



Диалектика ферментной терапии в панкреатологии

Хронический панкреатит – достаточно распространенное заболевание, которое проявляется постоянными или периодическими болями и признаками экзокринной и эндокринной недостаточности. На симпозиуме, прошедшем в рамках Юбилейной двадцатой объединенной российской гастроэнтерологической недели (Москва, 6–8 октября 2014 г.), были рассмотрены вопросы патогенеза, диагностики и лечения заболевания. Особая роль в терапии недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы отводится капсулированному ферментному препарату Пангрол®.



Профессор
О.С. Шифрин

Симпозиум открыл заведующий отделением хронических заболеваний кишечника и поджелудочной железы Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета Первого Московского государственного медицинского университета (МГМУ) им. И.М. Сеченова Олег Самуилович ШИФРИН. Он охарактеризовал хронический панкреатит (ХП) как заболевание, имеющее полиэтиологическую природу. Согласно последней международной классификации

Многоликий хронический панкреатит

М-ANNHEIM (2007 г.) развитие ХП обусловлено множеством внешних (алкоголь, никотин, нутриенты) и внутренних (наследственность, иммунитет, изменение диаметра панкреатических протоков и нарушение оттока секрета: дисфункция сфинктера Одди, опухоль, рубцовые стенозы протоков) факторов риска.

Эксперт назвал механизмы возникновения панкреатической боли: тип А непосредственно связан с воспалением органа, тип Б – с тем, что в результате воспаления в ткани поджелудочной железы (ПЖ) образуются крупные псевдокисты, агрессивный панкреатический сок которых воздействует на обнаженные нервные окончания, а увеличенная головка ПЖ сдавливает вирсунгов проток и двенадцатиперстную кишку. Болевые формы преобладают, как правило, на ранних стадиях заболевания. На более поздних обычно отмечаются явления внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Профессор О.С. Шифрин привел пример из собственной практики.

Больному Р. 55 лет (в анамнезе курение и злоупотребление алкоголем), предъявлявшему жалобы на абдоминальную боль и периодическую диарею, в течение нескольких лет не могли установить правильный диагноз и назначили неадекватное лечение. В Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко у пациента был выявлен ХП. На фоне терапии, в том числе ферментным препаратом Пангрол® (30 000 МЕ липазы в сутки), удалось быстро достичь значимого клинического улучшения – уменьшения диспепсического симптома и болевого синдрома.

Результаты исследований, проведенных европейскими специалистами, подтверждают, что продолжение курения на фоне ХП опаснее в плане прогрессирования течения заболевания, чем употребление алкоголя: через пять лет после постановки диагноза курильщики составили 35%, некурильщики – 15%, через десять лет курильщики – 60%, некурильщики – 37%¹.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Одним из факторов, провоцирующих развитие ХП, по мнению профессора О.С. Шифрина, является желчнокаменная болезнь. К травматизации фатерова сосочка, повышению давления в желчных протоках в силу воспаления, а затем и к развитию воспаления ПЖ может привести билиарный сладж в желчном пузыре (даже без конкрементов). Говоря об этом, докладчик сослался на труды английского ученого Дж. Неоптолемоса (J. Neoptolemos), который в 1998 г. представил две теории развития панкреатита. Легкий вариант течения связан с забросом инфицированной желчи в вирсунгов проток (выводные протоки ПЖ и желчные пути близко расположены друг к другу), а наиболее тяжелый – попаданием в панкреатические протоки мелких желчных конкрементов².

Докладчик акцентировал внимание аудитории на том, что многие препараты, используемые в лечении воспалительных заболеваний кишечника и других нозологий, характеризуются панкреатотоксическим действием (см. таблицу). Он привел клинический случай развития у пациента с неспецифическим язвенным колитом лекарственного панкреатита, ассоциированного с приемом азатиоприна. После его отмены, назначения инфузионной терапии, блокаторов протонной помпы парентерально и в дальнейшем ферментных препаратов состояние пациента нормализовалось. Впоследствии азатиоприн был заменен месалазином.

Профессор также обозначил требования, предъявляемые к современным ферментным препаратам:

- ✓ нетоксичность;

- ✓ устойчивость к воздействию соляной кислоты и пепсина в желудке;

- ✓ оптимальное действие в достаточно широком интервале рН (5,0–7,0);

- ✓ высокий профиль безопасности. Кроме того, компоненты в ферментных препаратах должны быть хорошо сбалансированы. В противном случае относительно активная экзогенная протеаза может разрушать экзогенную липазу. Докладчик отметил, что недавно появившаяся на российском рынке таблетированная форма препарата Мезим (20 000 МЕ панкреатина) позволяет уменьшить суточное количество принимаемых пациентом таблеток.

Более подробно профессор О.С. Шифрин остановился на тактике ведения пациентов с аутоиммунным панкреатитом (АИП). Это системное воспалительное заболевание, приводящее к фиброзу не только ПЖ, но и других органов, включая желчные протоки, слюнные железы, забрюшинную клетчатку, лимфатические узлы. Иными словами, данное заболевание мультисистемное. В вовлеченных органах наблюдается лимфоплазматическая инфильтрация (в сыворотке крови повышается уровень иммуноглобулина (Ig) G4). АИП успешно лечится глюкокортикостероидами (ГКС).

В последнее десятилетие отмечается повышенный интерес к этой проблеме, о чем свидетельствует заметно возросшее количество научных публикаций³.

Особенно результативным стало исследование японских специалистов. В 1961 г. Н. Sarles доказал возможность существования панкреатита, вызванного аутоиммунным механизмом. М. Nakamura

Таблица. Препараты, вызывающие развитие панкреатита

Препараты, вызывающие развитие эпизодов острого панкреатита при повторных однократных приемах лекарств	Препараты, вызывающие развитие панкреатита при длительном приеме
5-аминосалицилаты Азатиоприн/меркаптопурин Фуросемид Метронидазол Тетрациклин Эритромицин Вальпроевая кислота Глюкокортикостероиды	Ацетаминофен Дидеоксинозин (dDI) Эстрогены

в 1976 г. и S. Nakano в 1978 г. провели успешное лечение ГКС панкреатита, связанного с синдромом Шегрена. В 1995 г. К. Yoshida выдвинул концепцию развития АИП. В 2001 г. это заболевание внесено в классификацию TIGAR-O отдельным пунктом. Н. Hamano отметил повышение уровня IgG4 в сыворотке больных АИП. Т. Kamisawa в 2003 г. определил АИП как системное склерозирующее заболевание.

Выделяют два типа АИП⁴ – вариант, который предполагает сочетание с воспалительными заболеваниями кишечника, как правило, соответствует 2-му типу. Чаще страдают молодые люди (распространенность среди мужчин и женщин примерно одинаковая). Наиболее характерные симптомы – боль и желтуха. При серологических исследованиях антитела отсутствуют, уровни IgG и IgG4 могут оставаться в пределах нормы. Поэтому диагностическим критерием являются иммунологические исследования, которые относительно недавно стали проводить в лаборатории на базе Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (ранее пациентов приходилось

¹ Европейский панкреатологический клуб. Стокгольм, 2010.

² Neoptolemos J.P., Raraty M., Finch M., Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs // Gut. 1998. Vol. 42. № 6. P. 886–891.

³ Sah R.P., Chari S.T., Pannala R. et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis // Gastroenterology. 2010. Vol. 139. № 1. P. 140–148.

⁴ Kolodziejczyk M.K., Zgoda M.M. Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10,000, 25,000) // Polim. Med. 2010. Vol. 40. № 2. P. 21–28.

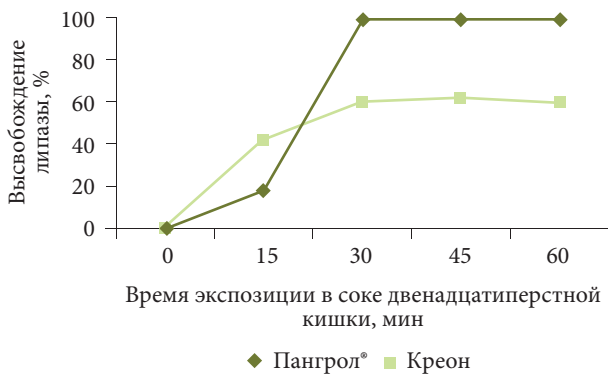


Рис. 1. Равномерное дозированное высвобождение липазы в оптимальной концентрации во всех отделах тонкой кишки при приеме препарата Пангрол®

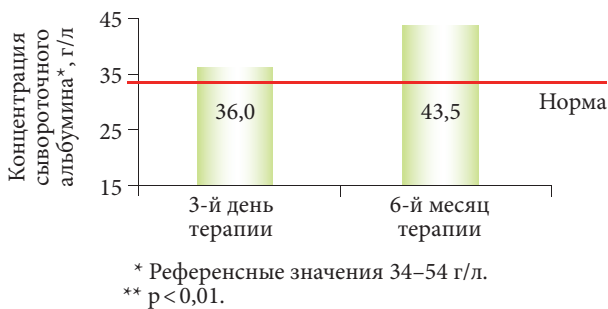


Рис. 2. Достоверное улучшение нутритивного статуса на фоне приема капсулированного препарата панкреатин с мини-таблетками

направлять за рубеж). Очень важный диагностический признак заболевания – выраженный фиброз ткани ПЖ. Орган увеличивается в размерах, вирсунгов проток выглядит в виде четок (участки расширения и сужения чередуются). Больным АИП рекомендована терапия ГКС (преднизолон в течение нескольких лет с постепенным снижением дозы), ферментными препаратами (Пангрол® 25 000 МЕ три раза в день), блокаторами секреции и др.

Препарат Пангрол®, созданный по инновационной технологии Eurand Minitabs® Technology, имеет ряд преимуществ перед другими аналогичными препаратами:

- ✓ оптимально смешивается с химусом, поскольку содержит не микрогранулы, а мини-таблетки одинакового размера 2×2 мм;
- ✓ снабжен специальной кислотоустойчивой (энтеросолюбильной) оболочкой, которая не позволяет ему разрушаться в кислой среде желудка;
- ✓ содержит инновационную функциональную мембрану, обеспечивающую равномерное, про-

лонгированное высвобождение липазы в оптимальной концентрации во всех отделах тонкой кишки (рис. 1)⁵.

Данная технология уникальна. На сегодняшний день в Российской Федерации не существует ферментных препаратов, произведенных с помощью Eurand Minitabs® Technology.

Исследования *in vitro* продемонстрировали сохранение активности липазы Пангрولا на уровне 73% через 3,75 часа после приема⁵.

При оценке ферментных препаратов, используемых в лечении внешнесекреторной недостаточности, очень важно учитывать их влияние на нутритивный статус (белково-энергетический баланс макро- и микронутриентов) организма пациента. На фоне терапии капсулированным препаратом панкреатин с мини-таблетками нутритивный статус существенно улучшается: концентрация сывороточного альбумина возвращается к нормальному уровню через трое суток лечения и достоверно повышается через шесть месяцев (рис. 2)⁶.



Профессор Ю.П. Успенский

Доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней стоматологического факультета Первого Санкт-Петербургско-

Особенности алкогольного панкреатита

го медицинского университета им. И.П. Павлова, председатель Северо-Западного отделения Национальной ассоциации клинического питания, член правления Научного общества гастроэнтерологов России, член президиума Российской гастроэнтерологической ассоциации Юрий Павлович УСПЕНСКИЙ выразил обеспокоенность общемировой тенденцией к росту заболеваемости ХП.

Согласно статистике, на долю ХП в структуре заболеваемости органов пищеварения приходится 5,1–20%. За последние 30 лет чис-

ло пациентов с этим диагнозом в мире увеличилось в два раза. Распространенность ХП в России среди взрослого населения за последние десять лет возросла в три раза, среди подростков – в четыре раза.

Эксперт напомнил, что основным этиологическим фактором развития панкреатита является употребление алкоголя (75–90%)⁷, на втором месте – заболевания желчевыводящих путей (10–25%). Распространенность остальных многочисленных этиологических факторов риска (генетические, аутоиммунные), ассоциирован-

⁵ Bohm R., Kobowicz J., Muller W. Lipase-freisetzung aus pankreatin-präparaten // Therpiewoche. 1995. № 3. P. 3–7.

⁶ Braga M., Zerbi A., Dal Cin S. et al. Postoperative management of patients with total exocrine pancreatic insufficiency // Br. J. Surg. 1990. Vol. 77. № 6. P. 669–672.

⁷ Di Sebastiano P., di Mola F.F., Buchler M.W., Friess H. Pathogenesis of pain in chronic pancreatitis // Dig. Dis. 2004. Vol. 22. № 3. P. 267–272.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

ных с ХП согласно классификационной системе TIGAR-O (версия 1.0), значительно уступает алкоголю⁸. В 5% случаев панкреатит расценивается как идиопатический.

Докладчик привел результаты недавнего опроса 129 учащихся школы-лицея № 179 Санкт-Петербурга, проведенного профессором В.П. Новиковой. На вопрос, в каком возрасте вы впервые попробовали алкоголь, 52% детей ответили, что в 5–7-м классе, 91% – в 8–9-м классе. В 10–11-м классе практически все учащиеся (и мальчики, и девочки) употребляют спиртные напитки более или менее регулярно. Таким образом, возрастная планка начала употребления алкоголя с каждым годом снижается: если нынешние выпускники впервые попробовали его в 12,6 года, то те, кто сейчас учится в 5–7-м классе, – в 9,6 года. Профессор Ю.П. Успенский объяснил, что под воздействием алкоголя в ПЖ активизируется продукция гастрина и холецистокинина, увеличивается синтез ферментов (при прежней продукции объема секрета и бикарбонатов). Панкреатический сок становится более вязким из-за увеличения концентрации ферментов. Происходит преципитация белков и формирование в просвете ацинусов и протоков «белковых пробок», которые в дальнейшем кальцифицируются и нарушают отток панкреатического секрета. Кальцинаты в ПЖ, выявленные при эхографии, – своего рода визитная карточка панкреатита алкогольной этиологии. Этот процесс может прогрессировать вплоть до аутолиза ткани ПЖ и развития панкреонекроза, который даже при своевременно оказанной специализированной помощи обуславливает летальный исход в 40–60% случаев. Концентрация алкоголя в клетках ПЖ достигает 60% от его кон-

центрации в крови. В результате прямого воздействия этанола появляется жировая инфильтрация ПЖ. У лиц, употребляющих более 100 г этанола в сутки, риск развития ХП в 11 раз выше по сравнению с теми, кто не употребляет алкоголь.

Если человек употребляет алкоголь в гепатотоксических дозах, специалисты с определенной долей вероятности могут на основании конкретных данных (какую пищу употребляет в это время, какого качества алкоголь) спрогнозировать, когда у него разовьется стадия алкогольной жировой дистрофии печени, алкогольный гепатит, фиброз и цирроз алкогольной этиологии. Определить пороговую дозу, превышение которой чревато развитием ХП, к сожалению, не удастся, что указывает на индивидуальную чувствительность к алкоголю и возможную роль других факторов в развитии алкогольного ХП.

В отличие от алкогольной болезни печени ХП (даже острый) может развиваться после употребления социально приемлемых доз алкоголя. Особую опасность представляют алкогольные коктейли, содержащие высокоградусный и низкоградусный алкоголь. Значение имеет также одновременный прием жирной и жареной пищи.

Вероятность развития ХП повышает курение, причем степень риска возрастает с увеличением количества выкуренных сигарет⁹. Курение приводит к снижению секреции бикарбонатов ПЖ и трипсин-ингибирующей способности сыворотки крови и уровня альфа-1-антитрипсина⁸. Учитывая широкое использование в отечественной литературе термина «билиарный хронический панкреатит», профессор Ю.П. Успенский отметил, что сегодня в зарубежной литерату-

ре такое понятие практически не встречается. В современных публикациях холелитиаз (желчно-каменная болезнь) не называется среди возможных причин ХП. Определение «билиарный» используется для характеристики острого или острого рецидивирующего панкреатита, обусловленного миграцией конкрементов по желчевыводящим путям. В отличие от алкогольного острый билиарный панкреатит практически никогда не прогрессирует в хронический. Докладчик перечислил характерные клинические проявления ХП в зависимости от механизмов развития:

- ✓ задержка эвакуации нутриентов из желудка (раннее насыщение, перенатолнение, вздутие, отрыжка, тошнота, рвота);
- ✓ нарушение полостного и пристеночного пищеварения (осмолярная диарея, стеаторея, метеоризм в результате повышенного образования газов кишечной микрофлорой).

На более поздних стадиях ХП в условиях прогрессирующей эндокринной недостаточности органа происходит ухудшение всасывания нутриентов (нарушение обмена жиров, белков и углеводов, авитаминоз, иммунодефицит, снижение массы тела, общая слабость, снижение трудоспособности).

При осмотре больных ХП (в период обострения) можно выявить беловатый налет на языке, снижение массы тела и тургора кожи, признаки гиповитаминоза (заеды в углах рта, сухость и шелушение кожи, ломкость волос, ногтей), «рубиновые капельки» на коже груди и живота.

Как известно, развитие ХП предполагает несколько этапов. Начальный этап болезни (в среднем от одного до пяти, иногда до десяти лет): наиболее частое проявление – боль различной интенсивности и локализации

гастроэнтерология

⁸ Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // Gastroenterology. 2001. Vol. 120. № 3. P. 682–707.

⁹ Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // Dig. Dis. Sci. 1999. Vol. 44. № 7. P. 1303–1311.



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

гастроэнтерология

(в верхней части правой половины живота при поражении головки ПЖ, в эпигастральной области при поражении тела, в левом подреберье при поражении хвоста; боли опоясывающего характера встречаются нечасто). Диспепсический синдром носит явно сопутствующий характер.

Развернутая картина болезни выявляется позднее и продолжается в основном 5–10 лет. Основные проявления заболевания претерпевают изменения: боль, как правило, выражена слабее, преобладают признаки экзокринной недостаточности, появляются признаки инкреторной недостаточности (повышение или снижение уровня сахара в крови).

При осложненном варианте течения ХП (в любом периоде) активность патологического процесса (чаще через 7–15 лет от начала болезни) снижается: у 2/3 больных уменьшение симптомов обусловлено адаптацией к ХП (алкогольная абстиненция, санация билиарной системы, соблюдение диеты), у 1/3 развиваются осложнения.

Прогноз у пациентов с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ, которые продолжают употреблять спиртные напитки, крайне неблагоприятный: около 50% пациентов умирают в течение 5–12 лет. Поэтому этиотропное лечение хронического алкогольного панкреатита предполагает полный отказ от употребления алкоголя. Не менее важно создание функционального покоя: полное прекращение приема пищи с переводом пациента на ограниченное пероральное питание (механически и химически щадящее, низкокалорийное).

Профессор Ю.П. Успенский перечислил фармакологические группы препаратов, использу-

емых в лечении больных ХП (анальгетики, спазмолитики, синтетические аналоги соматостатина, антисекреторные средства), указав на издержки полипрагмазии. При одновременном назначении пяти лекарственных препаратов вероятность развития побочных эффектов составляет 4%, от пяти до десяти препаратов – 10%, от десяти до шестнадцати – 28%, от шестнадцати до двадцати – 60%. Докладчик перечислил наиболее распространенные мифы, связанные с полиферментной терапией, применяемой уже более 100 лет. Он опроверг мнение, что длительное (более трех недель) применение заместительной полиферментной терапии приводит к снижению или утрате собственной ферментообразующей функции ПЖ. Безопасность длительного приема высокоэффективных препаратов панкреатических ферментов без ущерба для экзокринной функции ПЖ научно обоснована. Так, исследования, проведенные С.В. Бельмером, показывают, что динамика активности эластазы-1 в стуле на фоне длительного приема ферментов либо не меняется, либо повышается, но не снижается¹⁰. Многие специалисты считают, что полиферментную терапию необходимо проводить только больным ХП с выраженными клиническими проявлениями экзокринной недостаточности ПЖ, она не показана на начальных этапах заболевания при изолированном болевом синдроме. В действительности больным полиферментные препараты могут быть назначены после купирования острой фазы воспаления (редукции отека, уклонения в кровь ферментов ПЖ) в целях консолидации ремиссии. У паци-

ентов, перенесших атаку тяжелого и среднетяжелого панкреатита, применение этих препаратов целесообразно после достижения стойкой ремиссии в целях уменьшения явлений мальабсорбции и мальдигестии.

Докладчик отметил, что инновационные технологии (Eurand Minitabs® Technology) позволили производителям препарата Пангрол® перейти от выпуска обычных таблеток к мини-таблеткам. Применение препарата Пангрол® возможно в период беременности и кормления грудью.

Из капсулы препарата Пангрол® в желудке быстро высвобождаются мини-таблетки, покрытые кислотоустойчивой оболочкой. Затем ввиду малого размера (2×2 мм) происходит их одновременный пассаж с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку. Проведенные в отношении гастроинтестинального транзита исследования показали, что между мини-таблетками препарата Пангрол® и мини-микросферами разница в сроках эвакуации из желудка отсутствует¹¹. Энтеросолюбильная оболочка и функциональная мембрана мини-таблеток препарата Пангрол® способствуют более полному (≥ 95%) и пролонгированному высвобождению действующего вещества панкреатина в тонком кишечнике. Пангрол® (панкреатин) включен в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Исследования также показали эффективность мини-таблеток при лечении больных с тяжелой формой недостаточности ПЖ: стеаторея достоверно снижается на пятый день лечения (рис. 3)¹². Профессор Ю.П. Успенский привел наглядный клинический пример применения препарата

¹⁰ Бельмер С.В., Гасилина Т.В. Пищеварительная недостаточность поджелудочной железы у детей. Дифференцированный подход // Гастро News Лайн. 2008. № 3. С. 7–11.

¹¹ Meyer J.H., Lake R. Mismatch of duodenal deliveries of dietary fat and pancreatin from enterically coated microspheres // Pancreas. 1997. Vol. 15. № 3. P. 226–235.

¹² Lankisch P.G., Lembcke B., Kirchoff S. et al. Therapy of pancreatogenic steatorrhea. Comparison of 2 acid-protected enzyme preparations // Dtsch. Med. Wochenschr. 1988. Vol. 113. № 1. P. 15–17.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Пангрол® в гастроэнтерологическом отделении больницы Св. Елизаветы в Санкт-Петербурге. Больной К., 55 лет. Диагноз «ХП алкогольной этиологии в стадии обострения. Непрерывно рецидивирующее течение с нарушением внешнесекреторной функции ПЖ, болевым и диспепсическим синдромами». Пациент отказался от употребления алкоголя, соблюдал необходимую щадящую диету, принимал препарат Пангрол® в дозе 25 000 МЕ липазы три раза в сутки во время основных приемов пищи и в дозе 10 000 МЕ липазы – при перекусах. В результате лечения болевой и диспепсический синдромы были благополучно купированы, стул нормализовался. Больного выписали под наблюдение районного гастроэнтеролога. Спустя два месяца у пациента была за-

регистрирована прибавка массы тела на 2 кг.

В заключение докладчик сравнил фармакоэкономические аспекты полиферментной терапии гастроэнтерологических заболеваний в Санкт-Петербурге: минимальная стоимость одной упаковки (20 капсул) Креона (25 000 МЕ) – 503 руб., аналогичной упаковки Панграла (25 000 МЕ) – 439 руб. (на 64 руб., или 13%, дешевле). Таким образом, двухмесячный курс терапии Пангралом окажется дешевле на 768 руб. Еще более ощутимыми будут расходы пациента, который нуждается в постоянной полиферментной терапии. Как известно, чем больше пациенты тратят средств на лечение, тем существеннее снижается качество их жизни.

Докладчик также напомнил, что наряду с использованием совре-

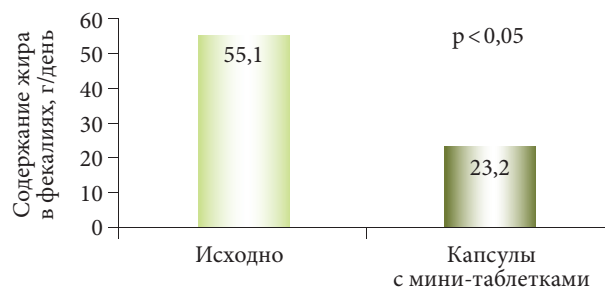


Рис. 3. Снижение стеатореи на фоне применения капсулированного препарата панкреатин с мини-таблетками

менных мини-таблетированных препаратов при относительной ферментной недостаточности ПЖ пациентам целесообразно назначать Мезим и Мезим форте (10 000 и 20 000 МЕ). Эти проверенные препараты эффективно купируют экзокринную недостаточность ПЖ.

Хронический панкреатит: панорама клинических наблюдений

Заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей Московского клинического научно-практического центра (МКНЦ) Департамента здравоохранения г. Москвы, д.м.н. Елена Анатольевна ДУБЦОВА в начале своего выступления перечислила этиологические факторы, влияющие на развитие ХП. Она отметила, что, по оценкам отечественных специалистов, частота выявления панкреатита у больных желчнокаменной болезнью варьирует от 25 до 90%¹³.

Пусковым механизмом развития билиарного панкреатита является билиарная гипертензия, провоцирующая билиарно-панкреатический рефлюкс. Она, как правило, обусловлена либо функциональной патологией (диссинергизм в работе сфинктерного аппарата дистальных отделов желчных путей

и главного панкреатического протока, гипертонус сфинктера Одди), либо органической, нарушающей пассаж желчи (мелкие конкременты, сгустки замазкообразной желчи, стриктуры в терминальном отделе общего желчного протока, высокое панкреатобилиарное соустье, стенозирующий папиллит и др.).

Механизм развития билиарного панкреатита следующий: заброс и задержка желчи в протоках ПЖ → взаимодействие с панкреатическими ферментами и бактериями → высвобождение связанных желчных кислот, активация панкреатических ферментов в протоковой системе ПЖ.

Длительные патологические изменения в ПЖ при заболевании желчных протоков приводят к воспалению, отеку межуточной ткани и впоследствии к дистрофическим расстройствам, вплоть до развития фиброза ПЖ, что



Д.м.н.
Е.А. Дубцова

снижает ее ферментообразующую функцию.

Клинические проявления алкогольного, билиарного (билиарнозависимого), аутоиммунного панкреатитов схожи, поэтому нередко возникают сложности при точной диагностике заболевания и проведении адекватной этиотропной терапии.

Е.А. Дубцова привела несколько клинических случаев из собственной практики.

¹³ Ильченко А.А. Постхолецистэктомический синдром: клинические аспекты проблемы // Consilium Medicum. 2006. № 2. С. 49–53.



При аутоиммунном панкреатите наряду с другими необходимыми препаратами широко используется ферментозаместительная терапия препаратами панкреатина в мини-таблетках: в комплексной терапии болевого синдрома и коррекции симптомов диспепсии применяют Пангрол® 10 000 МЕ (от трех до пяти раз в сутки), для коррекции экзокринной недостаточности поджелудочной железы – Пангрол® 25 000 МЕ три раза в сутки

Больная К. 76 лет поступила в МКНЦ с жалобами на боли в верхней половине живота с иррадиацией в спину и грудную клетку, усиливающиеся после еды, диспепсические явления (тошноту, отрыжку).

Из анамнеза: боли в эпигастральной области впервые появились в 2011 г. Манифестация заболевания проявилась механической желтухой. При обследовании в ГКБ № 70 установлен диагноз: желчнокаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, холедохолитиаз. Проведены ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости и экстракция конкремента холедоха, осложнившаяся панкреонекрозом. Через полгода наступило повторное ухудшение самочувствия. Пациентка была госпитализирована с диагнозом «ХП, обострение». В ноябре 2013 г. выполнена лапароскопическая холецистэктомия, после чего боли были купированы. Однако в апреле и мае 2014 г. больная вновь находилась на стационарном лечении по поводу обострения заболевания, протекавшего с явлениями холестаза. Был установлен диагноз «транзиторный холедохолитиаз».

Объективно: состояние удовлетворительное, при пальпации умеренные боли в верхней половине живота, неустойчивый стул. Клинический анализ крови без особенностей.

Фекальная эластаза – более 200 мкг/г.

УЗИ: признаки диффузного заболевания печени, билиарной гипертензии (возможно холедохолитиаз, но конкремент не визуализирован), признаки ХП.

Биохимический анализ крови: билирубин в пределах нормы, повышенные уровни щелочной фосфатазы (ЩФ) – 192 МЕ/л и гамма-глутамилтранспептидазы – 108 г/л.

Данные эндоскопической ультрасонографии (ЭУС): замаскообразная желчь в общем желчном протоке – признак механического характера холестаза.

Выяснилось, что приступы ХП провоцировала билиарная гипертензия, обусловленная ятрогенной органической патологией. Больная К. получала классическое лечение: ингибиторы протонной помпы (пантопразол 40 мг/сут), ферментные препараты (Пангрол® 40 000–50 000 МЕ/сут с каждым приемом пищи), препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 750 мг/сут, спазмолитики (гимекромон 600 мг/сут).

Пангрол® способствует перевариванию пищи и ее всасыванию в кишечнике. Тем самым обеспечивается функциональный покой ПЖ.

Е.А. Дубцова также подробно охарактеризовала клинические, радиологические, серологические и гистологические осо-

бенности АИП. Их правильная оценка имеет огромное практическое значение, поскольку нередко при первичном выявлении этого заболевания у пациентов предполагается наличие злокачественных опухолей. Точная дифференциальная диагностика позволяет избежать излишнего хирургического вмешательства. Обычно при АИП больным требуется специфическое терапевтическое лечение.

HISORt (Histology – гистология, Imaging – визуализация, Serology – серология, Otherorganinvolvement – вовлечение других органов, Responset ocorticosteroidtherapy – ответ на терапию стероидами) (2009 г.) выделяет важнейшие диагностические критерии АИП.

Гистологические критерии. Основным критерий – склерозирующий панкреатит с лимфо-плазматической инфильтрацией, обильная (более десяти клеток в поле зрения) инфильтрация ткани ПЖ позитивными клетками с двумя и более признаками: перидуктальная лимфо-плазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, муароформный фиброз.

Данные визуализации: изменения со стороны протоков – неравномерное сужение главного панкреатического протока, нерасширенный проток, множественные стриктуры и боковые ветви, исходящие из области стриктур; изменения со стороны ПЖ – диффузное увеличение, с нечеткими контурами и поздним контрастированием с капсулоподобным краем или без такового, без четких признаков рака. Диагноз вызывает сомнение при наличии только локального увеличения ПЖ.

Серологические критерии – повышение уровня IgG4 в сыворотке крови более двух норм (если менее двух норм, диагноз вызывает сомнение).

Кроме того, оцениваются вовлечение в патологический процесс других органов и реакция на терапию ГКС.



Сателлитный симпозиум компании «Берлин-Хеми/А. Менарини»

Следующий клинический случай: больная Г., 57 лет, наблюдается в течение пяти лет.

Из анамнеза: в январе 2009 г. пациентку беспокоили боли, тошнота, слабость, снижение веса на 10 кг. При обследовании выявлено увеличение ПЖ, утолщение стенок желчного пузыря до 6 мм, повышение уровней аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы – 9–10 норм.

В мае 2009 г. развилась механическая желтуха, выполнены холецисто-энтероанастомоз и энтеро-энтероанастомоз, после чего отмечалось снижение уровня билирубина и показателей цитолиза. В июле 2009 г. вновь появилась механическая желтуха, сопровождавшаяся кожным зудом, слабостью, лейкоцитозом, повышением скорости оседания эритроцитов, цитолиз составлял 4–5 норм, уровень ЩФ повысился до 20 норм, отмечалась гипергликемия, онкомаркеры – в пределах нормы.

По результатам магнитно-резонансной томографии поставлен диагноз: ХП, холангит, стриктура интрапанкреатической части холедоха.

Выполнена ЭУС с тонкой игольной пункцией: выявлены эритроциты, элементы воспаления, фрагменты фиброзной ткани. Клетки протоковой и железистой ткани – без особенностей.

Проведены эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ), эндоскопическая папиллосфинктеротомия, стентирование общего желчного протока.

Картина ЭУС: расширенный холедох, неравномерное сужение главного панкреатического протока, сопутствующее поражение желчных протоков (утолщение стенки общего желчного протока, сужение дистального отдела), увеличение размеров регионарных лимфатических узлов.

Компьютерная томография (КТ): диффузное колбасовидное увеличение всех отделов ПЖ с гиподенсным ободком по периферии

(ободок Хало), который характеризует именно АИП.

Лечение АИП несколько отличается от терапии панкреатитов другой этиологии. Как правило, больным назначают преднизолон с последующим снижением дозы и поддерживающую дозу до 36 месяцев. В отсутствие эффекта рекомендован переход на цитостатики. Кроме того, назначают препараты УДХК, билиарный дренаж, контроль глюкозы и, конечно же, ферментозаместительную терапию. Необходимо также осуществлять контроль эффективности лечения, вовремя диагностировать рецидивы (УЗИ, КТ, IgG4, ЭРХПГ, магнитно-резонансная холангиопанкреатография).

В сентябре 2009 г. больной Г. при госпитализации в Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии был поставлен диагноз АИП: КТ – гиподенсная зона (ободок Хало), механическая желтуха, синдром цитолиза, увеличение уровня IgG4 (превышение нормы в два раза – диагностически значимый показатель). Кроме того, диагностирован сахарный диабет. Больной назначили преднизолон с последующим снижением дозы. Пациентка отказалась от его приема из-за сахарного диабета. Тем не менее до ноября сохранялась положительная динамика. К февралю 2010 г. симптомы возобновились.

С целью проведения противовоспалительной терапии больной назначили инфликсимаб и УДХК. Был получен положительный ответ. Но из-за наличия хронической обструктивной болезни легких терапию инфликсимабом отменили. В мае 2011 г. пациентке назначили азатиоприн в дозе 3 мг/кг в течение шести месяцев. Впоследствии была получена положительная динамика клинических, лабораторных, ультрасонографических показателей. Поддерживающая доза азатиоприна составила

100 мг/сут, поскольку была достигнута частичная ремиссия. Далее больная принимала УДХК и препарат Пангрол® (10 000 МЕ панкреатина с каждым приемом пищи) по 30 000–50 000 МЕ/сут. Наряду с другими необходимыми препаратами при АИП широко используется ферментозаместительная терапия препаратами панкреатина в мини-таблетках: в комплексной терапии болевого синдрома и коррекции симптомов диспепсии применяют Пангрол® 10 000 МЕ (от трех до пяти раз в сутки), для коррекции экзокринной недостаточности ПЖ – Пангрол® 25 000 МЕ три раза в сутки.

Еще один клинический случай. У больного Н., 43 года, в 2012 г. впервые появились боли в эпигастрии после употребления алкоголя. С 2013 г. пациент неоднократно лечился в стационарах Москвы по поводу рецидивирующего течения ХП. С февраля 2014 г. частота болевых приступов усилилась, боли стали носить интенсивный характер. В апреле после погрешности в диете пациент отметил появление выраженного болевого синдрома, многократную рвоту, сопровождавшуюся кровотечением. Больного госпитализировали в ГКБ № 4. Данные эзофагогастродуоденоскопии: синдром Маллори –

Рекомендуемые дозы ферментных препаратов при тяжелой степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы для постоянного приема: в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) – от 25 000 до 40 000 ЕД по липазе, во второй завтрак, полдник и поздний ужин – от 10 000 до 25 000 ЕД



Юбилейная двадцатая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя

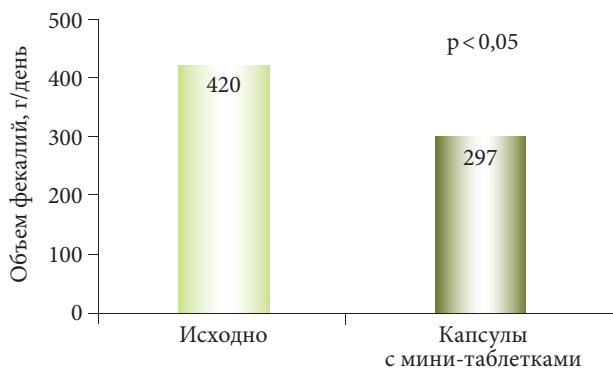


Рис. 4. Достоверное снижение объема фекалий у пациентов с тяжелой формой внешнесекреторной недостаточности ПЖ на фоне применения препарата Пангрол®

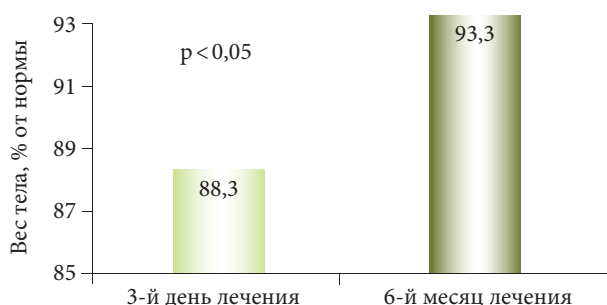


Рис. 5. Нормализация массы тела пациентов после панкреатодуоденальной резекции при сочетании терапии капсулированным препаратом панкреатин с мини-таблетками и диеты с низким содержанием жира

Вейсса, состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение, признаки сдавления извне передней стенки бульбодуоденального перехода и верхней ветви двенадцатиперстной кишки.

В июне 2014 г. пациент был госпитализирован в МКНЦ. Состояние при поступлении удовлетворительное. При пальпации болезненность в эпигастральной области и левом подреберье, стул оформленный, двукратное повышение амилазы мочи и умеренный лейкоцитоз. Биохимический анализ крови в пределах нормы.

УЗИ: циркулярное утолщение стенок луковицы двенадцатиперстной кишки с единичными гипоэхогенными участками, просвет двенадцатиперстной кишки

несколько сужен, выходящая за контуры единичная кистозная полость с однородным содержанием.

ЭУС: наличие кальцинатов в головке ПЖ, расширенный до 1 см вирсунгов проток, конкремент в протоке и киста в стенке двенадцатиперстной кишки.

Данные мультисрезовой спиральной компьютерной томографии: калькулезный панкреатит, вирсунголитиаз, панкреатическая гипертензия с блоком на уровне головки ПЖ, постнекротические кисты, дуоденальная дистрофия (эктопия ткани ПЖ в стенку двенадцатиперстной кишки или желудка), асцит.

Пациенту выполнена гастропанкреатодуоденальная резекция. Послеоперационный период протекал гладко, больного выписали в удовлетворительном состоянии. Боли не беспокоили, однако имелся дефицит массы тела, который возник в результате перенесенного оперативного вмешательства и сформировавшегося впоследствии синдрома внешнесекреторной недостаточности. Эластаза кала – менее 15 мкг/г, глюкоза в крови – в пределах нормы.

Больному была показана ферментозаместительная терапия. При нормальной экзокринной функции (Е1 – 200–500 мкг/г) доза ферментных препаратов не превышает 50 000 ЕД/сут, при средней степени (Е1 – 200–100 мкг/г) доза составляет 100 000 ЕД/сут.

В данном случае имело место тяжелое нарушение внешнесекреторной функции ПЖ, и доза ферментозаместительной терапии составила около 150 000 ЕД/сут. Критерием адекватно подобранной дозы служит уменьшение частоты и объема стула, метеоризма, увеличение массы тела.

Доказано, что на пятый день применения препарата Пангрол® (мини-таблетки) у больных с тяжелой формой внешнесекреторной недостаточности ПЖ достоверно снижается объем фекалий

(рис. 4)¹². На рисунке 5⁶ показана динамика восстановления массы тела тяжелейших пациентов после панкреатодуоденальной резекции при сочетании терапии препаратом Пангрол® и диеты с низким содержанием жира. Через шесть месяцев терапии масса тела больных возвращалась к исходному уровню.

Завершая выступление, Е.А. Дубцова назвала рекомендуемые дозы ферментных препаратов при тяжелой степени внешнесекреторной недостаточности ПЖ для постоянного приема: в основные приемы пищи (завтрак, обед, ужин) – от 25 000 до 40 000 ЕД по липазе, во второй завтрак, полдник и поздний ужин – от 10 000 до 25 000 ЕД.

Заключение

Благодаря инновационной технологии Eurand Minitabs® Technology производители смогли перейти от выпуска обычных таблеток к мини-таблеткам. На российском фармацевтическом рынке появился препарат Пангрол®, капсулы которого содержат мини-таблетки. Они имеют одинаковый размер 2 × 2 мм, функциональную мембрану и кишечнорастворимую оболочку. Это обеспечивает одновременный пассаж мини-таблеток с химусом из желудка в двенадцатиперстную кишку и способствует оптимальному высвобождению ферментов. ☉

Данный материал публикуется для информационной поддержки врачей. Информация, относящаяся к какому-либо лекарственному препарату(ам), может не соответствовать утвержденной инструкции по применению. Перед использованием любого из упомянутых препаратов ознакомьтесь с полной утвержденной инструкцией по применению.