



ГБОУ ВПО «МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова»  
Минздравообразования  
России, кафедра  
пропедевтики  
внутренних болезней  
и гастроэнтерологии

# Актуальные аспекты патогенетической фармакотерапии хронического билиарнозависимого панкреатита\*

Д.м.н., проф. И.В. МАЕВ, к.м.н. Д.Т. ДИЧЕВА, Д.Н. АНДРЕЕВ

*В статье рассматриваются схемы терапии хронического панкреатита (ХП), в том числе билиарнозависимого ХП. Назначаются ингибиторы протонной помпы (ИПП), ферментные препараты и селективные спазмолитики. Важным компонентом патогенетической терапии обострения хронического билиарнозависимого панкреатита является селективный спазмолитик Дюспаталин® (мебеверин). Препарат позволяет быстро купировать болевой абдоминальный и диспепсический синдромы. Показан Дюспаталин и в период ремиссии, что особенно важно, так как лечение хронического билиарнозависимого панкреатита должно проводиться и в период обострения, и в период ремиссии. В рамках патогенетической терапии ХП также необходимо назначение ферментных препаратов, например Креона.*

**Т**ермином «хронический панкреатит» обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением

их соединительной (фиброзной) тканью; изменениями в протоковой системе ПЖ с образованием кист и конкрементов с различной степенью нарушения экзокринной и эндокринной функций [1].

На сегодняшний день внимание гастроэнтерологов привлечено к проблеме ранней диагностики и своевременного лечения хронического панкреатита (ХП), в силу того

что за последние 30 лет отмечена общемировая тенденция к возрастанию заболеваемости ХП более чем в два раза. В России наблюдается интенсивный рост заболеваемости ХП как среди взрослых, так и среди детей. Распространенность заболеваний ПЖ среди взрослых увеличилась в 3 раза, в то время как у подростков заболеваемость выросла более чем в 4 раза [2, 3]. Значимость проблемы ранней диагностики и адекватного лечения ХП обусловлена инвалидизацией больных в трудоспособном возрасте. Данное заболевание увеличивает риск развития рака ПЖ [3]. Помимо нарушения экскреторной функции ПЖ, приводящего к выраженному дисбалансу процессов пищеварения, у больных часто отмечаются нарушения инкреторной функции, способствующие развитию панкреатогенного сахарного диабета (СД).

## **Классификация хронического панкреатита**

Классификация ХП, предложенная Российской гастроэнтерологической ассоциацией (РГА), под-

\* Статья подготовлена при поддержке компании «Эбботт».



разделяет данную патологию следующим образом [1]:

1) по морфологическим признакам:

- интерстициально-отечный;
- паренхиматозный;
- фиброзно-склеротический (индуративный);
- гиперпластический (псевдотуморозный);
- кистозный;

2) по клиническим проявлениям:

- болевой вариант;
- гипосекреторный вариант;
- астено-невротический (ипохондрический);
- латентный;
- сочетанный;

3) по характеру клинического течения:

- редко рецидивирующий;
- часто рецидивирующий;
- персистирующий;

4) по этиологии:

- билиарнозависимый;
- алкогольный;
- дисметаболический;
- инфекционный;
- лекарственный;
- идиопатический.

Осложнения:

- нарушение оттока желчи;
- портальная гипертензия (подпеченочная форма);
- воспалительные изменения;
- эндокринные нарушения (панкреатогенный СД, гипогликемические состояния).

Выделение билиарнозависимого панкреатита обусловлено анатомо-функциональным единством гепатопанкреатодуоденальной области. Двенадцатиперстная кишка является своего рода регулирующим органом, соподчиненно которому функционирует панкреатобилиарное звено пищеварительной системы [4].

Последовательное поступление в двенадцатиперстную кишку химуса, а затем желчи и панкреатического секрета является необходимым условием адекватного пищеварения. Конъюгаты желчных кислот эмульгируют жиры, что является необходимым звеном для последующего воздействия на них панкреатической липазы. Недостаточная эмульгация жиров может приводить к вторичной, так

называемой билиогенной панкреатической недостаточности, что создает условия функционального напряжения и повышенной стимуляции секреторной активности ПЖ, являясь одной из причин развития билиарнозависимого панкреатита. Помимо этого, желчные кислоты участвуют в активации холецистокинин-панкреозимина, а также непосредственно активируют панкреатические ферменты. Желчь играет ключевую роль, ускоряя всасывание в тонкой кишке жирных кислот и моноглицеридов. Среди функций желчного пузыря есть функция регулирования давления в двенадцатиперстной кишке, так как при сокращении желчный пузырь играет роль своеобразного насоса, оказывающего влияние на внутрипросветное дуоденальное давление. При снижении сократительной активности желчного пузыря насосная функция может резко снижаться или утрачиваться, что приводит к дискоординации гастродуоденальной моторики, появлению дуоденостаза. В то же время при первичном нарушении моторной функции двенадцатиперстной кишки, например на фоне бульбита или язвенной болезни, неизбежно страдает связанная с ней моторика желчного пузыря и сфинктера Одди. Эти моторно-тонические расстройства могут являться причиной развития воспалительных и застойных явлений в билиарном тракте. По данным Ю.Х. Мараховского, застой желчи в желчном пузыре по принципу обратной связи угнетает холерез, при этом уменьшается синтез солибилизантов холестерина – лецитина, желчных кислот и их конъюгатов, – приводя к возрастанию литогенности желчи. С другой стороны, гипомоторный желчный пузырь не способен удалять частицы, подвергшиеся агломерации. Автором была показана положительная корреляция между выраженностью гипокINETической дисфункции и индексом литогенности желчи [5, 6].

#### Патогенетические аспекты

Среди причинных факторов ХП патология желчевыводящих пу-



Рис. 1. Eugene Opie (1873–1971), автор гипотезы «общего протока»

тей выявляется в 35–56% случаев. В европейских странах желчнокаменная болезнь является причиной развития приступов острого панкреатита в 30–50% случаев [2]. Разбирая патогенетические аспекты формирования этой формы ХП, нельзя не вспомнить гипотезу «общего протока», предложенную Е. Опи в начале XX века (рис. 1). Обнаружив конкремент в фатеро-вом сосочке пациента, умершего от острого панкреатита, Е. Опи предположил, что анатомическая близость мест впадения панкреатического и желчного протоков в двенадцатиперстную кишку может приводить к рефлюксу желчи в проток ПЖ и, как следствие, – к повреждению панкреатической паренхимы детергентами, находящимися в желчи [2, 7]. Развивающаяся гипертензия вирсунгова протока может приводить к разрыву мелких протоков ПЖ. Наши



Лечение обострения билиарнозависимого хронического панкреатита включает назначение ингибиторов протонной помпы, ферментных препаратов и селективных спазмолитиков. Важную роль в купировании болевого абдоминального синдрома играет коррекция нарушений моторики желчного пузыря, что способствует нормализации пассажа секрета поджелудочной железы.



Рис. 2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости в В-режиме. На снимке визуализируются конкременты в полости желчного пузыря



Рис. 3. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости в В-режиме. На снимке визуализируются выраженные диффузные изменения и повышение эхогенности паренхимы поджелудочной железы

современники, по сути, дополняли высказанную ранее теорию. В последние годы было выявлено, что для развития ХП необходимы патологические изменения самой желчи. Проникновение в панкреатический проток литогенной желчи является механизмом, поддерживающим процесс воспаления паренхимы ПЖ [2, 3, 4].

Особенностью дисфункции желчного пузыря по гипокинетическому типу является частое отсутствие жалоб у пациента, в силу чего эта патология попадает в поле зрения врача лишь при формировании билиарнозависимого панкреатита.

Примером может служить случай пациентки П. 34 лет, поступившей в гастроэнтерологическое отделение с жалобами на боль, усиливающуюся после еды, локализованную по типу левого полупояса. При лабораторном обследовании были выявлены гиперамилазурия и гиперамилаземия. При ультразвуковом исследовании визуализировались диффузные изменения неувеличенной ПЖ, а также конкременты в желчном пузыре (рис. 2, 3). Болевой эпизод возник после употребления в пищу жирного шашлыка из свинины. При прицельном опросе наличие в анамнезе симптомов, характерных для патологии билиарной системы, пациентка отрицала. Таким образом, длительно существовавшая дисфункция желчного пузыря по гипокинетическому типу обусловила формирование желчнокаменной болезни, осложнившейся, в свою очередь, хроническим билиарнозависимым панкреатитом.

Возвращаясь к вопросу о клиническом течении хронического билиарнозависимого панкреатита, стоит отметить, что начальный период рассматриваемого заболевания, как правило, не превышает 10 лет от дебюта патологии ПЖ, характеризуется чередованием периодов обострения и ремиссии и в основном проявляется болевым абдоминальным синдромом. Диспепсические жалобы выражены не всегда ярко и купируются в первую очередь при лечении обострения [1, 3].

Второй период характеризуется нарастанием внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Диспепсические проявления на этом этапе обусловлены нарастающей дуоденальной гипертензией, носящей вторичный функциональный характер. Механизм ее формирования имеет несколько этапов. Нарушение моторной активности двенадцатиперстной кишки приводит к нарастанию внутриполостного давления. Сфинктерный аппарат начинает испытывать увеличивающуюся нагрузку, особенно в постпрандиальном периоде. Для поступления в полость двенадцатиперстной кишки желчь и панкреатический сок должны преодолеть высокий градиент давления в сфинктерной системе. Возникает асинхронизм между поступлением в двенадцатиперстную кишку пищевого химуса и пищеварительных ферментов, что является причиной формирующегося синдрома мальдигестии – разбалансировки процессов полостного гидролиза и всасывания [1, 2, 4].

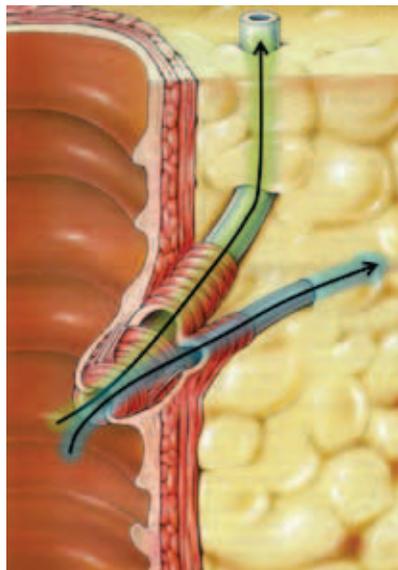
Повышенная сократительная активность сфинктерных структур сменяется их недостаточностью, в силу чего нарастает рефлюкс дуоденального содержимого в вирсунгов и общий желчный проток, замыкая порочный круг и являясь причиной обострения ХП и хронического холецистита (рис. 4). Назначение прокинетики в случае недостаточности сфинктера Одди может приводить к усилению пропульсивной активности двенадцатиперстной кишки и, как следствие, нарастанию внутрипросветного давления и усилению энтеробилиарного и энтеропанкреатического рефлюксов.

Билиарная и панкреатическая недостаточность способствуют формированию синдрома избыточного бактериального роста в результате микробного обсеменения тонкой кишки, в еще большей степени повышая внутрипросветное давление. На этом фоне усиливаются синдромы мальдигестии и мальабсорции.

Нарастание внешнесекреторной недостаточности ПЖ приводит



к дискоординации моторики двенадцатиперстной кишки. При поступлении пищевого химуса осуществляется стимуляция сократительной активности желчного пузыря и ПЖ посредством выработки секретина, холецистокинина и панкреозимина. Дополнительную роль играет бомбезин, усиливающий сократительную функцию желчного пузыря. При выделении достаточного количества ферментов, гидрокарбонатов, содержащихся в панкреатическом секрете, происходит адекватный гидролиз нутриентов, приводящий к ослаблению стимуляции секреции ПЖ. На фоне длительного течения ХП уменьшается количество функционально активных ацинарных клеток ПЖ, и в результате в двенадцатиперстную кишку поступает недостаточное количество ферментов. При наличии негидролизованых нутриентов ПЖ продолжает испытывать стимулирующее воздействие, осуществляемое посредством интестинальных гормонов. Сократительная активность двенадцатиперстной кишки снижается в ожидании выделения дополнительной порции панкреатического секрета. Это является причиной формирования дуоденостаза и хронической дуоденальной гипертензии у пациентов с экскреторной недостаточностью ПЖ. На этом фоне усиливаются диспепсические проявления заболевания, рассмотренные выше: тяжесть, распирание, дискомфорт, а иногда и боль в верхней половине живота. В попытке снизить давление в двенадцатиперстной кишке на фоне дуоденостаза рефлекторно возбуждается рвотный центр. Тошнота и рвота приводят к дисмоторике двенадцатиперстной кишки, в случае состоятельности сфинктера Одди отмечается его выраженный спазм. На фоне растяжения стенок вирсунгова протока и общего желчного протока формируется дополнительное рефлекторное возбуждение рвотного центра. В случае функциональной несостоятельности сфинктера Одди рвота на фоне



*Рис. 4. Рефлюкс дуоденального содержимого в вирсунгов и общий желчный проток на фоне повышения внутриполостного давления в двенадцатиперстной кишке*

дуоденостаза стимулирует рефлюкс дуоденального содержимого в билиарную и панкреатическую протоковую систему, что поддерживает воспалительный процесс в этих органах [4, 7, 8, 9].

#### **Схемы терапии билиарнозависимого хронического панкреатита**

Лечение обострения билиарнозависимого ХП не отличается от терапии других форм этого заболевания и включает назначение ингибиторов протонной помпы (ИПП), ферментных препаратов и селективных спазмолитиков [1, 2, 3, 10, 11].

Назначение ИПП приводит к ингибированию синтеза соляной кислоты в желудке и, как следствие, к уменьшению продукции секретина и холецистокинина. На этом фоне снижается панкреатическая секреция [2, 11].

Важную роль в купировании болевого абдоминального синдрома играет коррекция нарушений моторики желчного пузыря, что способствует нормализации пассажа секрета ПЖ. При выполнении эзофагогастродуоденоскопии целесообразен осмотр большого дуоденального сосочка, так как

в случае выявления папиллита необходимо проведение антибактериальной терапии препаратами, выделяемыми в достаточной концентрации с желчью.

Как правило, диагностируется функциональный спазм сфинктера Одди, дуоденальная гипертензия. В этом случае ключевую роль в лечении играют селективные спазмолитики, например мебеверин (Дюспаталин®). Дюспаталин® обладает нормализующим влиянием на мускулатуру кишечника, устраняя дуоденостаз, гиперперистальтику, спазмофилию, но не вызывая при этом нежелательной гипотонии. Этот эффект Дюспаталин® развивает благодаря снижению проницаемости мембран гладкомышечных клеток для внешних ионов  $\text{Na}^+$ , что приводит к антиспастическому эффекту, и благодаря предотвращению развития гипотонии за счет уменьшения оттока ионов  $\text{K}^+$  из клетки. Эффект при применении Дюспаталина возникает через 20–30 минут и продолжается в течение 12 часов, что делает возможным двукратный прием препарата в течение суток. Пролонгированное действие препарата обеспечивается за счет наличия в капсулах Дюспаталина мебеверина гидрохлорида в виде гранул. Препарат не подвергается воздействию со-

При диагностировании функционального спазма сфинктера Одди и дуоденальной гипертензии ключевую роль в лечении играют селективные спазмолитики, например мебеверин (Дюспаталин®). Дюспаталин® обладает нормализующим влиянием на мускулатуру кишечника, устраняя дуоденостаз, гиперперистальтику, спазмофилию, но не вызывая при этом нежелательной гипотонии.



Важной целью заместительной терапии панкреатическими ферментами является обеспечение достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке. Целесообразно назначение галеновых форм полиферментных препаратов, снабженных кислотоустойчивой оболочкой. В качестве эталонного можно рассматривать широко используемый препарат Креон®. Галенова форма Креона воспроизводит физиологические процессы пищеварения, при которых панкреатический сок выделяется порциями в ответ на поступление пищи из желудка.

ляной кислоты желудка, так как гранулы покрыты кислотоустойчивой оболочкой. В силу того что Дюспаталин® активно метаболизируется при прохождении через печень, а его метаболиты быстро выводятся с мочой, полная экскреция происходит в течение 24 часов после однократного приема. Назначение Дюспаталина – важное звено в патогенетической терапии обострения хронического билиарнозависимого панкреатита. Однако, в соответствии с нашим клиническим опытом, целесообразно периодическое назначение Дюспаталина и в стадии ремиссии, это играет ключевую роль именно при билиарнозависимой форме хронического панкреатита. Своевременная нормализация сократительной активности желчного пузыря, профилактика формирования и нарастания билиарной гипертензии приводят к своевременному оттоку панкреатического секрета, а значит, профилактике возможных обострений.

Важнейшим звеном патогенетической терапии ХП является назначение ферментных препаратов. Общеизвестными показателями к заместительной ферментной терапии считаются: стеаторея при потере более 15 г жира в сутки с калом; прогрессирующая трофологическая недостаточность; стойкий диарейный синдром и диспепсические жалобы [1]. Средствами выбора, приводящими к нормализации пищеварительных процессов при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, являются препараты панкреатина. Выше были рассмотрены механизмы усугубления дуоденостаза на фоне внешнесекреторной недостаточности ПЖ, а также порочные круги, приводящие к прогрессированию хронического билиарнозависимого панкреатита на фоне дуоденальной гипертензии. Таким образом, адекватная ферментная терапия приводит не только к нормализации пищеварительных процессов, но и к профилактике прогрессирования и рецидивов хронического билиарнозависимого панкреатита [10, 11].

Важной целью заместительной терапии панкреатическими ферментами является обеспечение достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке. В силу того что соляная кислота способствует разрушению 90% панкреатических ферментов, целесообразно назначение галеновых форм полиферментных препаратов, снабженных кислотоустойчивой оболочкой. В качестве эталонного можно рассматривать широко используемый препарат Креон®. Препарат содержит минимикросферы, диаметр которых в среднем составляет 1,6 мм, что позволяет Креону, смешиваясь с химусом, активно участвовать в процессах пищеварения. По сути, галеническая форма Креона воспроизводит физиологические процессы пищеварения, при которых панкреатический сок выделяется порциями в ответ на поступление пищи из желудка. Препарат покрыт кишечнорастворимой оболочкой и заключен в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы

быстро растворяются, минимикросферы смешиваются с пищей и порционно поступают в двенадцатиперстную кишку.

Резюмируя вышеизложенное, стоит отметить, что лечение хронического билиарнозависимого панкреатита должно проводиться как в период обострения, так и в период ремиссии. Важным звеном патогенетической терапии является назначение селективных спазмолитиков и ферментных препаратов. Назначение Дюспаталина в стадии обострения заболевания позволяет быстро купировать болевой абдоминальный и диспепсический синдромы. В период ремиссии должна ставиться задача нормализации сократительной активности желчного пузыря, сфинктера Одди, разрешения начальных проявлений дуоденальной гипертензии, патогенетическая роль которой в формировании обострения хронического билиарнозависимого панкреатита была показана выше.

Коррекция внешнесекреторной недостаточности ПЖ при назначении Креона способствует нормализации моторики двенадцатиперстной кишки. Механизмы формирования дуоденостаза на фоне внешнесекреторной недостаточности ПЖ были рассмотрены выше. При обеспечении достаточного количества ферментов корректируются характерные для данной патологии синдромы мальдигестии и мальабсорбции, приводящие к значительному улучшению трофологического статуса пациентов.

Таким образом, фармакотерапия хронического билиарнозависимого панкреатита по-прежнему представляет собой сложную многогранную проблему. Тщательное изучение анамнеза, использование всего арсенала диагностических средств, умелое их сочетание – залог успеха в постановке диагноза. Знание патогенетических механизмов формирования данной патологии позволяет не только лечить обострения, но и способствовать профилактике рецидивов хронического билиарнозависимого панкреатита. ●