

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: МИФЫ И РЕАЛИИ

И.В. Маев¹, Ю.А. Кучерявый¹, А.Б. Москалева²

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней
и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава, Москва

² НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД, Москва

В статье обсуждается проблема хронического панкреатита (ХП), заболеваемость которым в настоящее время возрастает. Представлены сведения о этиологии, патогенезе панкреатита; современные классификации; методы диагностики и тактика лечения ХП. Дан обзор результатов многочисленных исследований, посвященных изучению фармакологического лечения болевого абдоминального синдрома и экзокринной панкреатической недостаточности ПЖ с помощью ферментных препаратов панкреатина. Во всех проведенных исследованиях, опубликованных до настоящего времени, доказано, что наибольшей эффективностью при лечении панкреатической недостаточности обладают только препараты IV поколения (Креон и аналоги), что в значительной степени определяет целесообразность использования Креона для купирования двух важнейших синдромов ХП – экзокринной панкреатической недостаточности и болевого абдоминального синдрома.

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, болевой абдоминальный синдром, экзокринная панкреатическая недостаточность, панкреатин, Креон

The article discusses the problem of chronic pancreatitis (CP), the incidence of which is currently increasing. The data for the etiology and pathogenesis of pancreatitis, modern classification, and diagnosis and treatment tactics of CP are presented. The article presents review of the results of numerous studies of the pharmacological treatment of abdominal pain and exocrine pancreatic insufficiency with pancreatic enzyme preparations. To date, all published studies proved that only generation IV medications (Creon and analogues) are most effective in the treatment of pancreatic insufficiency that largely determines the usefulness of Creon for reduction of two major syndromes of CP – exocrine pancreatic insufficiency and abdominal pain syndrome.

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, abdominal pain syndrome, exocrine pancreatic insufficiency, pancreatin, Creon

За последние два десятилетия наблюдается интенсивный рост интереса к заболеваниям поджелудочной железы (ПЖ), особенно патологии воспалительного характера, встречающейся наиболее часто, которая имеет лучший прогноз и в большей степени поддается адекватной консервативной терапии и/или малоинвазивному хирургическому вмешательству по сравнению с другими заболеваниями ПЖ (раком, муковисцидозом и др.). Это обусловлено широкой распространенностью панкреатитов (до 9,0 % в структуре заболеваемости органов пищеварения и до 0,6 % в общей клинической практике; в популяции – 8–10 случаев на 100 тыс. населения), а также ростом заболеваемости (более чем в 2 раза) за последние 30 лет.

Хроническим панкреатитом (ХП) болеют преимущественно люди среднего возраста (35–50 лет), при этом частота первичной инвалидизации больных достигает 15 %. Рецидивирующее течение заболевания и развитие осложнений ХП определяют значительное снижение качества жизни и социаль-

ного статуса большинства больных. Летальность после первичного установления диагноза ХП достигает 20 % в течение первых 10 лет и более 50 % – через 20 лет, составляя в среднем 11,9 %. При этом 15–20 % больных ХП погибают от осложнений, связанных с атаками панкреатита, другие – вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений. ХП играет роль “ложе” для развития рака ПЖ. Так, двадцатилетний анамнез ХП повышает риск развития рака ПЖ в 5 раз. Анализ последних статистических данных показал, что параллельно с ростом заболеваемости ХП отмечено увеличение смертности от рака ПЖ в 3 раза, что также подтверждает данную взаимосвязь.

В России отмечен более интенсивный рост заболеваемости панкреатитами. Так, распространенность ХП у взрослых за последние 20 лет увеличилась в 3 раза и достигла 27,4–50,0 случаев на 100 тыс. населения. Считается, что данная тенденция связана с ухудшением экологической ситуации в стране, увеличением потребления алкоголя, в т. ч. низкого качества, сни-

жением качества питания и общего уровня жизни.

Немаловажным в клиническом и социальном плане являются такие особенности ХП, как прогрессирующее течение с постепенным нарастанием внешнесекреторной недостаточности, персистенция болей и диспепсического синдрома, необходимость соблюдения диеты, пожизненного приема ферментных препаратов и гипогликемических средств.

Существенно увеличивает интерес к проблеме панкреатитов, безусловно усложняя скрининг и стандартизацию методов лечения, многообразие этиологических форм ХП: от генетически обусловленных до инфекционных и аутоиммунных. Действительно, ХП – это большая группа хронических заболеваний ПЖ различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, с фазово-прогрессирующими очаговыми, сегментарными или диффузными дегенеративными, деструктивными изменениями ее экзокринной части, атрофией панкреоцитов и замещением их фиброзной тканью; изменениями в протоковой системе с

образованием кист, конкрементов и различной степени нарушения экзокринной и эндокринной функций. Следует отметить, что морфологические изменения, развивающиеся в ПЖ при ХП, однотипны вне зависимости от этиологии заболевания и сохраняются после прекращения воздействия этиологического фактора. Исключение составляет только аутоиммунный панкреатит, при котором отчасти возможно обратное развитие воспалительной инфильтрации и уменьшение объема фиброза в паренхиме ПЖ.

Интерес к ХП закономерно отражается в многочисленных исследованиях, результаты которых далеко не всегда попадают к практикующему врачу. В России более доступны работы обзорного плана, особенно содержащие рекомендации. К сожалению, не все авторы правильно преподносят обзорный материал. Широкая вариативность интерпретации результатов зарубежных исследований, иногда просто неточный перевод в сочетании с достаточно слабой научной базой у ряда практикующих врачей порождают массу мифов, окружающих болезни ПЖ вообще и панкреатиты в частности. Наиболее известные мифы о ХП окружают вопросы фармакотерапии, что резко обостряет важность проблемы ввиду отсутствия многих новых лекарственных средств, необходимых для лечения ХП.

В связи с вышеизложенным среди тысяч публикуемых работ надо уметь выделять систематические обзоры, клинические и экспериментальные исследования, которые по тематическому принципу можно сгруппировать следующим образом:

- научные публикации, обзоры и заключения комитетов и обществ, предлагающие новые классификации, диагностические критерии ХП и алгоритмы диагностической тактики;
- эпидемиологические исследования, посвященные изучению частоты ХП, его осложнений и отдельных признаков, летальность и др.;
- исследования, посвященные разработке, апробации и клиническому применению новых и модернизации известных методик инстру-

ментальной диагностики панкреатитов и ассоциированных с ними синдромов;

- исследования, посвященные разработке и внедрению новых методов лечения, включающие следующие основные направления: фармакотерапию, малоинвазивную хирургию, цитогенетику;
- описательные исследования, посвященные клинической презентации редких клинических случаев (например, в такой форме опубликована большая часть работ по аутоиммунному и наследственному панкреатитам), с описанием одного случая или небольшой серии.

Классификации панкреатита

Среди новых этиологических классификаций, учитывающих все причины панкреатитов, необходимо выделить селективно этиологическую классификацию TIGAR-O (2001) и многофакторную классификацию M-ANNHEIM (Multiple Alcohol, Nicotine, Nutrition, Hereditary, Efférent, Immunological, Metabolic, 2007). В обеих классификациях выделены ранее известные (алкоголь) и относительно недавно доказанные токсические факторы развития ХП (компоненты табачного дыма). Кроме того, выделяется группа наследственных панкреатитов, дифференцированных по типу наследования, — аутосомно-доминантный тип с мутацией в гене катионического трипсиногена (ген PRSS1; мутации R122H и N29I), аутосомно-рецессивный тип в генах панкреатического секреторного ингибитора трипсина (ген SPINK-1; мутации N34S, R67C и др.) и трансмембранного регулятора кистозного фиброза (ген CFTR, включающий более 3000 мутаций, по крайней мере 5 из которых при гетерозиготном носительстве способны привести к развитию ХП). Клинической особенностью наследственных панкреатитов является ранняя клиническая манифестация, быстрое прогрессирование с развитием экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, высокий риск развития рака ПЖ.

Новым и принципиально важным является выделение аутоиммунного панкреатита, ассоциирующегося с

рядом иммунозависимых заболеваний (первичным билиарным циррозом печени, первичным склерозирующим холангитом, воспалительными заболеваниями кишечника, синдромом Шегрена, идиопатическим ретроперитонеальным фиброзом и др.) или являющегося самостоятельной формой с селективным поражением ПЖ и (часто) терминального отдела холедоха. Аутоиммунный панкреатит является наиболее отличительной формой заболевания ввиду патоморфологических особенностей (выраженной лимфоплазматической инфильтрации, быстропрогрессирующим фиброзом вокруг протоков ПЖ с иррегулярным их сужением) и возможностью полного излечения с вероятным обратным развитием фиброза (при своевременном адекватном лечении).

Достаточно большую и гетерогенную группу составляют обструктивные панкреатиты, возникающие вследствие органической патологии большого дуоденального соска, холедоха, двенадцатиперстной кишки (ДПК), лечение которых базируется на хирургических методиках, предпочтительно — малоинвазивных. При своевременной диагностике и лечении эти формы характеризуются хорошим прогнозом.

Таким образом, этиологические классификации, созданные на анализе тысяч проведенных исследований и десятков тысяч описанных наблюдений, позволяют практикующему врачу приблизиться к этиотропному лечению. Именно этиология панкреатита и будет определять лечебную тактику. Однако полноценные алгоритмы ведения больных ХП от момента скрининга до назначения поддерживающего лечения пока отсутствуют.

Методы диагностики хронического панкреатита

Диагностика ХП базируется на три основных составляющие:

- собственно установление диагноза ХП, выявление осложнений и исходов заболевания;
- установление этиологии заболевания, при недостаточной информативности — определение сроков динамических обследований, в отсутствие установленного этиоло-

гического фактора диагноз в текущий период времени трактуется как идиопатический панкреатит, лечение при этом — патогенетическое и симптоматическое;

- выявление и лечение сопутствующей патологии органов пищеварения (часто) и других органов и систем (относительно редко), имитирующей и/или усугубляющей течение ХП (язвенная болезнь, билиарная патология, избыточный бактериальный рост в тонкой кишке, стеноз чревного ствола и др.).

Клинические признаки без морфологической верификации не являются диагностическим критерием ХП, однако по сей день они сохраняют свою актуальность в качестве первичной скрининговой оценки. Наиболее часто встречаются жалобы на боли в животе и диспепсический симптомокомплекс, как правило обусловленный экзокринной панкреатической недостаточностью (диарейный синдром, метеоризм), нередко сочетающийся с явлениями нутритивной недостаточности. Боли в животе носят весьма разнообразный характер. В первые годы после клинической манифестации заболевания боли чаще локализуются в верхних отделах живота — обычно слева (при билиарном ХП возможен центр болей и в правом подреберье), часто весьма интенсивные, нередко иррадируют в спину и характеризуются постпрандиальным усилением (чаще через 30 минут). Клинические синдромы могут сменять друг друга, доминируя в зависимости от стадии заболевания. Так, со временем выраженность боли может стихать, тупые и ноющие боли могут сменяться коликообразными без четкой локализации, постпрандиальное усиление становится более поздним (через 2 часа после еды), исчезает иррадиация. Данная динамика симптомов может являться признаком прогрессирующей атрофии (фиброза) паренхимы ПЖ с развитием экзокринной панкреатической недостаточности. Таким образом, может быть развеян миф о “патогномичности” т. н. опоясывающих болей для диагноза ХП.

Анамнестически выявляют наличие повторных атак ХП, алкогольный и

наследственный анамнез, данные о заболеваниях желчевыводящих путей и ДПК, гиперпаратиреозе, гиперлипидемии, хронических аутоиммунных заболеваниях и др. Для большинства пациентов характерно удовлетворительное состояние, за исключением случаев с тяжелой белково-энергетической недостаточностью (квашиоркор, маразм, смешанная форма), выраженным болевым абдоминальным синдромом и/или тяжелым течением панкреатогенного сахарного диабета.

Данные дополнительных методов исследования характеризуются большей диагностической ценностью для выявления ХП:

1. При помощи методик визуализации обнаруживают неравномерность контуров ПЖ, повышение эхогенности паренхимы (за исключением аутоиммунного ХП), изменение размеров ПЖ, кисты, кальцификацию паренхимы и конкременты в протоковой системе, дилатацию и стриктуры панкреатических протоков. Комбинация ультразвукового исследования и мультиспиральной компьютерной томографии вполне достаточна для выявления признаков ХП. Прочие методы визуализации (магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) чаще используются для уточнения диагноза и/или установления этиологии заболевания.
2. Исследование содержания (активности) панкреатических ферментов в крови и моче (амилазы, липазы, трипсина, эластазы и др.) имеет вспомогательное значение, поскольку данные тесты обладают низкой чувствительностью и специфичностью (относительно большую диагностическую ценность имеет метод определения эластазы в сыворотке крови), особенно на поздних стадиях ХП, когда значительно снижен объем функционирующей паренхимы ПЖ и процессы фиброобразования и атрофии преобладают над цитолизом панкреатитов.
3. Генетическое исследование, выявляющее мутации генов катионического трипсиногена PRSS1, панкреа-

тического секреторного ингибитора трипсина SPINK-1 и мутации гена CFTR.

4. Методы изучения экзокринной функции ПЖ:
 - зондовые (стандартный секретин-панкреозиминный тест и тест Лунда);
 - беззондовые методы выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ (NBT-РАВА-тест; панкреато-лауриловый и йодолиповый тесты, дыхательные тесты с использованием ¹⁴С-триолеина или ¹³С-триоктаноина и др.);
 - тесты на недорасщепленные и неусвоенные компоненты пищи в кале (копрограмма, содержание жира в кале);
 - оценка содержания панкреатических ферментов (эластазы, липазы, химотрипсина) в кале. Определение фекальной эластазы-1 иммуноферментным методом (эластазный тест) является стандартным методом исследования функции ПЖ, поскольку эластаза-1 абсолютно специфична для ПЖ и почти не разрушается при прохождении через желудочно-кишечный тракт, что обеспечивает высокую воспроизводимость результатов. Исследование эластазы кала характеризуется, пожалуй, наилучшим соотношением цена/диагностическая точность в отсутствие инвазивности. Доступность метода в России как для научного, так и для рутинного использования привела к формированию ряда заблуждений. Так, существует мнение, что данный тест целесообразно использовать в динамике якобы для определения эффективности того или иного вида фармакологического воздействия на ПЖ, например: “если концентрация эластазы в кале снижается, это свидетельствует об ингибировании панкреатической секреции”. Или, напротив, отсутствие какой-либо динамики трактуется как “недостаточная эффективность проводимой терапии”. На самом деле эластаза кала и только в том случае, если тест собран правильно, четко коррелирует с выраженностью структурных изменений ПЖ, достоверно отражая степень экзокринной панкреатиче-

ской недостаточности. Поэтому для рутинной работы с этим тестом надо знать несколько важнейших правил:

- диагностическая точность определения эластазы в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным (низким значениям эластазы) за счет разведения фермента; аналогичная ситуация только с другим механизмом может отмечаться при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке за счет бактериального гидролиза эластазы. Поэтому уточнять степень экзокринной панкреатической недостаточности (что четко просматривается в известных рекомендациях Американской и Германской гастроэнтерологических ассоциаций) имеет смысл после редукции/минимизации основных проявлений экзокринной панкреатической недостаточности (диареи, стеатореи) на фоне стартовой терапии современными полиферментными препаратами (минимикросферами или микро-таблетками);
- ориентация на конкретные результаты теста имеет значение только в том случае, если есть три возможных варианта: эластаза более 200 мкг/г – нет первичной экзокринной недостаточности (истинной, за счет снижения выработки самой ПЖ ферментов до уровня 5–10 % от физиологической нормы); эластаза менее 200 мкг/г – первичная экзокринная недостаточность (0–100 мкг/г – тяжелая; 101–200 – средняя или легкая). При уровне эластазы менее 200 мкг/г в отсутствие диареи и ярких клинических признаков синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке, т. е. при высоковероятном наличии первичной экзокринной панкреатической недостаточности, имеется показание к пожизненной, чаще всего для т. н. высокодозовой, заместительной ферментной терапии;
- определять уровень эластазы в динамике практически не имеет смысла, т. к. число оставшихся, функционально готовых к

секреции клеток ПЖ не может увеличиться. С другой стороны, может показаться, что динамическое определение может выявить динамику прогрессирования панкреатической недостаточности. Возможно, и так, однако ни в одной известной нам работе с достаточным уровнем доказательности этого до сих пор показано не было. С другой стороны, это ровным счетом ничего не меняет. Больному показана пожизненная заместительная ферментная терапия минимикросферами, а уровень эластазы дает только ориентировочное представление о том, в какой минимально эффективной дозе могут “работать” минимикросферы (как было отмечено в наших работах, при уровне эластазы менее 100 мкг/г требуется назначение минимикросферического панкреатина с содержанием не менее 150 тыс. ЕД липазы в сутки [1]).

5. Биопсия ПЖ проводится в обязательном порядке при подозрении на аутоиммунный панкреатит или опухоль. Выполняется только под контролем методик визуализации (трансабдоминального и эндоскопического ультразвукового исследования, компьютерной томографии), а также при расхождении клинико-лабораторных данных и данных лучевых методов исследования.

Реализация подобного подхода позволяет своевременно и достаточно надежно диагностировать ХП, выявлять этиологию заболевания и определять ряд триггерных факторов, выявлять осложнения и исходы, определять тяжесть течения и прогноз. При соблюдении больными приверженности лечению практически во всех случаях достигается улучшение качества жизни.

В основе подобного подхода, несмотря на кажущиеся исходные затраты на этапе скрининга, лежит существенный фармакоэкономический эффект за счет минимизации числа случаев повторного обследования и назначения дополнительных лекарственных средств с симптоматической и патогнетической целью, прогрессирования заболевания и развития

осложнений (прямые затраты), ухудшения качества жизни (косвенные затраты).

Тактика лечения ХП

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

Так, при обструктивных панкреатитах, вызванных, например, аденомой большого дуоденального соска и развитием протоковой гипертензии, методикой выбора является хирургическая (эндоскопическая) декомпрессия главного панкреатического протока, а консервативное лечение эффекта не дает и является, по сути, симптоматическим. Наиболее часто выполняются эндоскопическая папиллосфинктеротомия, дренирование (стентирование) главного панкреатического протока и/или холедоха. К хирургическим методам также относят проведение латеральной панкреатоэюностомии у больных с резистентным к фармакотерапии болевым абдоминальным синдромом и наличием дилатации главного панкреатического протока либо проведение дуоденумсохраняющих оперативных вмешательств в объеме резекции головки ПЖ, реже – панкреатодуоденальной резекции. При ауоиммунном панкреатите, напротив, методикой выбора является монотерапия пероральными кортикостероидами (30–40 мг/сут) в течение не менее 4–6 недель. За этот период либо становится очевидной положительная динамика, что подтверждает диагноз и правильность тактики, либо мы получаем достаточно информации для принятия другого решения (усиления терапии азатиоприном, препаратами урсодеооксиголевой кислоты, стентирования главного панкреатического протока, холедоха и др.).

Купирование болей является наиболее важной задачей лечения ХП и достигается при исключении употребления алкоголя, прекращении курения, использовании методики лечебного питания, применении фармакотерапии (ферментных препара-

тов, блокаторов желудочной секреции, анальгетиков и спазмолитиков). Эффективность препаратов панкреатина объясняется тем фактом, что трипсин, входящий в состав панкреатина, оказывает ингибирующее действие на панкреатическую секрецию. Механизм действия заключается в инактивации холецистокинин-рилизинг-фактора с последующим снижением экспрессии холецистокинина, являющегося одним из основных стимуляторов секреции ПЖ. Для блокады панкреатической секреции содержание трипсина в просвете ДПК должно составлять 150–300 мг в течение часа. Содержание липазы, играющей не менее важную роль в ингибировании секреции ПЖ, для обеспечения гидролиза нейтрального жира должно достигать не менее 20 тыс. ЕД.

Исследования, посвященные лечению ХП

Очередной миф, окружающий проблему купирования панкреатической боли у больных ХП препаратами панкреатина, заключается якобы в преимуществе таблетированных препаратов над современными микрокапсулами и минимикросферами. Исходя из известных исторических фактов начиная с 1970-х гг. сначала в экспериментальных работах на животных [2, 3], а в 1977 г. и у человека был описан механизм обратной связи блокирования панкреатической секреции панкреатином [4]. В дальнейшем несколько групп исследователей подтвердили, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов ПЖ [5–8]. Таким образом, представляется логичным, что у пациентов с ХП сниженная секреция панкреатических ферментов при внешнесекреторной недостаточности может приводить к гиперстимуляции ПЖ высокими уровнями холецистокинина в плазме крови, и, следовательно, к появлению или усугублению болевого абдоминального синдрома. Таким образом, открытие механизма отрицательной обратной связи позволило Isakson G. и Ihse I. еще в начале 1980-х гг. обосновать применение полиферментных препаратов с высо-

кой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП посредством дуоденопанкреатического механизма обратной связи [9]. Авторы, по данным проведенного двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования, сообщили, что на фоне приема таблеток безоболочечного панкреатина с высоким содержанием протеаз у больных ХП происходит снижение выраженности болевого абдоминального синдрома на 30 %. При этом у 15 из 19 больных отмечено уменьшение числа болевых приступов [9]. Однако следует отметить, что данный подход оказался эффективным только у пациентов с умеренной панкреатической недостаточностью.

Slaff J. и соавт. в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого перекрестного исследования наблюдали 20 пациентов с болевой формой ХП [8]. Уменьшение выраженности болевого абдоминального синдрома на фоне приема безоболочечных таблеток панкреатина наблюдалось у девяти пациентов с легкой и умеренно выраженной экзокринной недостаточностью ПЖ, в то время как аналогичный эффект отмечен только у 2 из 11 больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ.

Необходимо отметить, что в двух вышеприведенных исследованиях большинство больных, ответивших на лечение ферментами, были женщинами с идиопатическим ХП, тогда как резистентными оказались преимущественно мужчины с алкогольным ХП. Как известно, хронический алкогольный панкреатит в отличие от других этиологических форм панкреатита (за исключением наследственного) сопровождается образованием в протоковой системе ПЖ белковых пробок (на ранней стадии) и конкрементов (на поздней стадии). Выраженный вируснолитиаз сопровождается дилатацией протоковой системы ПЖ и интенсивной панкреатической болью. Купировать болевой синдром у таких больных при монотерапии ферментами невозможно, что и объясняет факт эффективности панкреатина преимущественно у женщин.

Хороший эффект при использовании ферментов у больных болевой формой

ХП в рамках контролируемого исследования был также показан Ramo D. и соавт. [10]. В целом результаты приведенных выше трех двойных слепых исследований оказались весьма позитивными: хороший результат применения полиферментных препаратов у больных болевой формой ХП был достигнут в 73 % случаев (у 36 из 49 наблюдаемых пациентов) [8–10]. Необходимо отметить, что во всех приведенных выше исследованиях применялся панкреатин без кислотозащитной оболочки с высоким содержанием протеаз (Котазим, Виоказа).

Однако в двойном слепом 4-недельном перекрестном плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в Дании, пероральное применение двух капсул панкреазы (энтеросолюбильные микрокапсулы) с каждым приемом пищи лишь незначительно уменьшало выраженность болевого абдоминального синдрома у больных ХП по сравнению с эффектом плацебо [11]. В другом многоцентровом 2-недельном плацебо-контролируемом исследовании было показано, что прием ферментных препаратов IV поколения в кишечнорастворимой оболочке во время еды не влияет на выраженность болевого абдоминального синдрома у больных ХП [12]. Полученные результаты были объяснены тем, что ингибирование обратной связи зависит от наличия высоких концентраций протеаз именно в просвете ДПК. Поскольку энтеросолюбильные препараты достигают максимальной активности в дистальной ее части, они могут быть менее эффективными в разрушении холецистокинин-рилизинг пептидов, а следовательно, и меньше влиять на снижение уровня холецистокинина и, соответственно, уменьшение боли [13]. В 4-месячном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании применялись кишечнорастворимые микрокапсулы, активирующиеся при более низких значениях pH (> 5), чем ранее использованные микрокапсулы (pH > 6). Авторам удалось доказать, что изменение фармакокинетики препарата привело к достижению высокого уровня трипсина в просвете ДПК. Однако достоверной динамики купирования панкреатической боли отмечено

не было [14]. В то же время нельзя не отметить тот факт, что в когорты больных в вышеприведенных исследованиях [11, 12, 14] было включено небольшое число женщин, которые в предшествующих контролируемых исследованиях в наибольшей степени отвечали на терапию ферментными препаратами. Кроме того, подавляющее число включенных в эти исследования пациентов были с алкогольным ХП, для которого характерен интенсивный болевой абдоминальный синдром, имеющий другие патологические механизмы (вирсунголитиаз, псевдокисты и т. п.). Таким образом, наиболее важным выводом, следующим из анализа проведенных контролируемых исследований, можно назвать факт возможности достижения высоких концентраций протеаз в просвете ДПК при использовании препаратов IV поколения.

Итак, в последнее время нередко декларируется миф, что для купирования боли у больных ХП рекомендовано применять таблетированные препараты панкреатина. При этом авторы

мифической идеи, не задумываясь, а скорее просто не зная, экстраполируют полученные 30 лет назад весьма скромные и не без дефектов дизайна данные об эффективности безоболочечного панкреатина на “современные” для России энтеросолюбильные таблетки панкреатина. В первую очередь следует отметить, что неэнтеросолюбильные таблетированные препараты панкреатина не представлены на фармакологическом рынке в России и поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы по кишечнорастворимым таблеткам нет в принципе.

Таким образом, если исходить из позиций доказательной медицины, то практикующие врачи в России оказываются перед серьезным выбором — назначать таблетированные энтеросолюбильные препараты панкреатина, эффективность которых вообще не доказана в контролируемых исследованиях, или назначать минимикросферические (микротаблетированные) современные полиферментные препараты, эффективность которых в кон-

тролируемых исследованиях была неоднозначной, что в определенной мере объясняется особенностями дизайна.

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

Эффективная терапия нарушений пищеварения

Креон®

синхронный пассаж с химусом

быстрое высвобождение ферментов

МиниМикроСферы МаксЭффект

большая площадь соприкосновения с химусом

Реклама

инактивируются при $\text{pH} < 3$ и 4 соответственно), достигающей 80 %.

Таким образом, отсутствие безоболочечных препаратов панкреатина в России, отсутствие доказательной базы эффективности таблетированных энтеросолюбильных препаратов в купировании боли при ХП, отсутствие целесообразности их применения с учетом особенностей физиологии человека ставят перед практикующим врачом серьезный вопрос: что назначать больным с панкреатическими болями? Другой, закономерно возникающий вопрос, логично исходящий из уст врача-практика: как можно говорить о неэффективности и нецелесообразности использования таблеток панкреатина, если мы в практической работе видим эффект?

Ответ на первый вопрос напрашивается сам собой — если в XXI в. мы ориентируемся на доказательную медицину, мы обязаны использовать препараты, показавшие хотя бы частичную эффективность в контролируемых исследованиях — т. е. ферментные препараты IV поколения (минимикросферы или микропланкетки), поскольку неэнтеросолюбильные таблетированные препараты в России недоступны. Что касается второго вопроса, то личный опыт врача является слабым аргументом по сравнению с контролируемыми исследованиями (5-й и 2-й уровни доказательной медицины соответственно). Кроме того, традиционное ведение таких больных в России включает диетотерапию, дополнительное использование миотропных спазмолитиков, прокинетики, антисекреторных, обезболивающих и психотропных препаратов. Больных, страдающих болевой формой панкреатита и получающих монотерапию ферментами, практически нет. Как можно оценить эффект таблеток панкреатина при комплексном лечении?

Безусловно мы имеем несколько простых сравнительных и описательных отечественных (за рубежом таковых просто нет) исследований, не способных конкурировать по уровню доказательности, показывающих эффективность энтеросолюбильных таблеток купировать боль. С позиций физиологии пищеварения и фар-

макокинетики энтеросолюбильные таблетки в результате длительного нахождения в желудке с частичной (до 80 %) инактивацией активных компонентов попадают в ДПК во внепищеварительную фазу, где трипсин способен разрушать релизинг-пептиды и уменьшать межпищеварительную секрецию ПЖ.

Таким образом, на постпрандиальное усиление секреторного напряжения ПЖ и классическое усиление болей после приема пищи у больных ХП таблетки панкреатина, покрытые энтеросолюбильной оболочкой, повлиять никак не могут. Длительность нахождения таблеток, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, в желудке не известна. Возможно, период их фрагментации и эвакуации у ряда больных, придерживающихся рекомендаций частого дробного питания, примерно равен промежуткам между приемами пищи. Другими словами, панкреатин из таблеток, принятых во время завтрака, попадает в ДПК только перед полдником. Данная гипотеза пока не имеет доказательной базы, но ее косвенные подтверждения все же есть. Так, в недавнем пилотном исследовании минимикросферический панкреатин (Креон) применялся за 20 минут до (а не во время!) еды с хорошим эффектом в отношении купирования боли по сравнению с традиционным приемом [15].

Исходя из патофизиологии ХП и фармакокинетики Креона, пик разрушения энтеросолюбильной оболочки которого отмечается при $\text{pH} 6$, препарат, принимаемый до еды, частично успевает попасть в проксимальные отделы ДПК до начала постпрандиального кислотного сброса, т. е. при близких к нейтральным значениям pH . Это способствует разрушению энтеросолюбильных оболочек минимикросфер, активации трипсина в проксимальной части ДПК и разрушению релизинг-пептидов. Протеазы (1000 ЕД) обеспечивают продолжительность и силу эффекта, а 25 тыс. ЕД липазы способны полностью обеспечить гидролиз жиров, особенно в условиях соблюдения больным ХП классической диеты (редуцированной по жиру).

Исследования последних лет пока-

зали высокую эффективность микрокапсулированных энтеросолюбильных препаратов панкреатина с высоким содержанием протеаз в лечении болевого абдоминального синдрома при ХП. Так, по данным Ивашкина В.Т. и соавт., прием микросферического панкреатина у больных ХП приводил к достоверному купированию болевого абдоминального синдрома, причем степень уменьшения боли по результатам проведенного факторного анализа достоверно зависела от степени подавления экзокринной функции ПЖ. Кроме того, была установлена зависимость между дозой ферментного препарата и динамикой купирования боли [16]. Таким образом, миф о целесообразности применения энтеросолюбильных таблеток у больных ХП с целью купирования боли, мягко говоря, несостоятелен.

Очередной миф касается лечения внешнесекреторной недостаточности и заключается в мнении о достаточности назначения любого препарата панкреатина в дозах 6000–10 000 ЕД липазы на прием пищи. При этом в ведущих отечественных и зарубежных работах по панкреатологии говорится о том, что лечение экзокринной панкреатической недостаточности ПЖ включает не только заместительную ферментную терапию, но и специфическую нутритивную коррекцию, которая складывается из рекомендаций общего характера: высокое содержание белка в рационе (до 150 г/сут), снижение на 50 % от нормы содержания в пище жиров. Рекомендуются преимущественно среднецепочечные триглицериды, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, которые легче перевариваются панкреатической липазой и всасываются без образования мицелл, антиоксидантные витаминно-минеральные комплексы с достаточным содержанием жирорастворимых витаминов.

Указанный миф в последние годы практически развеян — все и всюду говорит о необходимости назначения именно препаратов IV поколения (энтеросолюбильных минимикросфер). Однако наш опыт общения с практикующими врачами подтверждает неутешительный факт — в России продолжают рекомендовать таблетки

панкреатина различных производителей и, что особенно печально, порой назначают не только чистый панкреатин, но и препараты с компонентами желчи. Как уже отмечалось выше, таблетки панкреатина из-за большого размера не проникают в ДПК одновременно с химусом и практически не принимают участия в гидролизе. Другой причиной, объясняющей их практическую непригодность, является низкое содержание липазы в 1 таблетке, что определяет необходимость применения не менее 5–7 таблеток на прием пищи, и это без учета того, что препарат частично инактивируется в желудке при “разваливании” крупной таблетки, так что потенциальная доза выше еще минимум в 2 раза.

Поэтому только современные полиферментные препараты с активностью

25–40 тыс. ЕД липазы (Креон) способны полностью заместить экзокринную функцию ПЖ и при ХП с внешнесекреторной недостаточностью. Их назначают пожизненно, однако вариабельность дозы зависит от соблюдения больным диеты. При выборе дозы панкреатина необходимо руководствоваться данными об активности фекальной эластазы (о чем говорилось выше). Коррекция дозы осуществляется с учетом клинических данных (купирование диареи и стеатореи, метеоризма, стабилизация и набор массы тела), лабораторных данных (снижение содержания жира в стуле, уменьшение объема фекалий, исчезновение нейтрального жира при микроскопии), результатов дыхательных изотопных исследований с мечеными триглицеридами или крахмалом.

Заключение

Только применение более современных препаратов, сочетающих кислотоустойчивость, одновременный с химусом пилоро-дуоденальный транзит, быструю активацию, высокое содержание протеаз является залогом успешного лечения и улучшения качества жизни больных. Во всех проведенных исследованиях, опубликованных до настоящего времени, доказано, что наибольшей эффективностью при лечении панкреатической недостаточности обладают только препараты IV поколения (Креон и аналоги), что в значительной степени определяет целесообразность использования Креона для купирования двух важнейших синдромов ХП — экзокринной панкреатической недостаточности и болевого абдоминального синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Заместительная ферментная терапия при панкреатической недостаточности // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. № 5. С. 19–28.
2. Green GM, Lyman RL. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion as a mechanism for trypsin inhibitor-induced hypersecretion in rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972;140:6.
3. Louie DS, May D, Miller P, et al. Cholecystokinin mediates feedback regulation of pancreatic enzyme secretion in rats. *Am J Physiol* 1986;250:252.
4. Ihse I, Lilja P, Lundquist I. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man. *Digestion* 1977;15:303.
5. Calan J, Bojarski JC, Spriner CJ. Raw soya-bean flour increases cholecystokinin release in man. *Br J Nutr* 1987;58:175.
6. Liener JE, Goodale RL, Deshmukh A, et al. Effect of a trypsin inhibitor from soya-beans (Bowman-Birk) on the secretory activity of the human pancreas. *Gastroenterology* 1988;94:419.
7. Owyang C, Louie D, Tatum D. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion. *J Clin Invest* 1986;77:2042.
8. Slaff JI, Jacobson D, Tillman CR, et al. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology* 1984;87:44.
9. Isakson G, Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:97–102.
10. Ramo DJ, Puolakkainen PA, Seppalo K, et al. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:688.
11. Halgreen H, Pedersen NT, Worning H. Symptomatic effect of pancreatic enzyme therapy in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:104.
12. Mossner J, Secknus R, Meyer J, et al. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial. *Digestion* 1992;53:54.
13. Campbell D, Jadunandan I, Curington A, et al. Alcoholic and idiopathic patients with painful chronic pancreatitis do not experience suppression of CCK levels or pain relief following treatment with enteric-coated preparation. *Gastroenterology* 1992;102:259.
14. Malesci A, Gala E, Fioretta A, et al. No effect of long term treatment with pancreatic extract on recurrent abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:392.
15. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодиков Г.В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами // Фарматека. 2008. № 13. С. 103–08.
16. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2001. № 5. С. 15–9.

Информация об авторах:

Маев Игорь Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава;
Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГОУ ВПО МГМСУ Росздрава.
 Тел. 8 (499) 187-09-72, e-mail: proped@mail.ru;
Москалева Анна Борисовна — врач-гастроэнтеролог отделения гастроэнтерологии НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО РЖД.