаев, панкреатической изоамилазы — в 24% случаев, амилазы — в 14% случаев). Очевидно, что определение ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови в большинстве случаев не может являться надежным методом для идентификации больных с недостаточностью поджелудочной железы. В диагностике ХП с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы полезным может быть только сывороточный трипсиноген.

Существует прямая зависимость между содержанием эластазы-1 в кале от содержания эластазы-1 в просвете двенадцатиперстной кишки, а также высокая положительная корреляционная связь фекальной эластазы-1 и других протеаз, амилазы, липазы и бикарбонатов в соке поджелудочной железы. Вероятно, поэтому выявление уровня содержания протеаз в кале имеет определенное диагностическое значение в оценке состояния внешнесекреторной функции поджелудочной железы.

Однако определение фекальной эластазы-1 для оценки функционального состояния поджелудочной железы при различных заболеваниях, в т.ч. и при ХП, не позволяет дифференцировать первичную и вторичную внешнесекреторную недостаточность поджелудочной железы. Тем не менее определение уровня фекальной эластазы-1 упрощает выявление панкреатической дисфункции при обследовании населения: у больных сахарным диабетом 1 и 2 типов он достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы, что свидетельствует о нарушении внешнесекреторной функции поджелудочной железы (очевидно, низкий уровень эластазы-1 обусловлен слабым метаболическим контролем и длительным течением сахарного диабета в связи с низким контролем гликемии).

В 70% случаев целенаправленно собранного анамнеза в сочетании с тщательным анализом состояния больного достаточно, чтобы выявить наличие патологии поджелудочной железы. Однако 20% заболеваний поджелудочной железы выявляются при использовании различных дополнительных методов исследования, а 10% остаются нераспознанными даже после применения имеющихся современных методов исследования.

Для дополнительного обследования больных с целью выявления или исключения ХП целесообразно проводить ЭПХГ и секретин-панкреозиминный тест, т.к. по данным ЭПХГ возможна гипердиагностика: за проявления ХП часто ошибочно принимают изменения протоков поджелудочной железы, представляющие собой рубцы после перенесенного ранее острого панкреатита. Сегментарные и/или диффузные нерегулярные сужения главного панкреатического протока, выявляемые при проведении ЭПХГ,

являются признаком аутоиммунного панкреатита (Horiuchi A. et al., 2002). Для проведения дифференциальной диагностики в ряде случаев необходима терапия кортикостероидными препаратами.

Диагноз нарушений внутриполостного пищеварения в кишечнике: выявление капель нейтрального жира и непеваренных мышечных волокон в кале. Каловый тест специфичен, но его чувствительность невелика. Для выявления органических поражений поджелудочной железы и близлежащих органов показано использование в обследовании больных инструментальных методов (обзорной рентгенографии, УЗИ, КТ, ЭГДС, ЭПХГ, радионуклидной холестинографии и/или внутривенной холангиографии).

Дополнительно для выявления опухолей целесообразно исследовать маркеры опухоли (СА 19-9, ЕСА), а также проведение тонкоигльной биопсии поджелудочной железы.

Принципы и основные цели лечения больных ХП. Функциональный покой поджелудочной железы обеспечивается путем подавления

ее активной секреции, благодаря чему снижается давление в протоках поджелудочной железы и уменьшается боль. Независимо от причин возникновения боли и/или диспепсических расстройств при лечении больных ХП необходимо комплексное лечение: снижение секреции поджелудочной железы и восстановление выхода секрета поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку. При лечении больных ХП с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы целесообразно назначение диеты с резким ограничением жира, молока, «кислой» пищи. Прием суточного объема пищи делят на 3–4 раза, исключают употребление алкогольных напитков. Сочетанное применение ферментных препаратов с Октреотидом устраняет (уменьшает) интенсивность боли, частоту диареи уже в первые 3–7 дней, а также снижает необходимость в дополнительном использовании миотропных спазмолитиков и анестезирующих препаратов (нередко позволяя исключить их применение).

При необходимости в комплексном лечении больных ХП могут быть использованы антагонисты гистаминовых H₂-рецепторов, ингибиторы протонного насоса или невсасывающиеся антацидные, спазмолитические или холинолитические препараты, а также анальгетики, антибиотики, плазмозамещающие растворы; при функциональной дисфункции сфинктера Одди — Дюспаталин.

Выбор варианта специфического лечения больных ХП в основном зависит от следующих факторов: 1) обострения или ремиссии ХП; 2) наличия и выраженности болевого синдрома; 3) наличия или отсутствия экзокринной или эндокринной, т.е. функциональной, недостаточности поджелудочной железы, а также от их выраженности; 4) наличия или отсутствия осложнений, наличия сопутствующих заболеваний, а также от наличия в распоряжении врачей тех или иных лекарственных препаратов.

■ При лечении больных ХП необходимо комплексное лечение: снижение секреции поджелудочной железы и восстановление выхода секрета поджелудочной железы в двенадцатиперстную кишку.

После купирования болевого синдрома (уменьшения интенсивности) диета расширяется, продолжается прием ферментных препаратов, например Креона.

Ферменты в терапии ХП. Требования к ферментным препаратам — высокая концентрация ферментов: не менее 6 000—10 000 единиц на прием, наличие энтеросолюбивой оболочки, рабочий диапазон действия рН 4,5—5,5, минимальный размер гранул.

Основная цель заместительной ферментной терапии — обеспечение достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке.

Оптимальным средством заместительной терапии при ХП является Креон. Креон имеет дозировки 10 000, 25 000 и 40 000 единиц липазы, что позволяет дифференцированно использовать его в лечении больных.

Креон эффективен в лечении разных групп больных с внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы независимо от пола и возраста. Кислотоустойчивые мини-микросферы обеспечивают оптимальное смешивание с химусом и идеальную фармакокинетику препарата, что способствует быстрому и полному распределению мини-микросфер уже в желудке и высвобождению ферментов в течение 1—2 минут в двенадцатиперстной кишке.

В восстановительный период больным ХП рекомендуется продолжить прием ферментных препаратов до 8 недель с коррекцией дозы (при расширении диеты дозу препарата

целесообразно увеличить на несколько дней с постепенным ее снижением). В этот же период больным рекомендуется продолжить прием антагонистов гистаминовых H₂-рецепторов или ингибиторов протонного насоса, а также полностью исключить прием алкогольных напитков.

В период ремиссии ХП больным рекомендуется уменьшить прием жирной пищи. При наличии признаков секреторной недостаточности показан постоянный прием ферментных препаратов; при наличии диспепсических расстройств больным рекомендуется эпизодический прием ферментных препаратов; при необходимости — терапия сопутствующих заболеваний.



ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.В. Аутоиммунный панкреатит // Экспер. и клиническая гастроэнтерология. — 2002. — №2.
2. Васильев Ю.В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение // Лечащий врач. — 2004. — №2.
3. Васильев Ю.В. Болевой синдром при ХП: медикаментозное лечение больных // Фарматека, 2005. — №14.
4. Васильев Ю.В. Дифференцированный подход к антисекреторной терапии ХП, сочетающегося с ЯБДК и ГЭРБ // РМЖ. — 2005, Т. 7, №2.
5. Васильев Ю.В. Фекальная эластаза-1 — тест для определения экзокринной функции ПЖ // Актуальные вопросы гастроэнтерологии. — Рязань, 2005.

www.remedium.ru
крупнейший интернет - ресурс в области фармации, здравоохранения и медицины

Курс на новости!