

Хронический панкреатит: вопросы остаются

(Материалы авторской программы академика РАН,
профессора В.Т. Ивашкина на портале *internist.ru* 6 марта 2015 г.)

В.Т. Ивашкин, К.В. Ивашкин, А.В. Охлобыстин

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

Chronic pancreatitis: issues remain unresolved

(Data of the author's program of academician of the Russian Academy
of Science, professor Vladimir T. Ivashkin at *internist.ru*
www-portal, March, 6, 2015)

V.T. Ivashkin, K.V. Ivashkin, A.V. Okhlobystin

«Sechenov First Moscow state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Moscow, the Russian Federation

Основные положения. Статья посвящена одному из важнейших синдромов, возникающих при хроническом панкреатите – экзокринной панкреатической недостаточности поджелудочной железы. Клинические проявления экзокринной недостаточности – диарея со стеатореей, вздутие живота (неспецифичны и неустойчивы). Лабораторная диагностика в нашей стране основывается на единственном методе – определении величины панкреатической эластазы в кале; тест имеет низкую чувствительность и специфичность, характеризуется плохой воспроизводимостью.

В связи с этим в практических условиях целесообразно контролировать как тяжесть нарушений панкреатической секреции, так и эффективность ферментной заместительной терапии по показателям трофологического статуса пациента с использованием как клинических (индекс массы тела), так и лабораторных данных (уровень преальбумина, ретинол-связывающего белка, холестерина, магния в сыворотке крови).

Key points. Article is devoted to one of the major syndromes of chronic pancreatitis — exocrine pancreatic insufficiency. Clinical symptoms of exocrine insufficiency: diarrhea with steatorrhea and flatulence are nonspecific and inconsistent. Laboratory diagnostics nowadays in our country is based on a single method — pancreatic elastase stool test which has low sensitivity and specificity, moreover it is characterized by low reproducibility.

Thus, in practical situation it is reasonable to control both severity of disorders of pancreatic secretion, and efficacy of enzyme replacement therapy according to scores of trophological status of the patient both clinical (BMI), and laboratory (serum levels of prealbumin, retinol-binding protein, cholesterol, magnesium).

Treatment should include high dose microgranulated enzymes in the form of capsules (the starting dose should be no less than 40 U of lipolytic activity per meal) as well as proton pump inhibitors. Replacement treatment should be life-long.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pancreas.

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: *okhlobystin@mail.ru*; 119991, Москва, ул. Погодинская, д.1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Okhlobystin Alexey V — MD, lecturer, Chair of internal diseases propedeutics, medical faculty, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: *okhlobystin@mail.ru*; 119991, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld. 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, UCH#2, «Sechenov First Moscow state medical university»

Лечебная схема должна включать капсулированные микротаблетированные ферменты в высокой дозе (от 40 тыс. ед. на прием пищи), а также ингибиторы протонной помпы. Заместительная терапия назначается пожизненно.

Ключевые слова: хронический панкреатит, экзокринная панкреатическая недостаточность, поджелудочная железа.

Хронический панкреатит (ХП) и другие заболевания *поджелудочной железы* (ПЖ) — это классическая проблема внутренней медицины по разным причинам, в частности в силу локализации органа. Многие характерные особенности симптоматики панкреатита связаны с тем, что поджелудочная железа, как и почки, мочеточники, восходяще-нисходящий отдел толстой кишки, локализуются забрюшинно. Ретроперитонеальная локализация железы часто делает симптоматику панкреатита неотчетливой, смазанной. В результате, несмотря на кажущееся абсолютно ясное клиническое представление о пациенте, могут обнаруживаться изменения ПЖ, которые, вероятно, оказывают влияние на исход заболевания и в полной мере не распознаются ни терапевтами, ни хирургами.

Так, в одну из клиник поступила пациентка с тяжелым финальным циррозом печени (класс С по Child–Turcotte–Pugh) с резистентным асцитом и болями в левом боку. Дифференциальный диагноз был сложен из-за прогрессирующего ухудшения состояния больной, которое не позволяло применить весь арсенал диагностических средств. Определялись боли в левом боку, левой половине грудной клетки, левой половине живота с иррадиацией в левое плечо и гиперамилаземией. В качестве одного из компонентов диагноза был установлен «острый панкреатит». Вскоре пациентка погибла. На секции были обнаружены многоочаговые деструктивные некротические изменения в хвосте поджелудочной железы и левосторонний поддиафрагмальный абсцесс, т. е. сочетание деструктивного панкреатита и некроза внепанкреатической клетчатки с формированием абсцесса. Специалисты, работающие в многопрофильных клиниках, знают, что вовлеченность железы в воспалительный процесс остается довольно высокой, и ее заболевания часто служат или фоном, или дают тяжелые осложнения, которые могут стать причиной декомпенсации других хронических заболеваний.

Хронический панкреатит — воспалительное заболевание, которое постепенно приводит к развитию необратимых морфологических изменений паренхимы ПЖ и снижению ее функциональной активности. Несмотря на то, что это заболевание известно очень давно, в настоящее время у каждого больного наблюдаются свои особенности. Основным клиническим симптомом хронического

панкреатита является прежде всего абдоминальная боль, чаще в эпигастральной области, возникающая или усиливающаяся после еды. Боль может быть настолько сильной, что пациенты отказываются от приема пищи. Нередко она иррадирует в поясничную область или распространяется по типу пояса (полупояса), охватывая эпигастрий, подреберье и поясницу. У некоторых пациентов приступы могут быть не выраженными или отмечаются постоянные боли [1].

По мере снижения функции поджелудочной железы уменьшается количество вырабатываемых ею ферментов и нарушается процесс переваривания пищи, в связи с чем больных могут беспокоить метеоризм, вздутие, урчание в животе. Главным показателем снижения функции железы выступает стеаторея, которую можно оценить по количеству нейтрального жира в кале. В настоящее время основным диагностическим маркером нарушения функции ПЖ является снижение активности эластазы кала. В дальнейшем при усугублении недостаточности функции железы нарушается всасывание жиров и жирорастворимых витаминов. В результате развивается трофологическая недостаточность вплоть до алиментарного маразма и квашиоркора.

В помощь практикующему врачу разработана Марсельская классификация хронического панкреатита (табл. 1), представляющая систематический подход к анализу конкретного случая с нескольких точек зрения [2, 3]. Сначала об этиологии заболевания. Для оценки прогноза важно понимать, что привело к развитию панкреатита и какие профилактические меры могут быть приняты, чтобы исключить его прогрессирование. Одна из основных причин развития хронического панкреатита — это, безусловно, употребление алкоголя. Вот почему врачу крайне важно убедить пациента отказаться от его приема. Если это лекарственно-индуцированный панкреатит, необходимо исключить применение лекарственных препаратов, которые привели к его развитию. Если у пациента желчнокаменная болезнь, следует оценить уровень и тяжесть вызванных холелитиазом нарушений и возможность эндоскопического или хирургического лечения для предотвращения эпизодов острого панкреатита.

Клинически наиболее яркой является болевая форма. В этом случае диагноз не вызывает сомне-

Таблица 1.

Марсельская классификация хронического панкреатита

1. По этиологии – Билиарно-зависимый – Алкогольный – Дисметаболический – Инфекционный – Лекарственный – Идиопатический 2. По клиническим проявлениям – Болевой – Диспептический – Сочетанный – Латентный	3. По морфологическим признакам – Интерстициально-отечный – Паренхиматозный – Фиброзно-склеротический – Гиперпластический – Кистозный 4. По характеру клинического течения – Редко рецидивирующий – Часто рецидивирующий – С постоянно присутствующей симптоматикой ХП
--	--

ний уже на этапе сбора анамнеза. Часто на первый план выступают диспептические синдромы, и на ранних стадиях заболевания, вплоть до развития необратимых морфологических изменений, захватывающих большую часть поджелудочной железы, воспалительный процесс может протекать латентно. С точки зрения морфолога выявленные изменения могут проявляться в виде воспалительного инфильтрата в ткани железы, отека паренхимы. Возможно развитие выраженных фиброзных, склеротических изменений железы, липоматоза (рис. 1). У некоторых больных наблюдается формирование псевдокист на фоне воспалительно-деструктивных изменений (рис. 2). Клинически хронический панкреатит может протекать с различной частотой обострений.

Таким образом, оценив больного по указанным четырем критериям, можно предположить этиологию, вариант течения и прогноз пациента с хроническим панкреатитом.

Рис. 3 иллюстрирует основные этапы патогенеза панкреатита. При повреждении клеток ПЖ происходит внутриклеточная активация зимогенов, в результате чего развивается некроз ацинарных клеток.

При нарушении оттока секрета железы нарушается целостность мелких дуктулов и постепенно атрофируются дольки. Это приводит к активации ферментов непосредственно в ткани поджелудочной железы, где появляются участки некроза и геморрагии, формируется воспалительный инфильтрат, исходом которого может быть отложение ионов кальция. В зависимости от степени выраженности воспаления развивается поражение интерстиция, возникает очаговый острый панкреатит или некроз ткани железы.

В процессе лечения у пациентов с билиарным или алкогольным панкреатитом следует учитывать сопутствующую медикаментозную терапию. В клинической практике можно столкнуться с панкреатитами, индуцированными приемом эстрогенов и препаратов 5-аминосалициловой кислоты, известны случаи лекарственных панкреатитов, вызванных приемом антибактериальных препаратов и иммуносупрессоров.

Как было упомянуто выше, исходом воспалительных изменений в ткани поджелудочной железы является нарушение ее функций с развитием экзокринной и эндокринной недостаточности. Эти состояния, бесспорно, подлежат коррекции как

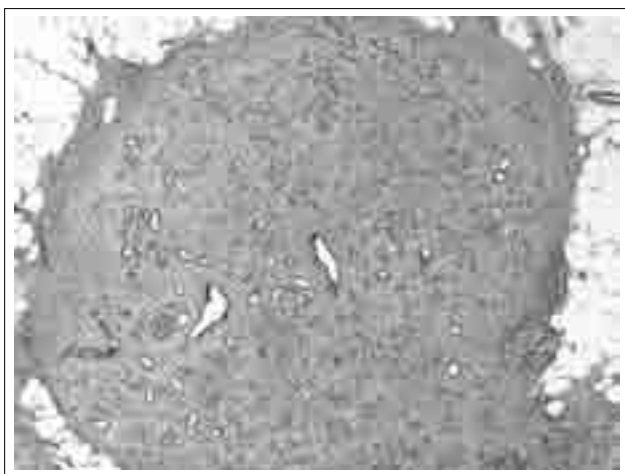


Рис. 1. Разрушение паренхимы экзокринной части поджелудочной железы, замещение ее фиброзной и жировой тканью [4]

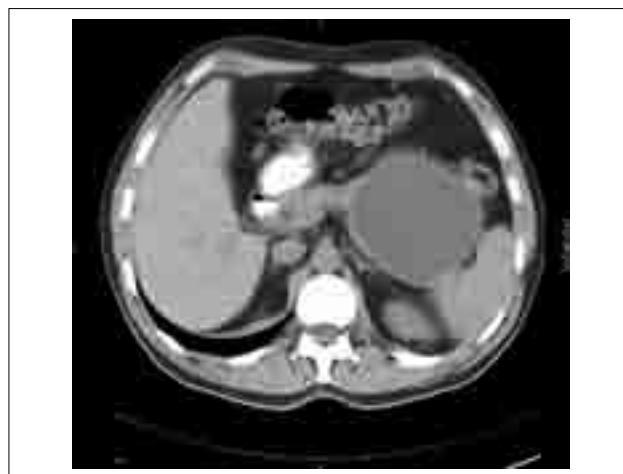


Рис. 2. Псевдокиста хвоста поджелудочной железы (Соколова И.А., 1996)



Рис. 3. Патогенез панкреатита

гастроэнтерологами, так и терапевтами и эндокринологами. Нарушение внешнесекреторной функции в первую очередь проявляется развитием стеатореи, увеличением частоты дефекаций и объема каловых масс. Безусловно, оценить количество каловых масс сложно, однако при сборе анамнеза стоит уделять внимание не только частому неоформленному стулу, но и увеличению его объема. Постепенно у пациента наблюдается потеря массы тела с уменьшением мышечной массы. За счет нарушения всасывания жирорастворимых витаминов появляются сухость и шелушение кожных покровов. Эти симптомы указывают на постепенное развитие трофологической недостаточности. Исходом нарушений эндокринной функции бывает развитие сахарного диабета. При этом уровень глюкозы зачастую возможно корректировать лишь инсулинотерапией [5].

Говоря о канцерогенном потенциале хронического панкреатита, стоит отметить, что в большинстве случаев злокачественные опухоли возникают в уже измененной ткани железы. Согласно мировой статистике, рак поджелудочной железы не имеет лидирующих позиций и в 2008 г. занимал 13-е место среди всех новообразований. Однако по смертности он находится на 8-м месте, что свидетельствует о двух факторах. *Во-первых*, его ранняя диагностика — до сих пор очень трудная задача, даже при наличии гистологического материала (рис. 4). Нередко самые современные методы исследования могут давать противоречивые результаты и не позволяют надежно дифференцировать воспалительные изменения от опухолевых, особенно при их сочетании. *Во-вторых*, это связано со сложностью радикального лечения

данной патологии и низкой эффективностью паллиативных методов у пациентов с метастатическим раком. Показатели заболеваемости и смертности от панкреатической аденокарциномы практически равны [6].

Следует отметить, что на поздних стадиях оперативное лечение рака поджелудочной железы практически невозможно, а на ранних стадиях это заболевание, к сожалению, диагностируется редко. Часто на момент установления диагноза выживаемость пациентов составляет лишь 10% в течение года и менее 1% — в течение пяти лет. Модель развития рака поджелудочной железы включает ускоренную пролиферацию клеток



Рис. 4. Биоптат поджелудочной железы больного хроническим панкреатитом. Видны две группы клеток цилиндрического эпителия с измененной архитектурой, крупными ядрами с нарушенной полярностью [4]

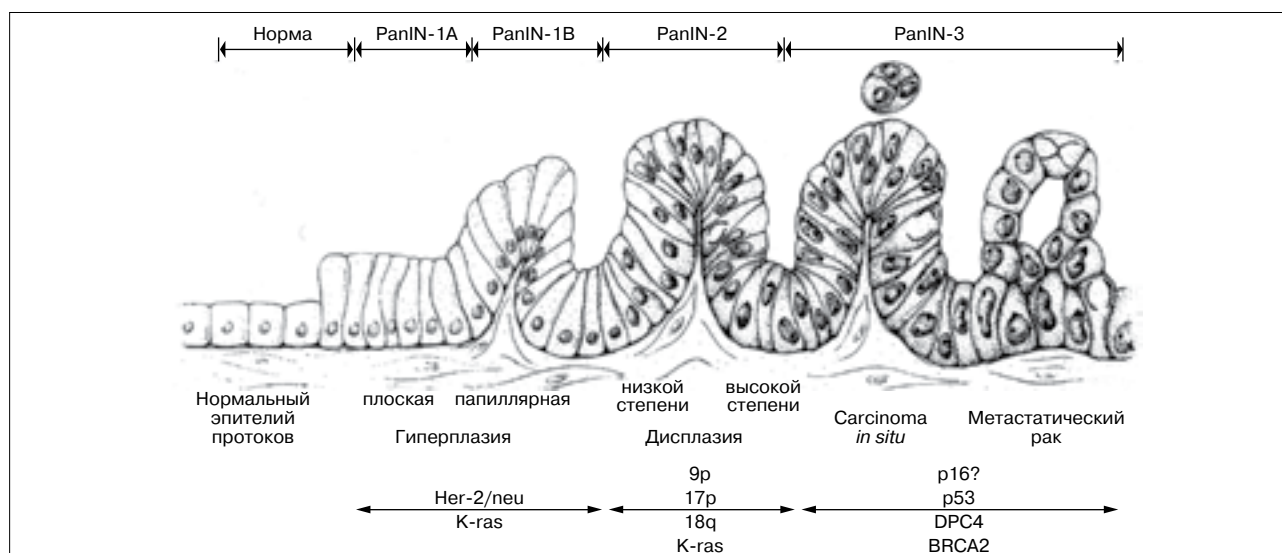


Рис. 5. Модель опухолевой прогрессии для протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

с развитием их гиперплазии, метаплазии, дисплазии, формированием аденокарциномы и метастазированием в последующем (рис. 5 и 6). Другим вариантом развития рака считается возникновение опухолевых клеток уже на этапе ускоренной клеточной пролиферации [7–10].

При выявлении рака поджелудочной железы чувствительность и специфичность трансабдоминального ультразвукового исследования составляет от 40 до 98%, однако диагностические возможности этого метода ограничены при ожирении, метеоризме и небольших размерах образований (менее 2 см). Компьютерная и магнитно-резонансная томографии имеют высокую диагностическую точность при размере опухоли от 1 см, но не могут применяться для проведения скрининга ввиду высокой стоимости исследования [11]. Инвазивный характер таких методов, как эндоско-

пическая ретроградная холангиопанкреатография или эндоскопическое ультразвуковое исследование [12], исключает их применение в качестве скрининга при отсутствии клинических симптомов.

Различные сывороточные онкомаркеры имеют разные чувствительность и специфичность (табл. 2). Традиционно наиболее специфичным для рака поджелудочной железы считается СА 19-9. Он может применяться в сочетании с методами лучевой диагностики для оценки опухолевой прогрессии, в основном у пациентов с уже установленным диагнозом аденокарциномы после проведения хирургического лечения или в ходе лучевой и химиотерапии.

Поскольку хронический панкреатит считается предраковым заболеванием, такие пациенты подлежат обязательному амбулаторному наблюдению для выявления опухоли на возможно более ранней стадии.

В каждом случае перед началом лечения необходимо взвешивать факторы, связанные с повышенным риском развития рака поджелудочной железы. Считается, что у мужчин он возникает



Рис. 6. Опухоль хвоста поджелудочной железы. Визуализируются метастазы в печень

Таблица 2
Чувствительность и специфичность
опухолевых маркеров, %

Маркер	Чувствительность	Специфичность
СА 19–9	70–90	68–97
СА 50	60–96	58–99
СА 242	57–81	79–91
СА 125	45–59	76–94
СЕА	30–92	58–95
РОА	72–81	84–86
Эластаза 1	35–72	60–82

чаще, причем преимущественно в старшей возрастной группе. Особое значение имеют социально-экономические факторы: особенности диеты, наличие вредных привычек, а также отягощенная наследственность. Перед врачом стоит несколько основных задач — это купирование боли, лечение эндо- и экзокринной недостаточности поджелудочной железы, коррекция возможных нарушений трофологического статуса.

Для купирования боли при обострении хронического панкреатита, в первую очередь, необходимо создание функционального покоя поджелудочной железе, что достигается путем прекращения приема алкоголя, курения, строгим соблюдением диеты на момент обострения вплоть до голодания в первые дни. В тяжелом случае показано применение октреотида. В качестве препаратов, способствующих уменьшению панкреатической секреции и предупреждению осложнений, используют ингибиторы протонной помпы и ферментные препараты [13]. Обезболивание может достигаться путем назначения спазмолитиков, при их недостаточной эффективности применяются нестероидные противовоспалительные препараты или анальгетики.

Переходя к вопросу коррекции трофологической недостаточности, сначала следует дать определение данному типу нарушений. Трофологическая недостаточность — это нарушение баланса между потребностями организма и поступлением питательных веществ из-за недостаточного их потребления или неправильной утилизации в организме.

При хроническом панкреатите существуют две основные группы причин трофологической недостаточности. Первая — голодание или недоедание в связи с выраженными болями, возникающими после еды, или однообразное питание у пациента с низким социально-экономическим статусом. Вторая группа причин включает факторы, связанные с нарушением пищевого поведения и наличием хронических заболеваний, а также факторы, связанные с развитием синдрома мальабсорбции и нарушением утилизации питательных веществ.

Не стоит забывать о нарушениях пищевого поведения при выраженных болях, возникающих после приема пищи. Кроме того, и эндо-, и экзокринная недостаточность могут приводить к потере массы тела. Важным фактором является потенцирование воспалительного процесса в ткани поджелудочной железы при развитии трофологической недостаточности. Экзокринная недостаточность проявляется главным образом нарушением секреции липазы, что приводит к стеаторее. Уменьшается также продукция бикарбонатов с последующим нарушением эмульгации и всасывания жиров.

Во время лечения трофологической недостаточности, в первую очередь, следует обеспечить сбалансированное, полноценное питание больного, возможно, с использованием дополнитель-

ных питательных смесей. При наличии дефицита витаминов и микроэлементов допускается их дополнительное введение или тщательный подбор энтерального питания. Однако даже правильно рассчитанный рацион не может обойтись без ферментных препаратов в необходимых дозах, которые будут обеспечивать правильное пищеварение. Основным принципом питания при хроническом панкреатите является должное содержание белка и жиров в рационе с учетом небольшого количества холестерина. Следует контролировать частоту приема, химическую и термическую обработку пищи. Отказ от алкоголя и курения замедляет прогрессирование панкреатита и наступление экзокринной недостаточности.

В качестве заместительной терапии ферменты применяются при наличии диареи, прогрессирующего похудения, а также диспептических симптомов. При этом абсолютным показанием для их назначения служит стеаторея при потере жиров более 15 г в сутки (при норме 7 г в сутки). Назначая ферментный препарат, врач исходит из того, что в нем содержится заданное количество ферментов. Однако пищеварительные ферменты могут или инактивироваться кислотой желудочного сока, или высвободиться слишком поздно — в дистальных отделах тонкой кишки. Самые первые формы, лишенные энтеросолюбивой оболочки, активировались в желудке. Впоследствии появились капсулы с микрочастицами, которые благодаря своему небольшому размеру вместе с пищевым комком свободно достигают двенадцатиперстной кишки, где и происходит их активация.

Недавно на российском рынке появился инновационный препарат Пангрол® в виде капсул, которые содержат мини-таблетки одинакового размера — 2 мм. Каждая мини-таблетка покрыта кислотоустойчивой функциональной мембраной и содержит ~500 ЕД липазы. Мини-таблетки имеют одинаковый размер, чем достигаются их равномерное перемешивание с пищей и пассаж с химусом в двенадцатиперстную кишку. Благодаря кишечнорастворимой оболочке ферменты защищены от агрессивной среды в желудке. А наличие функциональной мембраны обеспечивает более полное (>95%) и пролонгированное высвобождение ферментов из мини-таблеток [14], их равномерное распределение и высокую концентрацию в кишечнике.

На рис. 7 схематично показано действие ферментных препаратов. Попадая в желудок, капсула разрушается, и мини-таблетки равномерно смешиваются с химусом, а затем попадают в двенадцатиперстную кишку. Только там, в слабощелочной среде, оптимальной для действия ферментов, происходит их активация [15]. Мини-таблетки равномерно распределяются в тонкой кишке и в течение длительного времени поддерживают стабильную

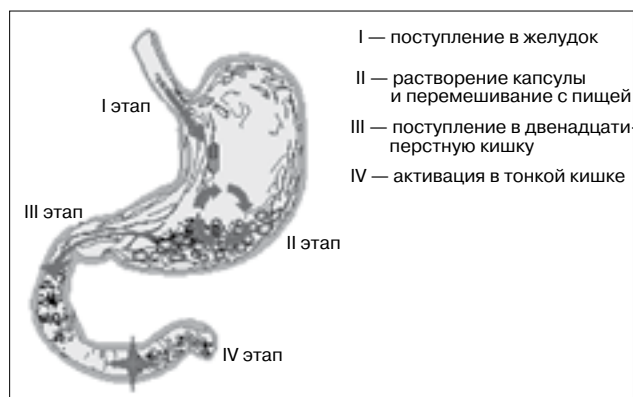


Рис. 7. Этапы активации ферментов микрокапсулированного препарата

концентрацию ферментов, что повышает эффективность пищеварения.

Задачи ферментной заместительной терапии включают в себя прибавку или нормализацию массы тела пациента, купирование стеатореи, урежение стула, а также уменьшение диспептических явлений. Эти параметры являются начальными при подборе дозы препарата. В то же время у части больных нарушение пищеварения сохраняется и после нормализации симптомов, поэтому главными критериями адекватной дозы являются показатели трофологического статуса. Нельзя не отметить, что поджелудочная железа не способна регенерировать, ее функция не восстанавливается и потому заместительная терапия наряду с коррекцией диеты должна проводиться пожизненно.

Рассмотрим все вышесказанное на клиническом примере хронического панкреатита, который можно диагностировать уже на этапе осмотра пациента и сбора анамнеза.

Мужчина 45 лет госпитализирован с жалобами на умеренные боли в эпигастриальной области, иррадиирующие в спину, усиливающиеся после еды, тошноту после приема пищи, жидкий стул до 6–8 раз в сутки. За последние четыре года похудел на 15 кг. Факторами риска развития панкреатита у пациента можно считать, в первую очередь, курение и употребление алкоголя. В течение 20 лет курит по 10 сигарет в день, злоупотребляет алкоголем на протяжении 10 лет, наблюдается абстиненция в течение 5 лет. Семейный анамнез не отягощен. Лекарственной терапии панкреатотоксичными препаратами не получал.

В анамнезе отмечен приступ резких болей в животе, возникший после очередного приема алкоголя, в связи с чем пациент был госпитализирован в хирургическое отделение, где установлен диагноз панкреонекроза и назначено консервативное лечение. После этого эпизода прекратил употреблять алкогольные напитки, однако продолжал курить. Отметил учащение стула до 8 раз в сутки. На иногда появлявшиеся умеренные боли в животе редко обращал внимание. Эпизодически

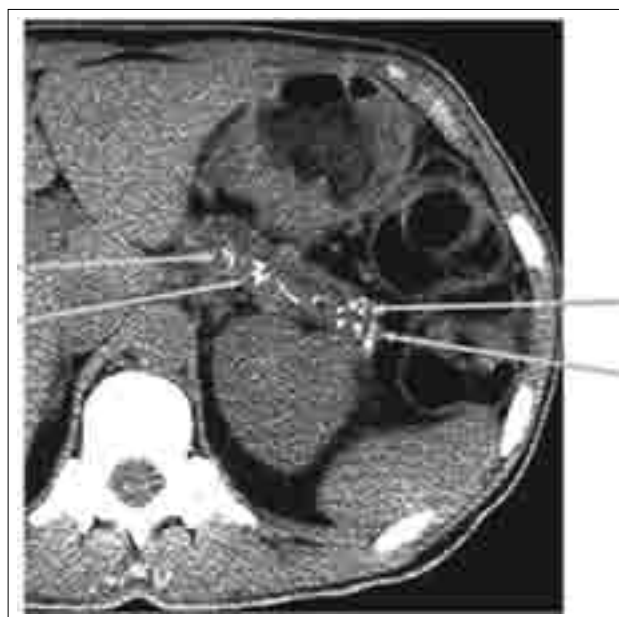


Рис. 8. Компьютерная томограмма больного. Стрелки указывают на кальцификаты тела и хвоста поджелудочной железы

амбулаторно пациенту назначались спазмолитики и ферментные препараты в небольших дозах — до 30 000 ед. липазы в сутки. В итоге за 4 года похудел на 15 кг.

Стоит обратить внимание, что после панкреонекроза в последующем характерные для панкреатита боли могут отсутствовать или быть очень умеренными.

При объективном осмотре у пациента выявлены признаки трофологической недостаточности; снижения уровня общего белка, холестерина и лимфоцитов не отмечено. Диагностирована трофологическая недостаточность по типу алиментарного маразма. По данным компьютерной томографии (рис. 8), в паренхиме поджелудочной железы появились множественные кальцинаты, ткань железы уплотнена, объемных образований не обнаружено.

Какую же тактику лечения следовало избрать? Прежде всего дробное питание, прием достаточного количества белковой пищи и по возможности жира, ферментные препараты (Пангрол) с каждым приемом пищи — начиная с 25 000 ед. 5–6 раз в день с постепенным увеличением дозы вплоть до начала восстановления массы тела, ингибиторы протонной помпы в стандартной дозе (например, для омепразола 20 мг 2 раза в день), спазмолитики или прокинетики. Наблюдение в течение полугода после выписки из стационара показало, что в результате подбора адекватной дозы ферментных препаратов и индивидуального подбора нутритивной поддержки у пациента увеличилась масса тела на 7 кг, произошло урежение стула до 2 раз в сутки.

На вопросы отвечает академик РАН, профессор В.Т. Ивашкин.

Возможно ли сочетание у одного больного не только первичной, но и вторичной трофологической недостаточности?

Первичная трофологическая недостаточность — это первичная анорексигенная недостаточность. Для пациентов с панкреатитом первичная трофологическая недостаточность не характерна. У них она носит вторичный характер и обусловлена главным образом болью. Через 10–15 мин после еды, а может и во время еды, появляется боль, иногда сильная. Чтобы избавиться от такой боли, пациенты или минимизируют прием пищи или отказываются от нее совсем — это вторичная трофологическая недостаточность. Возможно развитие и третичной недостаточности. Представьте пациента с абдоминальной болью, который отказывается от еды, худеет. Появляется вздутие живота. В подавляющем большинстве случаев оно рассматривается как диспептический симптом, свидетельствующий о ферментной недостаточности.

Пищеварение состоит из следующих этапов. Сначала происходит грубый гидролиз в желудке — поступающие белки гидролизуются до промежуточных белковых молекул. Эти молекулы поступают затем в двенадцатиперстную кишку и в щелочной среде под воздействием протеаз поджелудочной железы, панкреатина, трипсина и т. д. расщепляются до олигопептидов. Олигопептиды движутся по пищеварительному конвейеру кишки, перемещаются по градиенту к ее стенке, после чего начинается пристеночное пищеварение.

Пристеночное пищеварение осуществляется с помощью кишечных пептидаз, которые локализованы на микроворсинках тонкой кишки. В определенных условиях пристеночное пищеварение нарушается. Это происходит потому, что кишка переполнена промежуточными продуктами гидролиза белков, не доведенных при недостатке панкреатических ферментов до необходимых дипептидов, трипептидов, олигопептидов. Следовательно, промежуточные продукты белкового гидролиза не представляют адекватный пищевой субстрат для пептидаз тонкой кишки, пристеночного пищеварения.

При назначении ферментных препаратов следует учитывать, что концентрация липазы должна быть очень высокой, при выраженной трофологической недостаточности — не менее 30 000 ед. на основной прием пищи. Например, Пангрол® в одной из форм содержит 10 000 ед. в одной капсуле. Значит, надо принять три капсулы, обеспечив тем самым должный гидролиз белков и доведение их до соответствующей деградации — до дипептидов и далее до мелких олигопептидов, чтобы они стали доступными для пептидаз тонкой кишки.

Если ферментов недостаточно, олигопептиды и полисахариды движутся дальше, доходят до толстой кишки и становятся очень питательным субстратом для содержащейся в ней микрофлоры. Последняя бурно размножается и начинается ее экспансия в тонкую кишку. В результате развивается синдром избыточного бактериального роста, при котором грамотрицательные бактерии приобретают липополисахаридную оболочку. Липополисахариды транспортируются из кишки в кровеносное русло системы воротной вены.

У пациентов с обострением панкреатита, как правило, встречаются две формы токсемии. Первая форма обусловлена феноменом уклонения ферментов поджелудочной железы, когда непосредственно в зоне разрушения ацинарных клеток или в зоне главного панкреатического протока вследствие блокады эвакуации (например, из-за белково-кальциевых пробок протока) ферменты поступают в кровь и в ней обнаруживается высокое содержание амилазы, липазы и т. д. Данный феномен приводит к разнообразной симптоматике, особенно при деструктивном панкреатите.

Одновременно развивается токсемия, обусловленная синдромом избыточного бактериального роста за счет поступления липополисахаридов в порталный кровоток, куда, кроме них, могут проникать и микроорганизмы. Циркуляция в порталном кровотоке может привести к развитию инфекционных осложнений, как например, у упомянутой выше пациентки, у которой был обнаружен поддиафрагмальный абсцесс в левой поддиафрагмальной области.

Следовательно, в рассмотренной нетривиальной ситуации назначение препаратов, способных восполнить недостающее звено в пищеварительной цепи (в том числе препаратов панкреатина, к которым относится и Пангрол®, примененный у наблюдавшегося нами пациента), имеет очень большое значение.

В чем преимущество мини-таблеток перед другими формами выпуска панкреатина?

Сегодня выпускается огромное количество средств для лечения панкреатита. Свою эффективность в полной мере показали мини-таблетки (в частности, препарат Пангрол®), обладающие свойством равномерно высвобождаться в двенадцатиперстной кишке. Преимущество мини-таблеток заключается и в том, что происходит более полное (>95%) и пролонгированное высвобождение ферментов, что создает оптимальную концентрацию липазы.

Как обеспечить физиологичность высвобождения липазы из препаратов панкреатина?

Для того чтобы панкреатин попал в щелочную среду, есть два пути. Первый путь: пациентам назначаются ингибиторы протонной помпы вместе с препаратами панкреатина, в частности с Пангролом®. Второй путь: сразу после еды

рекомендуется принимать щелочные минеральные воды. Комбинация ингибиторов протонной помпы и щелочных минеральных вод обеспечивает алкализацию в двенадцатиперстной кишке. Это улучшает «работу» препаратов панкреатина.

Оправданно ли назначение поливитаминных препаратов? Ведь есть исследования, в которых утверждается, что это бесполезно...

Наилучший способ получения организмом витаминов — полноценное питание и регулярное включение в рацион разнообразных овощей

и фруктов. Что касается витаминных и поливитаминных препаратов, то на этот счет существуют очень противоречивые данные. Последние обзоры, в которые включены десятки тысяч наблюдений, свидетельствуют о том, что поливитаминные препараты, пероральные комплексы, включающие 10–15 витаминов плюс минералы, например кальций и магний, а также микроэлементы, различные биологически активные компоненты не дают ожидаемого эффекта. Более того, они могут оказать негативное влияние.

Список литературы

1. Ammann R.W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999; 116(5):1132-40.
2. Sarner M., Cotton P.B. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984; 25(7):756-9.
3. Sarles H. Revised classification of pancreatitis — Marseille, 1984. *Dig Dis Sci* 1985; 30(6):573-4.
4. Ali S.Z., Erozan Y.S., Hruban R.H. Atlas of pancreatic cytopathology with histopathologic correlations: Demos Medical Publishing, 2009. 210 p.
5. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколова И.А. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. М.: Литтерра, 2012.
5. Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. Chronic pancreatitis and steatosis of the pancreas. M.: Litterra, 2012.
6. Padbury R.T. Survival from pancreatic cancer: it's not just about the surgical mortality. *Med J Aust* 2012; 196(8):491-2.
7. Distler M., Aust D., Weitz J., Pilarsky C., Grutzmann R. Precursor lesions for sporadic pancreatic cancer: PanIN, IPMN, and MCN. *BioMed Res Int* 2014; 2014:474905.
8. Shi C., Hong S.M., Lim P., Kamiyama H., Khan M., Anders R.A., et al. KRAS2 mutations in human pancreatic acinar-ductal metaplastic lesions are limited to those with PanIN: implications for the human pancreatic cancer cell of origin. *Mol Cancer Res*. 2009; 7(2):230-6.
9. Albazaz R., Verbeke C.S., Rahman S.H., McMahon M.J. Cyclooxygenase-2 expression associated with severity of PanIN lesions: a possible link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreatology* 2005; 5(4-5):361-9.
10. Takaori K. Dilemma in classifications of possible precursors of pancreatic cancer involving the main pancreatic duct: PanIN or IPMN? *J Gastroenterol* 2003; 38(3):311-3.
11. Ashkar M., Gardner T.B. Role of endoscopic ultrasound in pancreatic diseases: a systematic review. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2014; 60(4):227-45.
12. Gonzalo-Marin J., Vila J.J., Perez-Miranda M. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6(9):360-8.
13. Шифрин О.С., Ивашкин В.Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. *Клин перспективы гастроэнтерол гепатол* 2009; 3:3-8.
13. Shifrin O.S., Ivashkin V.T. The role of enzyme preparations in treatment of patients with painful chronic pancreatitis. *Klin perspektivy gastroenterol gepatol* 2009; 3:3-8.
14. Kolodziejczyk M.K., Zgoda M.M. Eurand Minitabs — the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Pangrol 10000, 25000). *Polim Med* 2010; 40(2):21-8.
15. Bowler I.M., Wolfe S.P., Owens H.M., Sheldon T.A., Littlewood J.M., Walters M.P. A double blind lipase for lipase comparison of a high lipase and standard pancreatic enzyme preparation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1993; 68(2):227-30.