

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ. ПРАКТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ

Авторы: Яковенко А.В. , Яковенко Э.П.

Хронический панкреатит (ХП) – диффузное воспалительное непрерывно прогрессирующее заболевание поджелудочной железы (ПЖ) с развитием необратимых структурных изменений паренхимы и протоков с замещением их соединительной тканью и наличием различной степени выраженности функциональной недостаточности. Широкая распространенность и рост заболеваемости ХП является важной социальной и экономической проблемой и требует усовершенствования методов лечения данного заболевания. Принципы терапии ХП, как и любого другого заболевания, включают: 1) прекращение действия этиологических факторов; 2) воздействие на основные звенья патогенеза; 3) проведение симптоматической терапии, предусматривающей купирование клинических симптомов. При разработке тактики ведения данной категории больных необходимо учитывать, что ХП является полиэтиологическим и полипатогенетическим заболеванием и механизмы развития основных клинических синдромов также разнообразны.

Этиология ХП. Наиболее частой причиной развития ХП является прием алкоголя. Несмотря на то что заболевание развивается только у 15% пьющих, риск его развития возрастает по мере увеличения объема и длительности приема алкогольных напитков. У большинства больных начальные признаки ХП возникают через 10–15 лет употребления алкоголя в дозе 150 и более мл в день. Предрасполагающими факторами формирования ХП у данной категории лиц является прием пищи, богатой жирами и белком, и бедной антиоксидантами и микроэлементами, а также генетическая предрасположенность. Важная роль в развитии ХП принадлежит повышению давления в главном панкреатическом протоке в результате его обструкции или стеноза фатерова сосочка, или дуоденальной гипертензии, так называемый обструктивный панкреатит, который может полностью разрешиться после восстановления проходимости панкреатических протоков и/или двенадцатиперстной кишки. Одним из независимых факторов развития ХП является курение табака, которое снижает секрецию бикарбонатов панкреатического сока и предрасполагает к формированию кальцинатов в протоках. Более редкими причинами развития ХП считаются муковисцидоз (чаще у детей), гиперпаратиреоз, гиперлипидемия, прием лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, гипотиазид и др.), метаболический ацидоз, белковая недостаточность, уремия, гормональные и циркуляторные расстройства, инфекции, травмы, в том числе и послеоперационные. В ряде случаев этиологические факторы выявить не удастся, и в данную группу включены редко встречающиеся идиопатический, тропический, наследственный и аутоиммунный панкреатит – заболевания со своими особенностями патогенеза, клинической картины и течения патологического процесса.

Принципы этиологической терапии (даже если причины развития заболевания остаются не уточненными) являются:

- 1) полное исключение алкоголя,
- 2) разрешение протоковой гипертензии с использованием в том числе и хирургических методов,
- 3) нормализация метаболических нарушений, что оказывает положительный эффект на течение ХП.

Патогенез ХП. При ведении больных следует учитывать, что конечным патогенетическим механизмом развития ХП является самопереваривание ткани поджелудочной железы в результате внутриорганной активации собственных протеолитических ферментов (трипсिनогена, химотрипсिनогена, проэластазы, фосфолипазы А и др.) с развитием в ней отека, коагуляционного некроза, инфильтрации и фиброза. Транслокация активизированных панкреатических ферментов в кровь приводит к деструктивным изменениям в органах и тканях: в почках, легких, ЦНС, жировой клетчатке и др. Несмотря на то что имеется ряд особенностей формирования ХП в зависимости от действия этиологических факторов, в конечном итоге, избыточная продукция и/или нарушение оттока панкреатического сока, а также внутрипанкреатическая активация ферментов являются основными механизмами развития обострений и осложнений, а также прогрессирования ХП и мишенями для терапевтических воздействий. Основными направлениями патогенетической терапии ХП являются: 1) исключение факторов, стимулирующих панкреатическую секрецию; 2) снижение панкреатической секреции; 3) восстановление оттока панкреатического секрета в 12-перстную кишку. Эти принципы должны сохраняться не только в период обострения, но и в период ремиссии заболевания, что позволяет снизить частоту и тяжесть рецидивов, а также осложнений заболевания. При подборе патогенетической терапии, направленной на подавление панкреатической секреции, следует учитывать, что основными стимуляторами панкреатической секреции, которые уступают медикаментозной и диетической коррекции, являются секретин и холецистокинин. Секретин – интестинальный гормон, выделяющийся эндокринными клетками тонкой кишки, главным образом в луковице двенадцатиперстной кишки (ДПК), стимулирует аденилатциклазу, циклический моноаминофосфат центрoацинарных и дуктулярных клеток ПЖ и активизирует секрецию воды и бикарбонатов, а также потенцирует эффект холецистокинина. Продукцию секретина стимулируют соляная кислота, желчные кислоты, жиры, особенно животного происхождения, которые должны быть объектами для медикаментозного и диетического воздействия для снижения панкреатической секреции. Холецистокинин – интестинальный гормон, связываясь с холецистокининовыми рецепторами ацинарных клеток, индуцирует вход кальция в клетку и выход его из внутриклеточных депо в цитоплазму, что приводит к активации протеинкиназы и к стимуляции выработки панкреатических ферментов. У больных ХП последние активируются в панкреатических протоках, что поддерживает процессы самопереваривания и вторичного воспаления. Продукцию холецистокинина стимулирует дефицит трипсина и химотрипсина в двенадцатиперстной кишке, а также наличие в ней продуктов неполного гидролиза белка, полипептидов и жирных кислот с длинными цепями. К прямым стимуляторам панкреатической секреции относят алкоголь, гиперлипидемию, ряд лекарственных препаратов (ацетилсалициловую кислоту, нитрофураны и др.), что необходимо учитывать при разработке тактики лечения больных ХП.

Ингибитором панкреатической секреции является панкреатический полипептид, продукция которого стимулируется приемом пищи. Однако медикаментозная коррекция его продукции невозможна. Синтез секретина, холецистокинина и др. гормонов ингибирует соматостатин, и в ряде случаев для блокады панкреатической секреции и купирования или уменьшения интенсивности болей при остром и обострении хронического панкреатита используются препараты соматостатина. Определенная роль в снижении панкреатической секреции принадлежит глюкагону и энкефалинам, однако повлиять на их содержание в крови практически невозможно.

Большая роль в депрессии панкреатической секреции принадлежит лечебному питанию. Диета при ХП не должна оказывать стимулирующего влияния на панкреатическую секрецию. При обострениях ХП назначают голод, по показаниям, парентеральное питание, что уменьшает панкреатическую секрецию. При легких обострениях ограничивают количество принимаемой пищи и назначают обезжиренную углеводно-белковую пищу (овсяную или рисовую каши на воде, макаронные изделия, нежирные сорта мяса и др.). Через 3–5 дней от начала обострения диета постепенно расширяется. Однако следует постоянно ограничивать прием пищевых продуктов, способных стимулировать панкреатическую секрецию: жиров (особенно подвергшихся термической обработке), кислот, исключить продукты твердой и густой консистенции, резко ограничить молочные продукты, богатые кальцием (сыры, творог). Приемы пищи должны быть частыми и небольшими по объему (не более 300 г, 2500–3000 кал/сут.). В состав суточного рациона должны включаться жиры – 80 г/сут. (70% растительных, 30% животных), белки – 80–120 г/сут. (яичный белок, нежирные сорта мяса и рыбы в отварном виде), углеводы – 600 г/сут. предпочтительно в виде полисахаридов.

Для снижения панкреатической секреции используются следующие группы препаратов: панкреатин, ингибиторы протонной помпы (ИПП), буферные антациды. В подавлении панкреатической секреции большая роль отводится компонентам панкреатина: липазе и трипсину. Последний приводит к инактивации холецистокинин-рилизинг фактора, способствуя блокаде продукции холецистокинина и панкреатического сока. Количество трипсина в просвете двенадцатиперстной кишки, способное ингибировать панкреатическую секрецию, должно составлять 150–300 мг в течение 1 часа, а липазы – не менее 20000 ЕД для обеспечения гидролиза нейтрального жира, который, как указывалось ранее, является стимулятором панкреатической секреции. Панкреатин назначается с каждым объемным приемом пищи (в завтрак, обед, ужин). После значительного снижения интенсивности или купирования болевого синдрома проводится коррекция дозы и продолжительности приема ферментных препаратов в зависимости от выраженности внешнесекреторной недостаточности ПЖ. При этом следует иметь в виду, что даже очень длительный прием ферментов не приводит к атрофии паренхимы ПЖ, и после прекращения их приема панкреатическая секреция возвращается к исходному уровню. Важным является исключение из лечебного арсенала больных ХП ферментных препаратов, содержащих желчные кислоты, которые стимулируют панкреатическую секрецию.

Для снижения панкреатической секреции широкое распространение нашли ИПП (омепразол, лансопразол и др.). Прием омепразола (Ультоп, фармацевтическая компания KRKA) или лансопразола (Ланзоптол и др.) или других ИПП приводит к подавлению продукции соляной кислоты и опосредованно – к снижению панкреатической секреции, уменьшению давления в панкреатических протоках и предупреждению повреждающего действия ферментов на паренхиму ПЖ. В результате достигается ряд терапевтических эффектов, чрезвычайно важных в ведении больных ХП: 1) уменьшение или купирование болевого синдрома; 2) улучшение процессов пищеварения за счет повышения интрадуоденального уровня pH, что обеспечивает оптимальные условия для действия пищеварительных ферментов, включая и ферментные препараты; 3) предупреждение развития острых эрозивно-язвенных поражений и кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта. В период обострения омепразол (Ультоп) назначается по 20 мг, лансопразол (Ланзоптол) – 30 мг 2 раза в сутки в течение 7–10 дней, затем препарат принимается однократно в течение не менее 3 недель.

Определенная роль в ведении рецидивов ХП отводится алюминийсодержащим антацидам, связывающим желчные кислоты и опосредованно уменьшающим

панкреатическую секрецию. Что касается использования карбоната кальция и окиси магния, то их назначение является нежелательным из-за способности увеличивать стеаторею в форме мыл. Данные препараты назначаются одновременно с ИПП, при этом первые – за 30–40 мин. до еды, буферные антациды – через 1–1,5 часа после приема пищи 3 раза в сутки в течение 7 и более дней. Следует учитывать, что указанный способ назначения препаратов способствует в том числе и повышению интрадуоденального уровня рН. При тяжелых обострениях ХП с повышением гематокрита и наличием отека парапанкреатической клетчатки в течение первых дней показано в/в введение жидкости в объеме 3 и более л/сутки: растворы электролитов, аминокислот, реополиглюкин (400 мл/сут.), 10% раствор альбумина (100 мл/сут.), 5–10% раствор глюкозы (500 мл/сут.) и др., что, наряду с уменьшением болевого синдрома и интоксикации, предупреждает развитие гиповолемического шока. При выраженном гастро- и дуоденостазе проводят непрерывную аспирацию желудочного содержимого с помощью тонкого зонда с определением уровня рН. Если рН желудочного аспирата ниже 4, для снижения панкреатической секреции и профилактики стрессовых язв парентерально назначаются ИПП или блокаторы H₂-рецепторов гистамина (омепразол 40 мг/сут., или ранитидин 50 мг 3–4 раза, или фамотидин 20 мг 4 раза в сутки).

При острых панкреатитах, только при наличии системных поражений, обусловленных воздействием циркулирующих в крови активных панкреатических ферментов, используют антиферментные препараты. Для достижения положительного результата ингибиторы ферментов рекомендуют применять в достаточно больших дозах и только после определения индивидуальной переносимости больным. Так, апротинин применяют в дозе 50000 ЕД /сут. не более одной недели. Препарат вводят внутривенно в 5% растворе глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида, чаще капельно (на каждые 3–4 г глюкозы добавляют 1 ЕД инсулина). Эффективность антиферментной терапии оценивается крайне противоречиво. Так, в большом числе контролируемых исследований положительного эффекта от их применения при острых и обострении ХП не получено. Следует отметить, что выраженный антиферментный, а также дезинтоксикационный и гемодинамический эффект оказывает введение плазмы, которое широко используется при острых и тяжелых обострениях ХП.

Симптоматическая терапия. Важной задачей в лечении ХП является купирование болевого синдрома. С этой целью дополнительно к вышеуказанной терапии назначаются анальгетики, нейролептики, спазмолитики. При назначении анальгезирующей терапии используется ступенчатый подбор препаратов, аналогичный алгоритму, предложенному ВОЗ, для купирования болей у больных раком. При наличии болей слабой и средней интенсивности (1 шаг) используются ненаркотические анальгетики (парацетамол, метамизол, нестероидные противовоспалительные препараты). Для купирования болей выраженной интенсивности и при отсутствии эффекта от вышеуказанной терапии (2 шаг) дополнительно назначаются легкие наркотические средства (трамадол, кодеин, налоксон и др.) и при отсутствии эффекта (3 шаг) – опиоидные наркотические средства (промедол и др.). Дополнительно могут назначаться препараты, потенцирующие эффект вышеуказанной терапии: нейролептики (дроперидол 2,5–5 мг + фентанил 0,05–0,1 мг в/в), антигистаминные (дифенгидрамин 1% 2–5 мл и др.), антидепрессанты, габапентин и др. В ряде случаев при выраженном болевом синдроме используют в/в капельное введение лидокаина по 4 мл 10% раствора в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия или глюкозы. Если в течение недели болевой синдром существенно не уменьшается или рецидивирует, а также если для купирования болей требуется назначение наркотических средств, следует думать о наличии осложнений, требующих хирургического

вмешательства, о развитии опухоли ПЖ, а также наркотической зависимости или пересматривать диагноз.

Важной задачей в терапии рецидива ХП является восстановление оттока желчи и панкреатического секрета в ДПК. Всем больным необходимо провести ревизию большого дуоденального соска. При его воспалении назначается пероральная антибактериальная терапия: кларитромицин (Фромилид и др.) 500 мг 2 раза в сутки или ципрофлоксацин 500 мг 2 раз в сутки, или полусинтетические пенициллины до 2 г в сутки и др. Проводятся 1–2 курса лечения продолжительностью 7–10 дней с чередованием препаратов. При дисфункции сфинктера Одди используются спазмолитики (мебеверин 200 мг 2 раза в сутки и др.) При купировании симптомов обострения заболевания и после перевода больных на расширенный пищевой режим необходимо контролировать экзокринную недостаточность ПЖ. Легкая стеаторея, которая не сопровождается поносами и падением массы тела, может быть скорректирована адекватной диетой.

Показания для назначения ферментов:

- Дефицит массы тела
- Непереносимость жира в суточном количестве менее 50 г (диарея, диспепсические расстройства).
- Наличие при копрологическом исследовании стеатореи первого типа (более 15 г жира /сут.) и креатореи.
- Снижение содержания в кале эластазы – 1 ниже 200 мкг/г.

Дозы ферментных препаратов зависят, в первую очередь, от степени панкреатической недостаточности, а также от индивидуальных пищевых привычек больного и желая соблюдать диету. В норме для обеспечения процессов пищеварения достаточно 5–10% ферментов от того их количества, которое выделяется после максимальной стимуляции ПЖ. Следует отметить, что после поступления ферментов в тонкую кишку их активность резко падает, и уже за связкой Трейтца только 22% трипсина и 8% липазы остаются активными. Следовательно, даже при умеренной панкреатической недостаточности возникает дефицит липазы. Для того чтобы обеспечить нормальный процесс пищеварения при ХП с выраженной внешнесекреторной недостаточностью при использовании полноценного питания, требуется назначение 25000–50000 ЕД липазы с каждым приемом пищи. Препаратами выбора являются ферменты, не содержащие в своем составе желчи и экстрактов слизистой оболочки желудка, растворяющиеся в тонкой кишке при pH 5 и выше и которые хорошо смешиваются с пищевым химусом. При правильно подобранной дозе ферментов у больных стабилизируется или увеличивается вес, прекращаются диарея, метеоризм, боли в животе, исчезает стеаторея и креаторея. Ферментные препараты при ХП с внешнесекреторной недостаточностью назначаются пожизненно. Дозы их могут снижаться при соблюдении строгой диеты с ограничением жира и белка и увеличиваться при ее расширении. У ряда больных ХП синдром мальдигестии не купируется при использовании даже максимальных доз ферментных препаратов (40–50 тыс. ЕД липазы с каждым приемом пищи). Дальнейшее увеличение дозы, как правило, не повышает эффективность лечения. Это может быть обусловлено многими причинами: наличием сопутствующих заболеваний, таких как микробное обсеменение двенадцатиперстной кишки, глистные инвазии тонкой кишки, преципитация желчных кислот и инактивация ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате снижения pH, невыполнение больными предписанного ритма приема и количества препаратов, использование препаратов, потерявших свою активность и др.

Самой частой и важной причиной является инактивация принимаемых ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате микробного обсеменения и закисления ее содержимого. Синдром избыточного бактериального роста в кишечнике развивается у большинства больных ХП и имеет рецидивирующее течение. При микробной контаминации тонкой кишки требуется назначение антибактериальных препаратов. Целесообразно использовать 5–7 дневные курсы кишечных антисептиков, последовательно назначая рифаксимин 200 мг 3–4 раза в сутки или нифуроксазид 200 мг 4 раза в сутки, или цiproфлоксацин 0,25–0,5 г 2 раза в сутки и др. После проведения антибактериальной терапии больной переводится на биологические препараты (содержащие бифидо– или лактобактерии) – 2 раза в сутки не менее 2 недель в сочетании с пребиотиками. Деконтаминационные курсы терапии необходимо проводить 2 и более раз в год. Критериями эффективности терапии, направленной на коррекцию внешнесекреторной недостаточности ПЖ, являются быстрое улучшение общего состояния, купирование абдоминальных болей, метеоризма, уменьшение стеатореи, нормализация стула, уменьшение дозы принимаемых ферментных препаратов.

Для устранения эндокринной недостаточности при остром и выраженном обострении хронического панкреатита используются дробные дозы простого инсулина, суточная потребность которого составляет от 20 до 30 ЕД в зависимости от характера питания, количества вводимой глюкозы, физической активности больного и исходного уровня глюкозы в крови. При этом крайне опасно снижать уровень глюкозы в крови ниже 80 мг/% (4,5 ммоль/л), так как это представляет большой риск для развития гипогликемии. Пероральные сахароснижающие препараты обычно назначаются в период ремиссии заболевания.

Примерная формулировка диагноза и схема лечения больного ХП:

Хронический кальцифицирующий панкреатит алкогольной этиологии в фазе обострения с внешнесекреторной недостаточностью легкой степени с синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике.

В течение недели назначаются:

1. Диета (см. в тексте).
2. Анальгетик или спазмоанальгетик (метамизол 5,0 в/м + 1–2 таб. в сутки) + (при необходимости) антидепрессант.
3. Фермент (панкреатин 3 раза в сутки с приемом пищи).
4. ИПП (Ультоп 20 мг или Ланзоптол 30 мг 2 раза в сутки).
5. Буферный антацид (1 доза через 1–1,5 ч. после еды 3 раза в сутки).
6. Кишечный антисептик (рифаксимин или нифуроксазид 200 мг 4 раза в сутки);
7. При наличии показаний – переливание жидкостей, плазмы, антиферментные препараты.

Со второй недели по мере купирования или уменьшения выраженности болевого синдрома расширяется диета, отменяются анальгетики, трансфузии жидкостей, заканчивается курс терапии кишечными антисептиками, уменьшаются дозы ИПП и остается следующая поддерживающая терапия:

1. Фермент в адекватно подобранной дозе – длительно;
2. Спазмолитик – мебеверин 200 мг 2 раза в сутки 2–4 недели;
3. ИПП (Ультоп 20 мг или Ланзоптол 30 мг 1 раз в сутки до месяца);

4. Бифидобактерии 2 недели.

Показания к хирургическому лечению при ХП: выявление при ЭРХПГ очаговых повреждений, таких как стриктуры или обтурирующий проток камень; панкреатические кисты и псевдокисты, абсцессы; билиарная гипертензия. Возможность хирургического лечения обсуждается на консилиуме с участием специалистов и самого больного. Прогноз при ХП зависит от адекватности назначенной терапии и от выполнения ее больным. Около 80% больных хроническим алкогольным панкреатитом живут более 10 лет, если находятся в состоянии абстиненции, но если они продолжают употреблять алкоголь, то половина из них умирает раньше этого срока.

Литература

1. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 748 с.
2. Маев И.В., Казюлин А.Н. Хронический панкреатит. – М.: Медицина, 2005. – 504 с.
3. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 23–26.
4. Шутьпекова Ю. О. Ивашкин В. Т. Антациды и их место в лечении панкреатита. // Болезни органов пищеварения. – 2004. – Том 6, №2. – С. 53–56.
5. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита. // Клиническая медицина. – 2001. – № 9. – С. 15–20.
6. Яковенко Э.П. Ферментные препараты в клинической практике // Клиническая фармакология и терапия. – 1998. – № 7. – С. 17–20.
7. Dominquez – Munoz E. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. – Blackwell publishing Ltd, 2007. – 535 p.
8. Lankisch P.G., Banks P. A. Pancreatitis. – Berlin: Springer–Verlag. – 1998.
9. Lohr M. Exocrine pancreatic insufficiency. – 1st ed. – Bremen: UNI – MED, 2007. – 71.