

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России

Успенский Ю.П.
Фоминых Ю.А.
Иванов С.В.

ПОЛИФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Санкт-Петербург
2017

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России

ПОЛИФЕРМЕНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

Санкт-Петербург
2017

В данном учебном пособии рассмотрены вопросы патогенеза, клинических проявлений и диагностики заболеваний поджелудочной железы, а также современные принципы полиферментной медикаментозной терапии хронического панкреатита.

Учебное пособие предназначено для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов.

Учебное пособие разработано в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации сотрудниками кафедры внутренних болезней стоматологического факультета д.м.н. профессором Ю.П. Успенским, к.м.н., доцентом Ю.А. Фоминых, к.м.н. доцентом С.В. Ивановым.

Учебное пособие рассмотрено и одобрено на заседании № 20 кафедры внутренних болезней стоматологического факультета ПСПбГМУ им. И.П. Павлова «27» января 2017 г.

Утверждено на заседании №3 Цикловой методической комиссии ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова «25» апреля 2017 г.

Рецензенты:

Гордиенко А.В., доктор медицинских наук, профессор, начальник кафедры госпитальной терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации.

Гольцов В.Р., доктор медицинских наук, профессор, руководитель городского панкреатологического центра, ведущий научный сотрудник отдела неотложной хирургии СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе.

СОДЕРЖАНИЕ

Стр.

1. Введение	6
2. Определение, патогенез, факторы хронизации воспалительного процесса в поджелудочной железе	7
3. Эндокринная функция поджелудочной железы	9
4. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы	9
5. Клинические проявления поражения поджелудочной железы	12
6. Диагностика патологии поджелудочной железы	14
6.1. Лабораторные методы	14
6.2. Инструментальные методы	16
6.3. Чувствительность и специфичность методов диагностики	17
7. Принципы терапии пациентов с заболеваниями поджелудочной железы	18
7.1. Общие принципы консервативной терапии	18
7.2. Полиферментная терапия	19
8. Заключение	29
9. Литература	31
10. Вопросы для тестового контроля	33

1. ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях распространенность острого панкреатита в России составляет 36-40 случаев на 100 000 населения, при этом в 15-25% случаев заболевание носит тяжелый деструктивный характер и сопровождается различными осложнениями, которые являются основной причиной летального исхода. При этом при наиболее тяжелой форме заболевания – панкреонекрозе – летальность остается крайне высокой и, по данным различных авторов, составляет от 15 до 90%.

Согласно литературным данным, распространенность хронического панкреатита хронического панкреатита среди заболеваний органов пищеварения составляет до 20%, но при этом прослеживается общемировая тенденция к увеличению заболеваемости (в 2 раза за последние 30 лет). Распространенность хронического панкреатита в России среди взрослых за последние 10 лет увеличилась в 3 раза, а среди подростков – в 4 раза.

Известно, что основным этиологическим фактором развития панкреатита является употребление алкоголя. Так, у лиц, употребляющих более 100 г этанола в сутки, риск развития хронического панкреатита повышен в 11 раз по сравнению с лицами, не употребляющими алкоголь. Вместе с тем, определить пороговую дозу, превышение которой чревато развитием ХП, не удается, что подтверждает различную индивидуальную чувствительность к алкоголю и возможную роль других факторов в развитии алкогольного ХП (Lin Y. et al., 2001). Следует учесть, что, в отличие от алкогольной болезни печени, хронический и даже острый панкреатит могут развиваться при употреблении так называемых «социально-приемлемых» доз алкоголя. По данным эпидемиологических исследований, в 75-90% случаев хронического панкреатита алкоголь является ведущим этиологическим фактором (M.W. Buchler et al., 2004).

По данным последних наблюдений, хронический панкреатит существенно «помолодел»: средний возраст пациента в среднем снизился на 11 лет – с 50 до 39 лет. Вызывают тревогу последние эпидемиологические данные, согласно которым среди учащихся 5-7 классов школы 52% школьников уже пробовали алкоголь, а среди школьников 8-9 классов с алкоголем были знакомы уже 91%, а среди учеников 10-11 классов – 100% (Новикова В.П., 2014).

Широкая распространенность панкреатита определяется следующими факторами:

1. Центральной ролью поджелудочной железы в организации полостного пищеварения. Гидролазы поджелудочной железы расщепляют 80% полисахаридов, 85% протеинов, практически все липиды.
2. Интенсивностью метаболических процессов в поджелудочной железе, поддерживающихся непосредственным влиянием ряда ключевых гормонов (инсулин, глюкагон, соматостатин и др.).
3. Низкой пролиферативной активностью поджелудочной железы (Герловин Е.Ш., 1978).

4. Сложностью эффективной регуляции работы органа в связи с объединением экзокринной и эндокринной функций.

5. Высокой чувствительностью поджелудочной железы к действию алкоголя. Важно отметить, что опасная доза этанола для поджелудочной железы в 2 раза меньше, чем для печени (таблица 1) (Bujanda L., 2000).

Таблица 1

Дозы алкоголя, связанные с риском повреждения печени

Безопасные дозы алкоголя	210 мл этанола (530 мл водки) в неделю
Опасные дозы алкоголя	80-160 мл этанола (200-400 мл водки) в сутки
Очень опасные дозы алкоголя	>160 мл этанола (>400 мл водки) в сутки

2. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, ПАТОГЕНЕЗ, ФАКТОРЫ ХРОНИЗАЦИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

Хронический панкреатит – хроническое метаболически детерминированное заболевание с акцентом на локальные вазоспастические реакции, ведущие к очаговой гипоксии и последующему аутолитическому разрушению органа. Несответствие возможностей сосудистого русла органа обеспечить необходимую интенсивность синтетических процессов оказывается особенно выраженной при неадекватных нагрузках на орган обильным приемом пищи и алкоголя. Сравнительно затрудненную адаптацию поджелудочной железы к внезапным переменам питания в количественном и качественном отношении (обильная и жирная пища, алкоголь) в своих фундаментальных трудах экспериментально доказал еще Иван Петрович Павлов.

Повреждение органа запускает общие и местные компенсаторные противоспалительные механизмы: синтез ингибитора трипсина (тучные клетки), орозомукоида, С-реактивного пептида, также происходит перераспределение кровотока, снижение двигательной активности желудка и кишечника. Недостаточность компенсаторных реакций, направленных в первую очередь на ликвидацию гипоксии, приводит к панкреонекрозу, но при адекватности компенсаторных реакций очаг альтерации локализуется и замещается соединительной тканью.

В качестве причин хронизации альтернативных процессов в поджелудочной железе рассматриваются следующие факторы:

А – патология сосудов, гипоксия:

1. Гипертензия сосудов поджелудочной железы в результате нарушения вегетативной регуляции висцерального кровотока. Для заболевания характерны вегетативные кризы, сопровождаемые спазмами артерий железы. На фоне подобного криза формируются инвагинаты артерий мышечного и мышечно-эластического типа, вызывающие локальную острую ишемию. Зоны некроза и гипоксии ткани в ходе патологического процесса замещаются соединительной тканью, и повторные вегетативные кризы формируют фиброз органа.

2. Ишемическая болезнь сосудов брюшной полости (артериосклероз, атеросклероз чревного ствола и мезентериальных артерий), в результате которой развивается гипотрофия и фиброз поджелудочной железы с явлениями секреторной недостаточности. В случае тромбоза артерии наступает фульминантное разрушение органа.

Б – мембранная метаболическая патология, связана с повреждением клеточных мембран и последующим разрушением клетки:

1. Экологические факторы (консерванты, тяжелые металлы, пестициды, вещества бытовой химии, электромагнитные излучения), которые оказывают влияние на формирование клеточных мембран, в связи с чем повышается вероятность повреждения органа.

2. Токсикомания (алкоголизм, детергенты, химикаты, лекарственные препараты).

3. Наследственная мембранная патология.

В – патология протоковой системы поджелудочной железы (происходит постепенная склеротическая инволюция органа, как правило, не затрагивающая его островковый аппарат):

1. Экзогенные причины, ухудшающие отток панкреатического сока (дискинезия двенадцатиперстной кишки (ДПК), желчнокаменная болезнь, опухоли железы и фатерова соска, фиброз органа).

2. Собственно патология протоков (муковисцидоз, камнеобразование в протоках, воспалительные поражения протоков восходящей инфекцией и др.).

Г – недостаточность ингибиторов протеаз (характерно рецидивирующее течение заболевания с формированием функциональной недостаточности органа)

1. Системная (общее истощение, патология печени).

2. Внутриорганная (нарушение синтеза и накопления ингибиторов протеаз органом, но данная проблема является малоизученной).

3. Наследственная.

Следует заметить, что аутоиммунный механизм хронизации повреждения поджелудочной железы, несмотря на имеющиеся в литературе данные экспериментальных исследований прошлых лет (Канаян А.С., Пермяков Н.К., Титова Г.П., с соавт., 1984), не получил убедительного клинического подтверждения, при этом использование глюкокортикоидов, напротив, могло способствовать обострению заболевания.

3. ЭКЗОКРИННАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Протеолитическая активность пищеварительного сока поджелудочной железы находится на сравнительно высоком уровне уже с первых месяцев жизни, достигая максимума к 4-6 годам. Липолитическая активность увеличивается в течение первого года ребенка. Активность поджелудочной амилазы к концу первого года жизни возрастает в 4 раза, достигая максимальных значений к 9-ти годам.

Как известно, амилаза секретируется не только поджелудочной железой, но и слюнными железами, при этом обе ее формы имеют приблизительно одинаковую активность и участвуют в расщеплении крахмала и гликогена. Амилаза слюнных желез может переварить крахмал еще до его поступления в тонкую кишку и контакта с панкреатической амилазой. Амилаза гидролизует 1,4-гликозидные связи крахмала и гликогена, но не в состоянии расщеплять 1,6-связи, которые гидролизуются ферментами интестинальной щеточной каемки.

Панкреатическая липаза катализирует расщепление триглицеридов пищи до двух жирных кислот и моноглицерида. Свое действие она осуществляет вместе с желчными кислотами и колипазой поджелудочной железы.

При поступлении пищи в желудочно-кишечный тракт поджелудочная железа секретирует в тонкую кишку панкреатические ферменты и бикарбонаты, нейтрализующие соляную кислоту и поддерживающие щелочную среду в двенадцатиперстной кишке, необходимую для нормального функционирования энзимов.

В физиологических условиях поджелудочная железа образует в сутки от 50 до 1500 мл секрета. Панкреатический сок представляет собой бесцветную жидкость щелочной реакции (рН 7,8–8,4), содержит органические вещества (белки) и неорганические компоненты (бикарбонаты, электролиты, микроэлементы), а также слизь выводящих протоков.

Ферментная часть секрета образуется в ацинарных клетках, а жидкая (водно-электролитная) – муцин и бикарбонаты – в эпителии протоков. Таким образом, расщепление пищевых веществ происходит с помощью панкреатических ферментов – липазы, амилазы и протеаз – играющих ключевую роль во внешнесекреторной функции поджелудочной железы (таблица 2).

В активной форме поджелудочной железой секретируются липаза, амилаза и рибонуклеаза. Большинство ферментов находятся в неактивной форме в виде проэнзимов, которые активируются в двенадцатиперстной кишке энтерокиназой (рисунок 1).

4. ЭКЗОКРИННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Синдром экзокринной недостаточности поджелудочной железы обусловлен уменьшением массы ее функционирующей экзокринной паренхимы в результате атрофии, фиброза, неоплазии, либо нарушением оттока панкреатического секре-

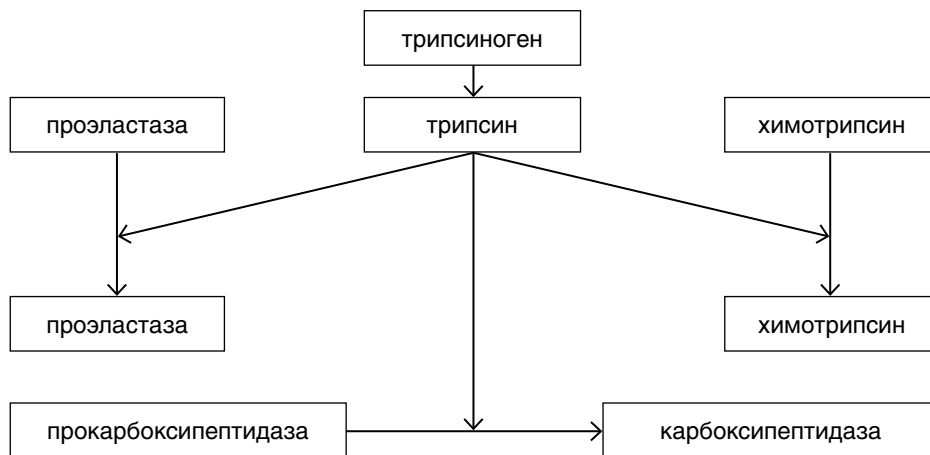
Таблица 2

Пищеварительные ферменты поджелудочной железы

Фермент поджелудочной железы	Мишень
амилаза	α 1,4-гликозидные связи крахмала, гликогена
липаза	триглицериды
фосфолипаза А	фосфатидилхолин
карбоксиэстераза	эфирные холестерина, эфирные жирорастворимых витаминов, три-, ди-, моноглицеридов
трипсин*	внутренние связи белка (основные аминокислоты)
химотрипсин*	внутренние связи белка (ароматические аминокислоты, лейцин, глутамин, метионин)
эластаза*	внутренние связи белка (нейтральные аминокислоты)
карбоксипептидаза А и В*	наружные связи белка, включая ароматические и нейтральные алифатические аминокислоты (А) и основные аминокислоты (В) с карбоксильного конца

* образуются в поджелудочной железе в неактивной форме (проферменты) и активируются в двенадцатиперстной кишке

Рис. 1. Механизм активации панкреатических пептидаз



та в двенадцатиперстную кишку в силу обтурации выводных протоков поджелудочной железы конкрементом, опухолью, густым и вязким секретом.

Наряду с первичной панкреатической недостаточностью, связанной с уменьшением объема функционирующей паренхимы поджелудочной железы, выделяют так называемую вторичную панкреатическую недостаточность, при которой панкреатические ферменты либо не активируются, либо инактивируются в кишечнике. Как правило, это состояния, связанные со снижением интрадуоденального уровня рН менее 5,5, моторной дисфункцией двенадцатиперстной кишки, быстрым транзитом кишечного содержимого, избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, дефицитом желчи и энтерокиназы и другими причинами.

Причины первичной панкреатической недостаточности:

- Хронический панкреатит.
- Муковисцидоз.
- Липоматоз поджелудочной железы взрослых (при ожирении).
- Резекция поджелудочной железы, панкреатэктомия.
- Изолированная недостаточность липазы.
- Синдром Швахмана.
- Синдром Йохансона-Близзарда.
- Агенезия, гипоплазия поджелудочной железы.
- Рак поджелудочной железы.
- Инфильтративный рост с субтотальным замещением функционирующей паренхимы без нарушения оттока.
- Локальное поражение поджелудочной железы с развитием блока главного панкреатического протока вследствие прорастания или сдавления.

Причины вторичной панкреатической недостаточности:

- Заболевания слизистой оболочки тонкой кишки (уменьшение секретинной и холецистокининовой стимуляции поджелудочной железы).
- Гастронома (инактивация ферментов поджелудочной железы).
- Наложение анастомоза по Бильрот II (плохое перемешивание пищевого комка с ферментами поджелудочной железы).
- Врожденная недостаточность энтерокиназы.
- Недостаточность поступления белков с пищей.
- Желчнокаменная болезнь.
- Постхолецистэктомический синдром, цирроз печени (дефицит желчных кислот, асинхронизм поступления в ДПК желчи и панкреатического сока).
- Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке.

Развитие экзокринной недостаточности поджелудочной железы зависит от ряда вторичных факторов, включающих особенности гастроинтестинальной моторики, желудочной, билиарной и тонкокишечной секреции, абсорбции, секреции гормонов и последствий абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка и гастрэктомии, холецистэктомии и др.). Однако, несмотря на широкий спектр причин экзокринной недостаточности органа, самой частой причиной развития данного синдрома является именно хронический панкреатит.

По мере увеличения длительности течения хронического панкреатита секреция ферментов уменьшается, однако снижение активности ферментов происходит неодномоментно с развитием патологического процесса:

1. Установлено, что в первую очередь снижается панкреатическая секреция липазы, а снижение секреции амилазы и протеаз происходит несколько позже.
2. Дефицит липазы, по сравнению со степенью снижения секреции протеаз, более выражен, так как недостаточность панкреатических протеаз может быть компенсирована кишечными протеазами и пептидазами, панкреатической амилазы – амилазами слюны и кишечника, а компенсаторные возможности в отношении слюнной и желудочной липазы по сравнению с другими панкреатическими ферментами существенно ниже.
3. Снижение секреции бикарбонатов, наблюдаемое при экзокринной недостаточности поджелудочной железы, приводит к снижению pH в двенадцатиперстной кишки, а при pH ниже 5,0 липаза разрушается быстрее, чем другие ферменты. На фоне низкого интрадуоденального pH также снижается преципитация жирных кислот и происходит нарушение формирования мицелл, что в свою очередь также выражается нарушением всасывания жиров.

Таким образом, развитие стеатореи при хроническом панкреатите обусловлено нарушением панкреатического липолиза в результате снижения синтеза панкреатической липазы, нарушения секреции бикарбонатов с ацидификацией ДПК и преципитацией желчных кислот.

5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

В отличие от острого панкреатита, который проявляется приступами интенсивной боли опоясывающего характера в эпигастрии, болевой абдоминальный синдром при хроническом панкреатите может варьировать по интенсивности. Чаще всего у пациентов боль присутствует в собственно эпигастриальной и околопупочной областях, либо возникают тупые боли постоянного характера или ощущение распирания и дискомфорта по всему эпигастрию. При этом абдоминалгия усиливается после употребления алкоголя, приема жирной пищи, переедания. Необходимо отметить суточный ритм болей: до обеда они беспокоят в меньшей степени, они

либо появляются после обеда, либо постепенно нарастают к вечеру.

Известно, что компенсаторные возможности поджелудочной железывесьма велики, в связи с чем нарушение панкреатической секреции проявляется лишь при тяжелом ее поражении. В частности, стеаторея и креаторея у взрослых пациентов развиваются при снижении секреции панкреатической липазы и трипсина более чем на 90%.

Клиническими признаками экзокринной недостаточности поджелудочной железы являются следующие проявления:

- диарея;
- метеоризм;
- боли в животе;
- стеаторея;
- тошнота;
- рецидивирующая рвота;
- снижение аппетита;
- общая слабость;
- похудание;
- снижение физической активности;
- отставание в росте (при тяжелых формах мальдигестии).

Ряд клинических проявлений у пациентов с хроническим панкреатитом обусловлен нутриционными нарушениями (таблица 3).

Таблица 3

Симптомы нарушения пищеварения и всасывания и механизмы их развития при хроническом панкреатите

Клинические признаки	Механизм развития
Парестезии, боль в костях, тетания, остеопороз	Снижение всасывания Ca ⁺⁺ и витамина D
Мышечные судороги	Избыточная потеря K ⁺ и Mg ⁺⁺
Геморрагический синдром	Снижение всасывания витамина K
Глоссит, стоматит, хейлит	Дефицит витамина B12, фолиевой кислоты и др. витаминов группы B
Акродерматит	Дефицит цинка

Поражение поджелудочной железы иногда приводит к повреждению островкового аппарата и нарушению эндокринной функции – в ряде случаев наблюдается клиническая картина нетяжелого сахарного диабета.

6. ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

6.1. Лабораторные методы

Так как основным этиологическим фактором развития панкреатита является прием алкоголя, для верификации именно алкогольного генеза панкреатита используется ряд биохимических маркеров злоупотребления алкоголем (Chik J, Kemppainen E., 2007). Данные биохимического анализа крови позволяют оценить такие показатели, как АЛТ и АСТ, а также соотношение АСТ/АЛТ – коэффициент де Ритиса (в норме составляет 0,91-1,75). Если полученный показатель более 2, это свидетельствует о злоупотреблении алкоголем с развитием сопутствующей патологии печени. Наиболее достоверным маркером регулярного употребления алкоголя является активность гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП) (таблица 4). Вместе с тем, данный показатель повышается лишь в 2/3 случаев. При этом необходимо помнить о возможности получения ложноположительных результатов теста на ГГТП, что может быть связано с вирусными заболеваниями печени, беременностью, приемом антидепрессантов, противосудорожных препаратов, статинов. Еще одним маркером злоупотребления алкоголем считают карбогидрат-дефицитный трансферрин (CDT). Определяют процентное соотношение карбогидрат-дефицитного трансферрина к общему трансферрину крови (%CDT). Известно, что трансферрин имеет карбогидратный компонент, но он исчезает, если пациент употреблял более 60 г этанола в день в течение предшествующих трех и более недели. CDT может быть повышен у лиц, злоупотребляющих алкоголем, при нормальном показателе ГГТП. Кроме того, определяется средний объем эритроцита (MCV), который повышается у 1/3 пациентов, злоупотребляющих алкоголем.

Таблица 4

Биохимические тесты для объективизации приема алкоголя (по J. Chik et al., 2007)

Тест	Актуальность теста после приема алкоголя
%CDT	3 недели
ГГТП	3 недели
MCV	4 недели
АСТ/АЛТ > 2	3 недели

Самым доступным методом, способным подтвердить наличие внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, является копрологическое исследование кала, и дефицит или снижение активности панкреатических ферментов прежде всего отражается на внешнем виде каловых масс:

1. Возникает полифекалия (стул становится более объемным).
2. Каловые массы приобретают сероватый оттенок и «сальный» вид.
3. У экскрементов появляется зловонный, гнилостный запах.

По результатам копрологического исследования выделяют следующие патологические проявления:

1. Стеаторея – наличие в каловых массах нейтрального жира (стеаторея 1-го типа); наличие жирных кислот, мыл (стеаторея 2-го типа); того и другого вместе (стеаторея 3-го типа);
2. Креаторея – появление в кале большого количества мышечных волокон (++) или (+++);
3. Амилорея – появление в кале большого количества крахмальных зерен, свидетельствующих о нарушении расщепления углеводов.

Наиболее ранним признаком экзокринной панкреатической недостаточности является стеаторея, креаторея появляется значительно позже, а амилорея наблюдается достаточно редко.

Содержание жиров в стуле можно также оценить качественным (добавление к калу суданового красителя) и количественным методами, причем последний является наиболее информативным, так как он позволяет суммарно определить общее количество жира в фекалиях с учетом жира экзогенного (пищевого) происхождения. В норме с калом выделяется не более 10% от жира, полученного с пищей. При заболеваниях поджелудочной железы его количество может увеличиваться до 60 %.

Определение эластазы-1 в кале является «золотым стандартом» в диагностике и оценке экзокринной функции поджелудочной железы. Панкреатическая эластаза синтезируется в поджелудочной железе и экскретируется в виде проэластазы вместе с другими ферментами в двенадцатиперстную кишку, где под действием трипсина превращается в эластазу. Эластаза-1 не деградирует в кишечнике, поэтому ее содержание в кале используют как показатель экзокринной функции поджелудочной железы.

Тест специфичен для человеческой панкреатической эластазы-1, поэтому поступление экзогенной эластазы (животного происхождения) не влияет на результаты исследования, и нет необходимости прерывать лечение перед проведением исследования.

Диагностическая чувствительность и специфичность теста, которые превышают 90%, а также его удобство для пациента делают этот метод почти идеальным тестом, «золотым стандартом» диагностики нарушений экзокринной функции поджелудочной железы.

В норме активность эластазы-1 в кале у детей старше 1 мес. и взрослых составляет более 200 мкг/г кала. Легкая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы соответствует содержанию эластазы-1 на уровне 200-500 мкг в 1 г кала; средняя степень – < 200 мкг в 1 г кала; тяжелая степень – < 100 мкг в 1 г кала.

Важно помнить, что результаты теста на эластазу-1 влияют на подбор дозы полиферментного препарата, поскольку по полученным показателям оценивается ферментативная активность поджелудочной железы. Таким образом, этот тест, помимо диагностического, имеет и терапевтическое значение.

Помимо вышеперечисленных, используются функциональные методы оценки эндокринной функции поджелудочной железы, которые включают определение уровня сахара в крови натощак и глюкозотолерантный тест (определение резервных возможностей инсулярного аппарата поджелудочной железы).

6.2. Инструментальные методы

Основным и наиболее широко используемым инструментальным методом оценки состояния поджелудочной железы является ультразвуковое исследование (УЗИ).

УЗИ поджелудочной железы позволяет выявить увеличение размеров органа, изменение эхоплотности (отек, уплотнение), наличие эхоплотных включений и оценить состояние вирсунгова протока. Метод используется для контроля за течением заболевания, а также для выявления осложнений.

Полякова С.И. и соавт. разработали методику ультразвукового исследования поджелудочной железы с использованием пищевой нагрузки, которая позволяет с большей, чем традиционное обследование точностью (на 23%), выявить патологию поджелудочной железы, а также проводить ультразвуковой мониторинг эффективности терапии. Стандартное ультразвуковое исследование проводится натощак, повторное – через 90–120 мин после физиологического завтрака. Затем по уровню коэффициента «рабочей гиперемии» органа диагностируется реактивный или хронический панкреатит.

Рентгенологический метод позволяет выявить косвенные (смещение, деформация желудка, дискинезия двенадцатиперстной кишки, разворот петли двенадцатиперстной кишки и т.д.) и прямые признаки заболевания поджелудочной железы (обнаружение камней по ходу панкреатических протоков, обызвествление паренхимы, увеличение размеров поджелудочной железы).

В настоящее время все чаще используются комбинированные методы рентгенологического исследования, в том числе в комбинации с релаксационной зондовой дуоденографией.

Эндоскопическая ретроградная панкреатохолангиография используется для выявления расширения и деформации главного панкреатического протока, обнаружения стриктур и отложений кальция на стенках протоков, обызвествления паренхимы поджелудочной железы. При исследовании также выявляются изменения желчевыводящей системы: стенозирующий папиллит, холедохолитиаз, аномалии развития желчных протоков и желчного пузыря и др.

Показаниями к проведению эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии являются:

- рецидивирующий хронический панкреатит;
- тупая травма живота с выраженным болевым синдромом;
- дуоденостаз;
- желтуха неясной этиологии;
- хронический калькулезный холецистит;
- предоперационное обследование больных.

Компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРТ) применяются при осложненном течении острого и хронического панкреатита и при подозрении на объемный процесс в поджелудочной железе и смежных органах.

6.3. Чувствительность и специфичность методов диагностики

Таким образом, для диагностики хронического панкреатита используются различные инструментальные методы, лабораторные и функциональные тесты, чувствительность и специфичность которых представлена в таблице 5 (по Лопаткиной Т.Н., Авдееву В.Г., 2003).

Таблица 5

Чувствительность и специфичность методов диагностики хронического панкреатита

Диагностический метод	Чувствительность, %	Специфичность, %
УЗИ	48 – 90	75 – 90
УЗИ с пищевой нагрузкой	93	82
КТ	59 – 95	85 – 90
ЭРХПГ	68 – 93	89 – 97
Эндоскопическое УЗИ	88 – 100	90 – 100
Эластаза 1 в кале	50 – 93	62 – 93

7. ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

7.1. Общие принципы консервативной терапии

Основными целями в терапии панкреатита алкогольного генеза являются:

1. Элиминация причинного фактора заболевания;
2. Купирование болевого абдоминального синдрома;
3. Коррекция экзокринной недостаточности поджелудочной железы;
4. Коррекция эндокринной недостаточности органа.

Первый подход в успешной терапии реализуется путем категорического отказа от алкоголя.

Второй подход в терапии связан с купированием абдоминалгии, для чего используются диетотерапия, фармакотерапия, действие которой направлено на ингибирование панкреатической секреции (Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В., 2007).

Диета является одной из составляющих терапии при хроническом алкогольном панкреатите, так как у таких пациентов без применения диетотерапии трудно рассчитывать на достаточный лечебный эффект. Для уменьшения болевого синдрома диета не должна оказывать существенного влияния на продукцию панкреатического сока, и при этом необходимо соблюдать два основных диетических принципа: дробный прием пищи (5-6 раз в день) и ограничение потребления стимуляторов панкреатической секреции (прием механически и химически щадящей пищи). Важно помнить, что содержания жира в пище должно быть уменьшено до 80 г/сут., количество жира должно быть равномерно распределено в течение дня, жиры в чистом виде из рациона исключаются и используются растительные жиры, в рационе ограничивается квота углеводов (до 350 г/сут), преимущественно за счет простых сахаров (не более 30 г/сут) и ограничивается количество поваренной соли (до 6-8 г/сут). Уменьшению болевого синдрома также способствует включение в рацион среднецепочечных триглицеридов и гидратированных пептидов.

В клинической практике используются ингибиторы панкреатической секреции, такие как соматостатин, энкефалины. Кроме того, для создания функционального покоя поджелудочной железы необходимо назначение антисекреторных средств. Учитывая максимальную кислотосупрессию, наиболее часто применяются ингибиторы протонной помпы, при необходимости а парентеральной форме. В случаях ишемии поджелудочной железы, перинеурального воспаления и фиброза, зачастую используются ненаркотические анальгетики и спазмолитические препараты. Из числа последних назначаются как неселективные (дротаверин), так и селективные спазмолитики (гиосцина бутилбромид, мебеверин, пинаверия бромид).

7.2. Полиферментная терапия

В последние годы для купирования боли панкреатического происхождения особое внимание уделяется эффективному использованию ферментных препаратов. Полиферментные препараты – это комбинированные многокомпонентные лекарственные средства, преимущественно животного происхождения, основным действующим субстратом которых является панкреатин в чистом виде или в комбинации с дополнительными компонентами (желчными кислотами, гемицеллюлозой, пеногасителем симетиконом, адсорбентами и др.).

Полиферментные препараты, в зависимости от комбинации входящих в их состав компонентов, разделяют на несколько групп:

- Экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, пепсидил, ацидинпепсин). Применение данных ферментов у больных панкреатитами показано только при сочетании тяжелой внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и атрофического гастрита.
- Панкреатические энзимы, в состав которых входит амилаза, липаза и трипсин (панкреатин, эрмитель, мезим-форте, пангрол и др.).
- Комбинированные препараты, содержащие помимо панкреатина компоненты желчи, гемицеллюлозу, симетикон, растительные желчегонные (куркума) средства и др. (фестал, дигестал, панстал, энзистал, панкреофлат и др.). Желчные кислоты, введенные в состав препарата, увеличивают панкреатическую секрецию и холерез, стимулируют моторику кишечника и желчного пузыря. В условиях микробной контаминации кишечника происходит их деконъюгация, что может приводить к активации цАМФ энтероцитов с последующим развитием осмотической и секреторной диареи. В связи с этим, ферментные препараты, содержащие желчные кислоты, категорически противопоказаны больным с отечными и болевыми формами хронического панкреатита.
- Комбинированные ферменты, содержащие животные ферменты (панкреатин) в сочетании с растительными энзимами, витаминами (вобэнзим, панкреатин и экстракт рисового грибка).
- Собственно растительные энзимы, представленные папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и другими ферментами (пепфиз, ораза).
- Ферменты, содержащие лактазу (лактраза, тилактаза).

Наиболее универсальными средствами, нормализующими пищеварение при синдромах мальдигестии и мальабсорбции, являются препараты панкреатина (панкреатические энзимы), не оказывающие влияния на функцию желудка, печени, моторику билиарной системы и кишечника. Эти ферменты обеспечивают достаточный спектр пищеварительной активности и способствуют купированию таких клинических признаков, как тошнота, урчание в животе, метеоризм, стеато-, креато- и амилорея. Входящая в полиферментный комплекс амилаза расщепляет преимущественно внеклеточные полисахариды до простых сахаров – сахарозы и

мальтозы, практически не участвуя в гидролизе растительной клетчатки. Протеазы в препаратах панкреатина преимущественно представлены химотрипсином и трипсином. Липаза участвует в гидролизе нейтрального жира.

Следует учесть, что кишечная фаза секреции панкреатического сока, которая является основной, имеет гуморальную природу и зависит от высвобождения секретина и холецистокинина (ХЦК). Секретин – пептидный гормон, выделяемый эндокринными клетками слизистой оболочки верхнего отдела тонкой кишки под действием соляной кислоты желудка, является важным физиологическим регулятором секреции соляной кислоты в желудке и бикарбонатов (стимулирует секрецию насыщенного бикарбонатами и содержащего небольшое количество хлоридов и ферментов панкреатического сока). ХЦК – полипептидный гормон верхнего отдела тонкой кишки, который стимулирует секрецию панкреатического сока, богатого пищеварительными ферментами и обедненного бикарбонатами. Секретин и ХЦК взаимодействуют между собой, потенцируя влияние друг друга. Помимо стимуляции ХЦК экзокринной секреции поджелудочной железы он стимулирует сокращение желчного пузыря. Эта функция гормона позволяет согласовывать действие желчных кислот с действием липолитических ферментов. Противобольной эффект препаратов, содержащих панкреатин, проявляется за счет механизма обратного торможения выработки ферментов поджелудочной железой при их поступлении в двенадцатиперстную кишку, т.е. ферментные препараты назначаются в качестве ингибиторов панкреатической секреции, создавая физиологической покой органа (рисунок 2).

В ряде исследований были продемонстрированы результаты, показывающие уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема полиферментных препаратов (Охлобыстин А.В., 2001; Stermer E., 2002). При этом преимущества в купировании абдоминалгии панкреатического происхождения имеют таблетированные полиферментные препараты, поскольку активация содержащихся в них энзимов начинается непосредственно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, способствуя максимально быстрому созданию функционального покоя поджелудочной железы и стиханию абдоминальной боли (Stead R.J. et al., 1988, Suzuki A. et al., 1999, Greenberger N.J., 1999). Кроме того, алгоритм лечения хронического панкреатита с болевым синдромом, предложенный в 1998 г. Американской Гастроэнтерологической Ассоциацией (AGA), ориентирует врача на использование именно таблетированных ферментных препаратов (AGA Medical Position Statement, 1998).

При этом возможности энтеросолюбильных микросферических ферментных препаратов в купировании болевого синдрома панкреатического происхождения по сравнению с таблетированными препаратами, проявляются в меньшей степени. Известно, что главную роль в торможении панкреатической секреции по механизму обратной связи (инактивации холецистокинин-рилизинг-пептида) играют протеазы, в частности трипсин. При этом важно наличие высоких концентраций протеаз именно в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, а энтеросолюбильные ферментные препараты достигают максимальной активности в дистальном отделе последней, обладая при этом меньшей эффективностью в инактивации холецистокинин-рилизинг-пептида (Sherlock S., 1992, Stermer E., 2002).

Рис. 2. Физиологическая регуляция (по механизму обратной связи) выработки собственных ферментов поджелудочной железы



Кроме того, ферментная терапия необходима при наличии у пациента экзокринной недостаточности поджелудочной железы. В данном случае мы проводим заместительную терапию панкреатическими ферментами, которая имеет следующие эффекты:

- Улучшает переваривание и всасывание жиров у пациентов с хроническим панкреатитом и недостаточностью внешнесекреторной функции поджелудочной железы.
- Способна нормализовать состояние нутриционного статуса (состояния питания пациента).
- Предотвращает развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D
- Улучшает качество жизни пациентов с хроническим панкреатитом (установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом).

Показаниями для заместительной ферментной терапии при хроническом панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью являются:

1. Стеаторея, при потере с калом более 15 г жира в сутки;
2. Прогрессирующая нутриционная недостаточность (снижение массы тела и развитие недостаточности питания по типу «алиментарный маразм» и «кваширокор»);
3. Стойкий диарейный синдром и диспептические жалобы.

Основная цель заместительной терапии панкреатическими ферментами заключается в обеспечении достаточной активности липазы в двенадцатиперстной кишке, что сопряжено с рядом трудностей.

В первую очередь, воздействие соляной кислоты на панкреатические ферменты приводит к разрушению до 90% их общего количества. При этом использование препаратов, содержащих кислотоустойчивые ферменты растительного и грибкового происхождения, не нуждающихся в кислотозащитной оболочке, не дало ожидаемого результата. Так, было обнаружено, что эффективность кислотоустойчивой липазы грибкового происхождения значительно уступает препаратам панкреатина. По данным A. Suzuki et al. в экспериментах на собаках бактериальная липаза оказалась в 75 раз слабее: 240 мг бактериального фермента по своей активности оказались эквивалентны 18 мг фермента свиного происхождения.

Решением данной проблемы явилось создание галенических форм полиферментных препаратов в кислотоустойчивой оболочке. Использование препарата, имеющего такую оболочку, увеличивает всасывание жиров в среднем на 20% по сравнению с сопоставимой дозой панкреатина без оболочки.

Если постпрандиальный уровень pH в желудке зависит как от индивидуальных особенностей секреции, так и от количества пищи и времени ее нахождения в желудке, то интрадуоденальный pH зависит от остаточной секреции бикарбонатов поджелудочной железой, секреции бикарбонатов тонкой кишкой, от разведения объемом, а также от количества соляной и желчных кислот. Поэтому при использовании панкреатических ферментов с кислотоустойчивой оболочкой интрагастральный pH не должен превышать 5, так как в этом случае ферменты будут освобождаться от энтеросолюбильной оболочки уже в желудке. Если это произойдет, то часть ферментов у пациентов с нарушенной моторной функцией будет необратимо разрушена при реакцификации. С другой стороны, внутрижелудочное высвобождение панкреатических ферментов может сдвигать баланс защиты слизистой оболочки желудка в сторону усиления факторов агрессии, провоцируя эрозивно-язвенные поражения. Этот механизм часто реализуется у пациентов с дуоденогастральным рефлюксом, являющимся самостоятельным агрессивным фактором за счет негативного воздействия желчных кислот, лизолецитина и фосфолипидов на слизистую желудка. В то же время, интрадуоденальный pH должен быть не ниже 5,5 для адекватного высвобождения ферментов в двенадцатиперстной кишке.

Вторым фактором, затрудняющим проведение эффективной заместительной ферментной терапии, является асинхронный гастродуоденальный транспорт

ферментных препаратов и пищевого комка, что наблюдается при нарушениях пассажа, имеющем место при ряде состояний (сахарный диабет, стеноз привратника, состояние после ваготомии, автономные нейропатии и др.), а также при применении ферментных препаратов с фармакологическими формами выпуска сравнительно большого размера. Известно, что из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет не более 2 мм при оптимальном размере 1,4 мм. Более крупные частицы, в частности ферментные препараты в таблетках или драже, эвакуируются в межпищеварительный период, когда пищевой химус отсутствует в двенадцатиперстной кишке. В результате этого препараты не смешиваются с пищей и недостаточно активно участвуют в процессах пищеварения, а в случае длительного нахождения таблетки или драже в желудке их энтеросолюбильная оболочка разрушается, а находящиеся внутри ферменты инактивируются.

Известно, что максимальное физиологическое постпрандиальное поступление панкреатической липазы составляет приблизительно 140 000 ЕД/час в течение 4 часов после еды, а мальабсорбция не развивается, если в двенадцатиперстную кишку попадает более 5% от нормальной максимальной продукции фермента. Таким образом, для коррекции стеатореи необходимо обеспечить поступление около 28 000 ЕД липазы в течение 4 часов постпрандиального периода. Соответственно, для коррекции стеатореи необходимо использовать препараты только с высоким содержанием липазы. Применение для этой цели ферментных препаратов, содержащих от 3 500 до 6 000 ЕД липазы представляется проблематичным, поскольку в этом случае необходимо назначить 5-8 таблеток одновременно, а если учесть инактивацию или отсутствие активации большей части липазы при вторичной панкреатической недостаточности, то следует говорить о приеме 20-30 таблеток сразу. Именно поэтому совершенно очевидно, что применение для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы энтеросолюбильных таблетированных полиферментных препаратов панкреатина в традиционных дозах практически неэффективно.

Для преодоления вышеописанной ситуации, т.е. для обеспечения быстрого и гомогенного смешивания ферментов с пищевым химусом, предотвращения внутрижелудочной инактивации и адекватного пассажа из желудка в двенадцатиперстную кишку были созданы ферментные препараты панкреатина нового поколения в виде микропланшетов достаточно малого диаметра. Подобные препараты покрыты энтеросолюбильными оболочками и заключены в желатиновые капсулы. При попадании в желудок желатиновые капсулы быстро растворяются, микросферы или микропланшеты смешиваются с пищей и постепенно поступают в двенадцатиперстную кишку. При значении pH дуоденального содержимого выше 5,5 оболочки растворяются, и ферменты начинают действовать на большой поверхности. При этом фактически воспроизводятся физиологические процессы пищеварения, при которых панкреатический сок выделяется порциями в ответ на периодическое поступление пищи из желудка.

Таким образом, эволюция ферментных препаратов прошла, начиная с XIX века, путь от порошков до микросфер, а в настоящее время и до мини- микротаблеток, демонстрируя инновационный подход к увеличению эффективности терапии. Данное положение можно продемонстрировать на примере препарата «Эрми-

таль», содержащий панкреатин, полученный из свиной поджелудочной железы и представленный в трех формах в зависимости от дозы липазы.

Препарат выпускается в капсулах, содержащих микропланкетки диаметром около 1,7 мм, причем все микропланкетки имеют одинаковый размер и содержат равное количество ферментов, которые в свою очередь защищены от деструкции под действием желудочного сока кислотоустойчивой оболочкой. Соответственно, высвобождение и максимальная эффективность ферментов из микропланкеток осуществляется при pH более 5, непосредственно в полости двенадцатиперстной кишки, где происходит основной пищеварительный процесс.

Рекомендуемая доза в зависимости от выраженности внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и выраженности болевого синдрома составляет 2-4 капсулы препарата «Эрмиталь» 10 000 ЕД, или 1-2 капсулы 25 000 ЕД, или 1 капсулу 36 000 ЕД во время каждого приема пищи, но при необходимости доза может быть увеличена. При этом нельзя превышать суточную дозу ферментов в пределах 15 000 – 20 000 липазных единиц на кг. массы тела.

В качестве практической иллюстрации к выше изложенному материалу рассмотрим два клинических случая из практики.

Клинический случай № 1.

Пациент М., 37 лет обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на боли в верхних отделах живота опоясывающего характера средней и выраженной интенсивности, усиление интенсивности болей связывает с приемом жирной пищи и алкоголя (пиво, водка).

Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным в течение последних 5-6 месяцев, когда периодически стал отмечать появление болей вышеописанного характера на фоне приема алкоголя. Обращало на себя внимание, что при полном отказе от алкоголя жалобы отсутствовали. Большой самостоятельной принимал антациды без существенного положительного эффекта. Ухудшение самочувствия (усиление и учащение болей) пациент связывает с погрешностями в диете (во время отпуска в течение 2 недель принимал жирную пищу, употреблял значительное количество алкоголя разной крепости).

Из анамнеза жизни обращает на себя внимание наличие вредных привычек: курит по 1 пачке сигарет в день, употребляет алкоголь (чаще пиво (до 2 литров) или водку (300-500 мл) вечером в пятницу и по выходным, по утрам 2-3 раза в неделю употребляет пиво) и нерегулярное питание: живет один, питается в среднем 2 раза в день (завтрак и ужин) с максимальным употреблением пищи в вечерние часы, часто питается в кафе быстрого питания.

Объективные данные:

Язык розовый, влажный, обложен белым налетом. Отмечается болезненности при пальпации в собственно эпигастральной и околопупочной области, при пальпации точек поджелудочной железы определяется болезненность в зоне Шоффера и точке Мейо–Робсона.

Данные лабораторного обследования:

В биохимическом анализе крови – повышение уровня амилазы в 2 раза выше верхней границы нормы, уровень панкреатической эластазы 1 в кале в пределах нормы.

Данные инструментального обследования:

УЗИ органов брюшной полости – поджелудочная железа не увеличена, контуры нечеткие, паренхима повышенной эхогенности, диффузно неоднородная.

На основании жалоб, анамнеза и результатов обследования у пациента имеет место хронический панкреатит алкогольной этиологии, в пользу которого свидетельствуют следующие факторы:

- молодой возраст,
- злоупотребление алкоголем (доза более 40 г этанола в сутки),
- короткий анамнез заболевания,
- наличие болевого абдоминального синдрома,
- отсутствие экзокринной недостаточности поджелудочной железы.

Диагноз по МКБ-10: K86.0 - Хронический панкреатит алкогольной этиологии

Лечение:

1. Режим, диета

Пациентам с хроническим панкреатитом назначается специальная диета, целью которой является обеспечение функционального покоя органа (табл. 6, 7).

2. Отказ от употребления алкоголя

3. Купирование болевого абдоминального синдрома – препарат Эрмиталь в дозе 10000 ед липазы 3 раза в сутки) до купирования боли (в среднем 10-14 дней) с дальнейшим переходом на терапию по требованию.

У данного пациента на фоне проводимой терапии абдоминалгия была купирована на 8 день. Пациент продолжает наблюдаться у районного гастроэнтеролога, находится в состоянии алкогольной абстиненции, принимает ферментные препараты (препарат Эрмиталь в дозе 10000 ед) по требованию.

Таблица 6

**Примерное однодневное меню диеты при хроническом панкреатите
(механическое щажение)**

Прием пищи	Наименование блюда	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углево-ды, г
1-й завтрак	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Каша рисовая молочная протертая без сахара	220	6,3	7,3	36,4
	Чай	200	-	-	-
2-й завтрак	Творог свежий нежирный	100	16,7	9,0	2,0
Обед	Суп из сборных овощей вегетарианский протертый 1/2 порции без сметаны и капусты	250	1,2	3,8	7,6
	Котлеты мясные паровые	110	18,9	8,8	7,2
	Морковное пюре	150	2,2	3,8	12,1
	Компот из свежих протертых яблок без сахара	200	0,1	-	23,8
Полдник	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Отвар шиповника	200	-	-	-
Ужин	Кнели рыбные отварные без масла	100	15,4	2,6	4,8
	Пюре картофельное	175	3,8	5,0	26,5
	Каша овсяная молочная протертая без сахара	250	8,3	9,9	30,3
	Чай	200	-	-	-
На ночь	Кефир	200	5,0	6,3	8,1
На весь день	Сухари белые	50	-	2,4	96,6
	Сахар	15	-	-	14,8
	Итого		106,1	64,7	228,0
Энергетическая ценность = 2411 ккал					

Таблица 7

**Примерное однодневное меню диеты при хроническом панкреатите
(без механического щажения)**

Прием пищи	Наименование блюда	Выход, г	Белки, г	Жиры, г	Углево-ды, г
1-й завтрак	Омлет белковый паровой	75	6,0	2,4	1,6
	Каша гречневая молочная без сахара	200	9,1	5,0	36,4
	Чай	200	-	-	-
2-й завтрак	Творог свежеприготовленный	100	18,0	0,6	1,8
	Кефир	200	5,0	6,3	8,1
	Яблоко свежее без кожуры	100	0,3	0,3	8,6
Обед	Суп овощной вегетарианский протертый, 1/2 порции	250	3,1	4,5	20,1
	Куры отварные	100	20,5	7,9	0,5
	Рис отварной или морковь протертая	150	3,8/2,2	4,1/3,8	38,6/12,1
	Кисель из фруктового сока без сахара	200	0,2	-	13,6
Полдник	Отвар шиповника	200	-	-	-
	Сухари из дневной нормы хлеба	25	-	-	-
Ужин	Рыба отварная	100	19,2	0,7	-
	Картофель отварной	150	3,1	5,6	25,2
	Каша овсяная молочная без сахара	250	8,3	9,8	30,3
	Чай	200	-	-	-
На ночь	Кефир с растительным маслом	200	5,0	20,7	7,3
На весь день	Хлеб пшеничный	200	16,2	2,4	96,6
	Сахар	30	-	-	29,8
	Итого		117,3	70,3	288,7
Энергетическая ценность = 2656,7 ккал					

Клинический случай №2.

Больной К., 55 лет, поступил в гастроэнтерологическое отделение стационара с диагнозом «хронический панкреатит, стадия обострения, непрерывно рецидивирующее течение, с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы, с болевым и диспепсическим синдромами».

При поступлении больной предъявлял жалобы на интенсивную боль в верхней части живота, боль носит опоясывающий характер, сопровождается тошнотой, рвотой по утрам. Также пациента беспокоит жидкий стул 3-5 раз в день, жирный, мажущий, трудно смываемый с унитаза, метеоризм, снижение массы тела, слабость.

Из анамнеза известно, что пациент курит в течение 30 лет по ½-1 пачке в день; употребляет алкоголь 2-3 бутылки пива (1-1,5 литра) ежедневно, крепкие алкогольные напитки - «по праздникам» 100 мл водки, питается в основном в кафе (на работе), нерегулярно, часто «перекусывает» бутербродами.

Объективные данные:

Язык розовый, влажный, обложен белым налетом, живот незначительно вздут, при пальпации определяется болезненность в зоне Шоффара и точке Мейо-Робсона.

Данные лабораторного обследования:

Амилаза крови – 106 Ед/л (норма-28 -100 Ед/л),

Диастаза мочи – 60 Ед (норма - 32-64 Ед.),

Эластаза-1 в кале – 155 мкг/г каловых масс (экзокринная недостаточность умеренной степени тяжести).

Данные инструментального обследования:

УЗИ органов брюшной полости - поджелудочная железа увеличена, эхогенность неравномерно снижена, контуры нечеткие, имеются единичные кальцинаты.

На основании жалоб, анамнеза и результатов обследования у пациента подтвержден диагноз: хронический панкреатит, болевая форма, рецидивирующее течение, обострение, внешнесекреторная недостаточность средней степени выраженности.

Диагноз по МКБ-10:

K86.0 - Хронический панкреатит алкогольной этиологии;

K86.1 - Другие хронические панкреатиты.

Лечение:

1. Режим, диета (данные представлены выше).
2. Отказ от употребления алкоголя

3. Купирование болевого абдоминального синдрома

4. Заместительная ферментная терапия

5. Кислотосупрессия.

У данного пациента выявлены признаки внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, что подтверждено лабораторными данными (снижение эластазы-1 в кале). Следовательно, этому пациенту необходимо назначить полиферментный препарат в дозе не менее 25000 ед липазы 3 раза в день на 1 месяц с клиническим наблюдением пациента, динамическим контролем показателя эластазы-1 в кале.

Пациенту была назначена диета, рекомендован отказ от приема алкоголя, пантопразол 40 мг 2 раза в день за 30 минут до еды и минитаблетированный ферментный препарат Эрмиталь в дозе 25000 ед липазы 3 раза в сутки после еды в течение месяца.

На фоне лечения отмечено купирование болевого абдоминального синдрома, увеличение массы тела на 2 кг, нормализация стула, уменьшение метеоризма, нормализация аппетита, что свидетельствует об адекватной дозе ферментного препарата. Уровень эластазы-1 в кале вырос до 190 мкг/г.

Пациент был выписан под наблюдение районного гастроэнтеролога с рекомендациями продолжения приема Эрмиталя в поддерживающей дозе 10000 ед липазы 3 раза в день.

8. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема поражения поджелудочной железы является актуальной как для взрослой, так и для педиатрической клинической практики. При этом терапия пациентов данной категории должна быть комплексной, и полиферментная терапия относится к числу облигатных ее составляющих не только для коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, но и для купирования болевого абдоминального синдрома. Эволюция ферментных препаратов дает возможность использовать в клинической практике новые формы в виде микропланшетов («Эрмиталь»), которые благодаря быстрому (одновременно с пищей) и близкому к физиологическим процессам поступлению в двенадцатиперстную кишку и высвобождению из них ферментов, а также высокому содержанию липазы, обладают наиболее значительным терапевтическим эффектом.

Схемы полиферментной терапии в терапии патологии поджелудочной железы представлены в таблице 8.

Таблица 8

Схемы полиферментной терапии в комплексной терапии хронического панкреатита

Вариант течения хронического панкреатита	Доза полиферментного препарата	Длительность приема полиферментного препарата
С изолированным болевым синдромом	При умеренной выраженности боли: 10 000 ЕД липазы 3 раза в день. При выраженной боли: 25 000 ЕД липазы 3 раза в день (вместе с приемом спазмолитиков или анальгетиков)	До купирования болевого синдрома (в среднем 10-14 дней), затем – по требованию
С болевым синдромом и внешнесекреторной недостаточностью	В среднем по 25 000 ЕД липазы 3 раза в день	От 10 дней до 1 мес., затем – по требованию
С внешнесекреторной недостаточностью	При легкой степени: 10 000 ЕД липазы 3 раза в день. При умеренной степени: 25 000 ЕД липазы 3 раза в день. При выраженной степени: 30 000 – 40 000 ЕД липазы 3 раза в день	1 мес. с учетом выраженности (вплоть до постоянного приема при необходимости)

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев Ю.В. Дисфункция сфинктера Одди как один из факторов развития хронического панкреатита: лечение больных // Журнал «Трудный пациент». – 2007. - №5.
2. Винокурова Л.В., Агафонов М.А., Варванина Г.Г., Бордин Д.С., Ткаченко Е.В., Дубцова Е.А. Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, гастроинтестинальные гормоны и качество жизни больных хроническим панкреатитом // Лечащий врач. – 2014. – №9. – С. 72-75.
3. Винокурова Л.В., Дубцова Е.А., Попова Т.В. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите: ферментозаместительная терапия, лечебное питание // Лечащий врач. – 2012. – №2. – С. 39.
4. Гастроэнтерология: национальное руководство / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 480 с.
5. Ивашкин В.Т. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
6. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Лапина Т.Л., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Хлынов И.Б., Алексеенко С.А., Алексеева О.П., Чикунова М.В. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – №4. – С. 70-97.
7. Калинин А.В. Нарушение полостного пищеварения и его медикаментозная коррекция // Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. – N 3. – С. 21–25.
8. Лоранская И.Д., Мулухова Э.В. Проблема цивилизации – хронический панкреатит алкогольной этиологии // Фарматека. – 2013. – №6. – С. 78-81.
9. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах. – М.: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. – 976 с.
10. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. В кн. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С.209-242.
11. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // CONSILIUM MEDICUM. – 2002. – Том 4. – №1.
12. Новое в диагностике патологии поджелудочной железы [электронный ресурс]. URL: <http://www.dialab.dp.ua/doctors/info/DiagnPancreas/default.asp> (дата обращения 26.10.2016).
13. Охлобыстин А.В., Нямаа Б. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // Фарматека. – 2008. – №13. – С. 80-84.
14. Сереброва С.Ю. Хронический панкреатит: современный подход к диагностике и лечению // Русский Медицинский Журнал. Болезни органов пищеварения. – 2008. – Том 10. – № 1. – с. 30.
15. Успенский Ю.П. Балуква Е.В., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А. Многоликий панкреатит: как помочь больному // Врач. – 2015. – № 12. – С. 46-50.
16. Хронический панкреатит [электронный ресурс]. URL: <http://www.gastroscan.ru/patient/disease/pancreatitis/chronicpancreatitis/> (дата обращения 26.10.2016).
17. Andriulli A., Botteri E., Almasio P.L., et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a metaanalysis. *Pancreas* 2010; 39(8):1205-10.
18. Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K., et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009; 136(1):149-59.

19. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J 2010; 100(12; Pt. 2):845-60.
20. Bouwense S.A., Olesen S.S., Drewes A.M., et al. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. PLoS One 2012; 7(8):42096.
21. Cai G.H., Huang J., Zhao Y., et al. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Pain Physician 2013; 16(6):521-32
22. Coté G.A., Yadav D., Slivka A., et al. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(3):266-73.
23. Cui Y., Andersen DK. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011; 11(3):279-94.
24. de-Madaria E., Abad-González Á., Aparicio J.R., et al. Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2(treatment). Gastroenterol Hepatol 2013; 36(6):422-36.
25. DiMagno MJ, DiMagno EP. Chronic pancreatitis // Curr Opin Gastroenterol. 2012; 28(5): 523-531.
26. Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., et al. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(2):219-28.
27. Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., et al. Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases(DGVS). S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). Z Gastroenterol 2012; 50(11):1176-224.
28. Jupp J., Fine D., Johnson PD. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 24(3):219-31.
29. Lerch M.M. & Mayerle J. 50 years of progress in pathophysiology, diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // Z. Gastroenterol. 2013; 51(4): 358-362.
30. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. J Gastroenterol 2013; 48(3):303-14.
31. Raman S.P., Salaria S.N., Hruban R.H., Fishman EK. Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. AJR Am J Roentgenol 2013; 201(1):29-39.
32. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. Pancreatology 2013; 13:133-9.
33. Yin Z., Sun J., Yin D., Wang J. Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. Arch Surg 2012; 147(10):961-8.

10. ВОПРОСЫ ДЛЯ ТЕСТОВОГО КОНТРОЛЯ:

1. Какой из ферментов секретируется не только поджелудочной железой:
 - А) амилаза
 - Б) трипсин
 - В) липаза
2. субстратом для действия липазы являются:
 - А) фосфолипиды
 - Б) триглицериды
 - В) жирные кислоты
3. Какой из ферментов поджелудочной железы секретируется в неактивной форме:
 - А) амилаза
 - Б) трипсин
 - В) липаза
4. Снижение активности (инактивация) ферментов поджелудочной железы происходит при снижении интрадуоденального pH ниже, чем:
 - А) 4,5
 - Б) 5,5
 - В) 6,5
5. При прогрессировании хронического панкреатита снижение какого фермента поджелудочной железы происходит раньше других:
 - А) амилаза
 - Б) трипсин
 - В) липаза
6. Стеатореей 1 типа называется наличие в кале:
 - А) жирных кислот
 - Б) нейтрального жира
 - В) жирных кислот и нейтрального жира вместе
7. Стеатореей 2 типа называется наличие в кале:
 - А) жирных кислот
 - Б) нейтрального жира
 - В) жирных кислот и нейтрального жира вместе
8. Самым ранним копрологическим признаком экзокринной панкреатической недостаточности является:
 - А) стеаторея
 - Б) креаторея
 - В) амилорея

9. «Золотым стандартом» диагностики нарушений экзокринной функции поджелудочной железы является определение в кале:

- А) липазы
- Б) эластазы
- С) триптазы

10. О тяжелой степени панкреатической недостаточности свидетельствует снижение активности эластазы-1 в кале ниже:

- А) 100 мкг/г
- Б) 200 мкг/г
- В) 300 мкг/г

11. Комбинированные ферментные препараты, содержащие желчные кислоты противопоказаны при:

- А) часто рецидивирующем хронического панкреатита
- Б) отечной и болевой формах хронического панкреатита
- С) безболевой форме хронического панкреатита

12. Из желудка одновременно с пищей могут эвакуироваться твердые частицы, диаметр которых составляет:

- А) не более 2 мм
- Б) не более 3 мм
- В) не более 4 мм

13. Для коррекции стеатореи в течение 4 часов постпрандиального периода необходимо обеспечить поступление:

- А) около 28000 ЕД липазы
- Б) около 20000 Ед липазы
- В) около 15000 Ед липазы

14. Перед определением эластазы-1 в кале:

- А) необходимо прекратить прием ферментных препаратов за 7 суток до исследования
- Б) необходимо прекратить прием ферментных препаратов за сутки до исследования
- В) прекращать прием ферментных препаратов не нужно

15. В норме с калом выделяется:

- А) не более 10 % от жира, поступившего с пищей
- Б) не более 20% от жира, поступившего с пищей
- В) жир в кале отсутствует

Эрмиталь®



ИЗМЕНЕНИЯ*	ДО	ПОСЛЕ
Информация о приеме препарата у детей	У взрослых применяется...	У взрослых и детей применяется...
Добавлен раздел про прием у беременных	Не следует применять во время беременности...	Применение препарата Эрмиталь® при беременности и в период лактации ВОЗМОЖНО ...
Препарат теперь может без ограничений применяться после приступа острого панкреатитасостояния после приступа острого панкреатита и возобновления питания...

*инструкция по применению препарата Эрмиталь от 22.07.2014 в сравнении с инструкцией от 21.03.2008

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
АО «Нижфарм», Россия, 603950, г. Нижний Новгород, Бокс №459, ул. Салганская, д. 7



Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет им. акад. И.П. Павлова
Минздрава России

Санкт-Петербург
2017