

Ю.В.КУЧЕРЯВЫЙ¹, к.м.н., доцент, Р.Т.ДЖАВАТХАНОВА², ассистент, А.В.СМИРНОВ³, Н.Н.УСТИНОВА⁴

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ Минздравсоцразвития России

² ГОУ ВПО «Чеченский государственный университет», Грозный

³ ФГЛПУ «Поликлиника №2 Минэкономразвития России», Москва

⁴ НУЗ «Центральная поликлиника ОАО «РЖД»», Москва

НАИБОЛЕЕ ЧАСТЫЕ ОШИБКИ

ВЕДЕНИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Статья посвящена анализу наиболее частых ошибок в ведении больных хроническим панкреатитом и поиску путей решения. Рассмотрены наиболее распространенные мифы и погрешности тактики, включая вопросы диагностики и лечения. Предложенные пути решения выделенных проблем согласуются с национальными и международными рекомендациями.

Ключевые слова: хронический панкреатит, консервативное лечение, ведение

Хронический панкреатит (ХП) традиционно преподносит клиницистам много неожиданностей. До сих пор врачами совершается немало тактических и стратегических ошибок на разных этапах работы с больным ХП.

Нередко в клинической практике можно встретить отсутствие представлений о том, что диагностика ХП должна базироваться на 3 основных составляющих:

■ собственно установление диагноза ХП, выявление осложнений и исходов заболевания;

■ установление этиологии заболевания, при недостаточной информативности — определение сроков динамических обследований, в отсутствие установленного этиологического фактора диагноз в текущий период времени необходимо трактовать как идиопатический панкреатит, лечение при этом проводится патогенетическое и симптоматическое;

■ выявление и лечение сопутствующей патологии органов пищеварения (часто) и других органов и систем (относительно редко), имитирующей и/или усугубляющей течение ХП (язвенная болезнь, билиарная патология, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке (СИБР), стеноз чревного ствола и др.).

Только учет всех трех составляющих позволяет избежать глобальных тактических ошибок в ведении больных, ценою которых может быть и жизнь пациента.

Частой ошибкой является недоучет того факта, что «типичные» клинические признаки ХП без морфологической

верификации не являются надежным диагностическим критерием. Во-первых, так называемых типичных клинических признаков (строго патогномоничных симптомов) ХП попросту нет. Это обусловлено многообразием этиологических форм ХП и осложнений, имеющих разную патофизиологию, а также изменением клинических проявлений с течением времени (так называемый панкреатический тип боли меняется на кишечный, прогрессируют явления мальабсорбции). Во-вторых, ряд симптомов, в частности так называемые опоясывающие боли, никакого прямого отношения к ХП не имеют, т.к. они обусловлены вторичным нарушением моторики ободочной кишки. В-третьих, не так часто встречается

ХП в отсутствие другой гастроинтестинальной патологии (язвенной болезни, органической и/или функциональной патологии билиарного тракта, кишечника), существенно видоизменяющей жалобы пациентов. Поэтому клиническая диагностика панкреатитов очень сложна, что порождает другую ошибку — «нет специфики, нет

необходимости в подробном общении с больным и в физикальном его обследовании». А это не так, поскольку в руках специалиста оценка жалоб и анамнеза больного и по сей день сохраняет свою актуальность в качестве первичной скрининговой оценки.

Как известно, данные дополнительных методов исследования характеризуются большей диагностической ценностью для выявления ХП, однако и здесь часто допускаются ошибки:

1. При помощи методик визуализации обнаруживают неравномерность контуров ПЖ, повышение эхогенности

■ Успех лечения больных ХП напрямую зависит от своевременной диагностики собственно ХП, его осложнений и исходов, выявления этиологической формы заболевания, определения триггерных факторов, определения тяжести течения и прогноза. При соблюдении больными комплаентности практически во всех случаях достигается улучшение качества жизни.

паренхимы (за исключением аутоиммунного ХП), изменение размеров ПЖ, кисты, кальцификацию паренхимы и конкременты в протоковой системе, дилатацию и стриктуры панкреатических протоков. Комбинация ультразвукового исследования (УЗИ) и мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) вполне достаточна для выявления этих признаков ХП. Прочие методы визуализации (магнитно-резонансная и эндоскопическая ретроградная холангио-панкреатография) чаще используются для уточнения диагноза и/или установления этиологии заболевания. «Диффузные изменения» в ПЖ при проведении УЗИ не являются веским аргументом для установления диагноза ХП. В то же время минимальные признаки ХП по данным методик визуализации в сочетании с условно типичной клинической картиной для ранней стадии ХП и наличием типичных для ХП лабораторных данных позволяют предполагать так называемый панкреатит минимальных изменений (*minimal changepancreatitis*), что требует динамического наблюдения за больным для окончательной верификации диагноза.

■ Лечение ХП прежде всего заключается в оценке возможностей этиотропного и патогенетического купирования болевого синдрома, коррекции экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ; предотвращении рецидивирования при сохраняющемся причинном факторе.

2. Исследование содержания (активности) панкреатических ферментов в сыворотке крови и моче (амилазы, липазы и др.) имеет вспомогательный характер, поскольку данные тесты обладают низкой чувствительностью и специфичностью (относительно большей диагностической ценностью обладает метод определения эластазы), особенно на поздних стадиях ХП, когда значительно снижен объем функционирующей паренхимы ПЖ и процессы фиброзирование и атрофии преобладают над цитолизом панкреатитов. Диагностическая точность методики существенно повышается, если уровень повышения панкреатических ферментов превышает 3–5 норм (из расчета верхнего референта) или при сочетанном повышении двух ферментов (например, панкреатической изоамилазы и липазы). Поэтому ошибочным является мнение, что отсутствие панкреатической гиперферментемии исключает атаку панкреатита, а даже умеренное повышение, например, амилазы мочи есть признак обострения заболевания. Даже тяжелейшие панкреонекрозы могут протекать без высокой панкреатической гиперферментемии, а для умеренного повышения амилазы мочи есть десятки причин, включая патологию слюнных желез, кишечника, почек.

3. Определение фекальной эластазы-1 иммуноферментным методом (эластазный тест) является стандартным мето-

дом исследования функции ПЖ, поскольку эластаза-1 абсолютно специфична для ПЖ и почти не разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов. Исследование эластазы кала характеризуется, пожалуй, наилучшим соотношением «цена — диагностическая точность» при отсутствии инвазивности. Доступность метода в России как для научного, так и для широкого рутинного использования привела к формированию ряда ошибочных мнений. Нередко сталкиваешься с заблуждением, что данный тест целесообразно использовать в динамике якобы для определения эффективности того или иного вида фармакологического воздействия на ПЖ, например: «если концентрация эластазы в кале снижается, то это свидетельствует об ингибировании панкреатической секреции». Или, напротив, отсутствие какой-либо динамики трактуется как «недостаточная эффективность проводимой терапии». На самом деле эластаза кала, и только в том случае, если тест собран правильно, четко коррелирует с выраженностью структурных изменений ПЖ, достоверно отражая степень экзокринной панкреатической недостаточности. Определять уровень эластазы в динамике практически не имеет смысла, т.к. количество оставшихся, функционально готовых клеток ПЖ к секреции не может увеличиться; с другой стороны, может показаться, что динамическое определение может определить динамику прогрессии панкреатической недостаточности. Да, возможно, это так, однако ни в одной известной нам работе с достаточным уровнем доказательности это до сих пор показано не было. С другой стороны, это ровным счетом ничего не меняет. Больному показана пожизненная заместительная ферментная терапия современными препаратами панкреатина, а уровень эластазы дает только ориентировочные представления о том, в какой минимально эффективной дозе может «работать» препарат (как было отмечено в наших работах, при уровне эластазы менее 100 мкг/г требуется назначение галенического панкреатина с содержанием не менее 150 000 ЕД липазы в сутки) [1].

4. Многие врачи не знают, что существует возможность проведения прижизненной биопсии ПЖ, которая выполняется только под контролем методик визуализации (трансабдоминального и эндоскопического УЗИ, компьютерной томографии), а также при расхождении клинико-лабораторных данных и данных лучевых методов исследования. Биопсия ПЖ проводится в обязательном порядке при подозрении на АИП или опухоль ПЖ.

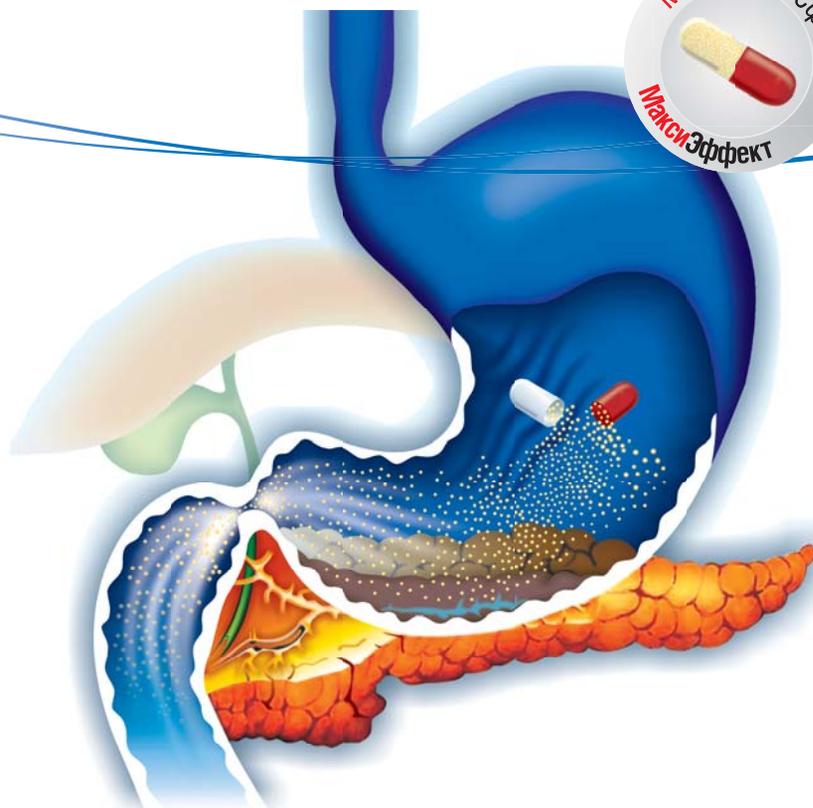
Знание основных подходов к верификации диагноза позволяет избежать серьезных тактических ошибок и значимых нежелательных явлений. Успех лечения больных ХП напрямую зависит от своевременной диагностики собственно ХП, его осложнений и исходов, выявления этиологической формы заболевания, определения триггерных факторов, определения тяжести течения и прогноза. При соблюдении больными комплаентности практически во всех случаях достигается улучшение качества жизни.

Лечение ХП прежде всего заключается в оценке возможностей этиотропного и патогенетического купирования



Креон® -

эффективная терапия нарушений пищеварения¹



- Креон® – ферментный препарат № 1 в мире по числу назначений при ВСНПЖ²
- Креон® – более 80% активности ферментов реализуется в течение 15 минут³
- Минимикросферы – технология защищенная патентом^{3, 4}

1. Safdi M. et al. Pancreas 2006; 33: 156–162.
2. IMS Health, September 2010.
3. Lohr JM. et al. Eur J Gastroenterol and Hepatol 2009; 21: 1024–1031.
4. Creon® (pancreatin), Master SmPC, March 16th, 2010.

Креон® (Creon®)

Регистрационный номер: ЛСР – 000832/08

Международное непатентованное название или группировочное название: панкреатин. **Лекарственная форма:** капсулы кишечнорастворимые. **Фармакологические свойства:** ферментный препарат, улучшающий процессы пищеварения. Панкреатические ферменты, входящие в состав препарата, облегчают переваривание белков, жиров, углеводов, что приводит к их полной абсорбции в тонкой кишке. **Показания к применению:** заместительная терапия недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы при следующих состояниях: муковисцидозе; хроническом панкреатите; панкреатэктомии; раке поджелудочной железы; протоковой обструкции вследствие новообразования (например, обструкция протоков поджелудочной железы или общего желчного протока); синдроме Шахмана-Даймонда; старческом возрасте. Для симптоматической терапии нарушений процессов пищеварения в следующих случаях: состояния после холецистэктомии; частичная резекция желудка (Бильрот III); тотальная гастрэктомия; дуодено- и гастростаз; билиарная обструкция; холестатический гепатит; цирроз печени, патология терминального отдела тонкой кишки; избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.

Противопоказания: повышенная чувствительность к панкреатину свиного происхождения или к любому из наполнителей. **Беременность и период лактации:** препарат следует назначать только в том случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода или ребенка. **Способ применения и дозы:** внутрь. Рекомендуется принимать разовую дозу во время приема пищи, капсулы и минимикросферы следует проглатывать целиком, не разламывая их и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды. **Муковисцидоз:** доза зависит от массы тела и должна составлять в начале лечения 1000 липазных единиц/кг на каждый приём пищи для детей младше четырёх лет, и 500 липазных единиц/кг во время приёма пищи для детей старше четырёх лет. Дозировку следует определять в зависимости от выраженности симптомов, результатов контроля за стеатореей и поддержания хорошего состояния питания. У большинства пациентов доза не должна превышать 10000 единиц/кг массы тела в сутки. Дозировка при других состояниях, сопровождающихся экзокринной недостаточностью поджелудочной железы: дозировку 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 20000 до 75000 ЕД Евр. Ф. липазы, а во время приема легкой пищи – приблизительно от 5000 до 25000 ЕД Евр. Ф. липазы. **Побочные эффекты:** общая частота возникновения неблагоприятных реакций, связанных с применением панкреатина, была схожей с таковой при применении плацебо. Со стороны желудочно-кишечного тракта: боль в животе (часто); 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. Информация для медицинских работников, не для пациентов.**

ООО «Эбботт Лэбораториз»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16а, стр. 1, 6 этаж
Тел. +7 (495) 258 42 80; факс: +7 (495) 258 42 81

www.duphalac.ru
www.gastrosite.ru
www.abott-products.ru

 **Abbott**
A Promise for Life

ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ, О ВОЗМОЖНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

РЕКЛАМА

болевого синдрома, коррекции экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ; предотвращении рецидивирования при сохраняющемся причинном факторе. Так, при обструктивных панкреатитах, вызванных, например, аденомой большого дуоденального соска и развитием протоковой гипертензии, методикой выбора является хирургическая (эндоскопическая) декомпрессия главного панкреатического протока. Консервативное лечение эффекта не дает и является, по сути, симптоматическим. Наиболее часто выполняется эндоскопическая папиллосфинктеротомия, дренирование (стентирование) главного панкреатического протока

■ Купирование болей является наиболее важной задачей лечения ХП и достигается при исключении употребления алкоголя, прекращении курения, использовании методики лечебного питания, применении фармакотерапии (ферментные препараты, блокаторы желудочной секреции, анальгетики и спазмолитики).

и/или холедоха. К хирургическим методам также относят проведение латеральной панкреатоюностомии у больных с резистентным к фармакотерапии болевым абдоминальным синдромом и наличием дилатации главного панкреатического протока либо проведение дуоденумсохраняющих оперативных вмешательств в объеме резекции головки ПЖ, реже — панкреатодуоденальной резекции. При АИП, напротив, методикой выбора является монотерапия пероральными кортикостероидами (30—40 мг/сут) в сроки не менее 4—6 недель. За этот период времени либо становится столь очевидной положительная динамика, что подтверждает диагноз и правильность тактики, либо мы получаем достаточно информации для принятия другого решения (усиле-

ние терапии азатиоприном, препаратами урсодеоксихолевой кислоты, стентирование главного панкреатического протока, холедоха и др.).

Купирование болей является наиболее важной задачей лечения ХП и достигается при исключении употребления алкоголя, прекращении курения, использовании методики лечебного питания, применении фармакотерапии (ферментные препараты, блокаторы желудочной секреции, анальгетики и спазмолитики). Эффективность препаратов панкреатина объясняется тем фактом, что трипсин, входящий в состав панкреатина, оказывает ингибирующее действие на панкреатическую секрецию путем инактивации холецистокинин-рилизинг фактора с последующим снижением экспрессии холецистокинина. Для блокады панкреатической секреции содержание трипсина в просвете ДПК должно составлять 150—300 мг в течение часа. Содержание липазы, играющей не менее важную роль в ингибировании секреции ПЖ, для обеспечения гидролиза нейтрального жира должно быть не менее 20 000 ЕД.

Очередная ошибка в контексте проблемы купирования панкреатической боли у больных ХП препаратами панкреатина заключается будто бы в преимуществе таблетированных препаратов над современными микропланкетками и минимикросферами. Действительно, в конце 70-х гг. прошлого века был описан механизм обратной связи блокирования панкреатической секреции панкреатином у человека [2], а спустя десятилетие несколько независимых групп исследователей подтвердили, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов ПЖ [3, 4]. Таким образом, представляется логичным, что у пациентов с ХП сниженная секреция панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности может приводить к гиперстимуляции ПЖ высокими уровнями холецистокинина в плазме крови и, следовательно, появлению или усугублению болевого абдоминального синдрома. Таким образом, открытие механизма отрицательной обратной связи позволило G.Isakson и I.Ihse еще в нача-

Таблица. Возможные причины неэффективности заместительной терапии и пути решения

Причины	Характеристика	Пути решения
Неадекватное назначение препарата	Назначение низкой дозы. Неадекватный выбор препарата, который из-за больших размеров таблетки/гранул поступает в ДПК не одновременно с пищей	Правильный выбор препарата и стартовой дозы 20—40 000 ЕД в основные приемы пищи
Несоблюдение больным схемы приема препаратов	Снижение кратности приема. Прием в неправильное время: до или после еды	Прием во время каждого приема пищи. Оценка комплаентности
Стеаторея внепанкреатического происхождения	Целиакия, лямбиоз, СИБР могут имитировать или усугублять имеющуюся экзокринную панкреатическую недостаточность, например у больных ХП	Аглютеновая диета и др. Тинидазолы. Рифаксимин
Нарушение (усиление) моторики кишечника	Инкреторная недостаточность ПЖ с нарушением иннервации кишечника, состояние после ваготомии, СИБР	Мебеверин, пинаверия бромид, лоперамид, тримебутин и др.
Ацидификация ДПК	Наблюдается при гастринеме, выраженном снижении объемного секрета желчи и панкреатических бикарбонатов	Ингибиторы протонной помпы

■ Лечение экзокринной панкреатической недостаточности ПЖ включает не только заместительную ферментную терапию в высоких дозах (100 000 ЕД липазы в сутки и более), но и специфическую нутритивную коррекцию, антиоксидантные витаминно-минеральные комплексы с высоким содержанием жирорастворимых витаминов, т.к. даже большими дозами ферментов не всегда удается компенсировать трофологическую недостаточность у больных ХП в течение многих месяцев лечения.

ле 80-х гг. обосновать применение полиферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи [5].

Вышеуказанные работы явились основанием для ошибочного мнения, что для купирования боли у больных ХП рекомендовано применять таблетированные препараты панкреатина. При этом авторы мифической идеи, не задумываясь, а скорее всего, просто не зная, экстраполируют полученные 30 лет назад весьма скромные и не без дефектов дизайна данные об эффективности безоболочечного панкреатина на «современные» для России энтеросолюбильные таблетки панкреатина. В первую очередь следует отметить, что неэнтеросолюбильные таблетированные препараты панкреатина не представлены на фармакологическом рынке в России и поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы по кишечнорастворимым таблеткам нет в принципе.

Если опираться на экспериментальные исследования, показавшие зависимость размера частиц от скорости их эвакуации из желудка, особенно одновременно с пищей, то становится понятно — крупные таблетки (больше 2 мм в диаметре) через пилорический канал проходят достаточно медленно, чаще не проходят целиком вовсе. Большая часть из них разрушается и только в виде фрагментов проходит в ДПК. Энтеросолюбильная оболочка, покрывающая таблетки крупного размера, еще больше задерживает нахождение таблеток в желудке, поскольку их фрагментирование возможно только при pH выше 5, а чаще 6. В этих условиях говорить об одновременной эвакуации таблеток и пищи вообще не приходится. Задержка таблеток в желудке, позднее их фрагментирование способствуют частичной инактивации компонентов препарата (панкреатические липаза и протеазы необратимо инактивируются при pH ниже 3 и 4 соответственно), достигающей 80%.

Это явилось основанием для разработки технологии производства препарата в направлении уменьшения размеров лекарственной формы (гранулы — микросферы — минимикросферы). В 1993 г. был получен патент на производство панкреатина в виде минимикросфер (четвертое поколение ферментных препаратов). Эти препараты активно применяются врачами общей практики под названиями

Креон® 10 000, Креон® 25 000 и Креон® 40 000 (в зависимости от активности липазы).

Наибольшее количество ошибок и неудач касается вопросов лечения внешнесекреторной недостаточности. Наиболее частая ошибка заключается в мнении о достаточном назначении любого препарата панкреатина в дозах 6 000—10 000 ЕД липазы на прием пищи. При этом лечение экзокринной панкреатической недостаточности ПЖ включает не только заместительную ферментную терапию в высоких дозах (100 000 ЕД липазы в сутки и более), но и специфическую нутритивную коррекцию, антиоксидантные витаминно-минеральные комплексы с высоким содержанием жирорастворимых витаминов, т.к. даже большими дозами ферментов не всегда удается компенсировать трофологическую недостаточность у больных ХП в течение многих месяцев лечения.

Среди причин недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии может быть и несоблюдение большими рекомендованной схемы приема препаратов. Самая частая ошибка кроется в снижении кратности приема (например, 2 раза в день), нередко больные забывают принять препарат во время еды. Вторая по частоте ошибка за счет низкой комплаентности — больной сам меняет препарат, не ориентируясь на его свойства и дозу липазы. Наиболее частая причина подобного решения — относительно высокая стоимость за упаковку одного препарата относительно другого. Нередко это происходит без консультации с врачом и может иметь нежелательные последствия — отсутствие контроля экзокринной панкреатической недостаточности и прогрессирование трофологической недостаточности.

В заключение следует отметить, что только применение более современных препаратов, сочетающих в себе кислотоустойчивость, одновременный с химусом пилородуоденальный транзит, быструю активацию, высокое содержание протеаз, является залогом успешного лечения и улучшения качества жизни больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности // Клинический персп. гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — №5. — С. 19—28.
2. Ihse I., Lilja P., Lundquist I. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man // Digestion — 1977. — Vol.15. — P.303.
3. Owyang C., Louie D., Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion // J. Clin. Invest. — 1986. — Vol.77. — P.2042.
4. Slaff J.I., Jacobson D., Tillman C.R. et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion // Gastroenterology — 1984. — Vol.87. — P.44.
5. Isakson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis // Dig. Dis. Sci. — 1983. — Vol.28. — P.97—102.