

Хронический панкреатит: классификация и возможности ферментной терапии

О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина

ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург

Поиск классификации хронического панкреатита, полностью удовлетворяющей клинические потребности гастроэнтерологов, является одной из важнейших проблем современной гастроэнтерологии. В последние годы стало очевидным, что клинические классификации не могут основываться только на типе и степени патологических изменений. Они должны учитывать этиологию, особенности клинического течения заболевания (наличие боли, осложнений) и результаты функциональных, диагностических и визуализирующих тестов.

Среди предложенных в последнее время классификаций известна этиологическая классификация TIGAR-O (B.Etemad, D.Whitcomb, 2001). Однако она базируется лишь на основных факторах риска развития хронического панкреатита, практически не учитывая особенности его клинического течения. В 2007 г. A.Schneider и соавт. предложили классификацию M-ANNHEIM, но, к сожалению, по мнению большинства экспертов, она слишком детальная и поэтому несколько неудобная в клинической практике.

В 2009 г. M.Buchler и соавт. предложили стадийную (А, В, С) систему классификации хронического панкреатита, учитывающую как клинические проявления заболевания, так и результаты визуализирующих методов. При этом в качестве успешного прототипа была выбрана система оценки цирроза печени по Child-Pugh, принимая во внимание появление сообщений о сходстве механизмов развития печеночного и панкреатического фиброгенеза (R.Jaster, 2004).

Для классификации хронического панкреатита, помимо учета этиологического фактора, авторы предлагают использовать как минимум один клинический критерий или наличие отчетливо выраженных осложнений заболевания в совокупности с патологическими изменениями, выявляемыми визуализирующими методами или с помощью прямых функциональных панкреатических тестов (см. табл.).

Стадия А хронического панкреатита определяется при начальных проявлениях заболевания, когда еще отсутствуют осложнения и нет клинических проявлений нарушения экзокринной и эндокринной функций (нет стеатореи, сахарного диабета). Однако при этом уже могут проявляться субклинические признаки заболевания (например, нарушение толерантности к глюкозе или снижение экзокринной функции без стеатореи).

Стадия В (промежуточная) определяется у пациентов с выявленными осложнениями заболевания, но без признаков стеатореи или сахарного диабета. В диагнозе обязательно требуется указать вид осложнения.

Стадия С является конечной стадией хронического панкреатита, когда наличие фиброза приводит к клиническим проявлениям экзокринной и эндокринной недостаточности, при этом осложнения могут не диагностироваться. Данная стадия подразделяется на субтипы С1 (пациенты с эндокринным расстройством), С2 (наличие экзокринных нарушений), С3 (наличие экзо- или эндокринного нарушения и/или осложнений).

Современной тенденцией является значительное увеличение случаев выявления аутоиммунного панкреатита. Возможно, это больше отражает растущее «узнавание» данного заболе-

вания, чем истинный рост его распространенности. Среди пациентов с хроническим панкреатитом распространенность аутоиммунной формы заболевания колеблется от 4,6 до 6,0% (K.Kim и соавт., 2004; D.Finkelberg и соавт., 2006). Недавние исследования показали, что у 40% пациентов с идиопатическим хроническим панкреатитом присутствуют клинические и биохимические аутоиммунные стигмы (K.Nahon Uzan и соавт., 2005). При этом в 88% случаев аутоиммунный панкреатит осложняется недостаточностью экзокринной функции, а в 67% встречается эндокринная дисфункция поджелудочной железы (R.Pearson и соавт., 2003).

Панкреатическая экзокринная недостаточность развивается примерно у 50% больных хроническим панкреатитом в среднем через 10–12 лет от начала заболевания (J.Dominguez-Munoz, J.Iglesias-Garcia, 2010).

В клинической практике чаще встречается вторичная или относительная недостаточность функции поджелудочной железы, как правило, вызываемая приемом необычной пищи, ее избыточным количеством или временными расстройствами функций поджелудочной железы.

Ведущими проявлениями поджелудочной экзокринной недостаточности являются мальабсорбция жиров, болевой абдоминальный синдром, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), недостаточность питания, инкреторный дисбаланс.

Мальабсорбция жиров проявляется в виде стеатореи (более 7 г жира в кале при диете, содержащей 100 г жиров). Развивается у 50% пациентов через 10–12 лет после начала хронического панкреатита. Предшествует мальабсорбции других макронутриентов. Закисление двенадцатиперстной кишки дополнительно приводит к преципитации солей желчных кислот, уменьшению количества мицелл желчных и жирных кислот и снижению их всасывания.

Болевой абдоминальный синдром является результатом перинеурального воспаления, висцеральной гипералгезии, увеличения панкреатического протокового и паренхиматозного давления. Присоединение вторичного энтерита и синдрома избыточного бактериального роста приводит к появлению схваткообразных и дистензионных болей.

Нарушение моторики ЖКТ проявляется ускорением опорожнения желудка, изменением постпрандиальной антроуденальной активности, замедлением сокращения желчного пузыря и его неполным опорожнением. Двигательные дисфункции обычно связаны с нарушением нейрогуморальной регуляции (патологический уровень холецистокинина и панкреатического пептида). Нарушения моторики усугубляются после присоединения вторичного сахарного диабета с развитием диабетической миоэнтеральной полинейропатии.

Недостаточность питания (malnutrition) характеризуется низким индексом массы тела. Нередко у таких больных выявляется дефицит жирорастворимых витаминов, что может приводить к ухудшению ночного зрения, церебральной атаксии, увеличению протромбинового времени, уменьшению минеральной плотности костной ткани, увеличению частоты сердечно-сосудистых осложнений.

Таблица. Факторы, использующиеся при классификации хронических панкреатитов по системе А, В, С

Клинические критерии	Боль
	Повторные атаки острого панкреатита Наличие осложнений (см. ниже) Стеаторея Сахарный диабет
Осложнения	Обструкция желчного протока или стеноз с холестазом или желтухой Дуоденальная обструкция или стеноз с клиническими проявлениями Сосудистая обструкция или стеноз с клиническими или морфологическими признаками портальной гипертензии или гипертензии селезеночной вены Наличие псевдокист в поджелудочной железе Наличие панкреатической фистулы Панкреатогенный асцит Другие редкие осложнения
Визуализирующие критерии	Изменения в протоковой системе (нерегулярность просвета главного панкреатического протока или ветвей, дефекты наполнения, камни, стриктуры, расширение протока более 3 мм) Паренхиматозные изменения (общее или локальное увеличение железы, наличие кист, кальцификатов, гетерогенность структуры)
Этиология	Алкоголь Наследственность Аутоиммунный характер Тропический Муковисцидоз Обструкция Лекарственный генез Идиопатический

Инкреторный дисбаланс проявляется снижением постпрандиальной выработки инкретинов (глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида), что приводит к снижению выработки инсулина β -клетками поджелудочной железы.

Заместительная ферментная терапия является одним из ведущих направлений в терапии данных расстройств у больных хроническим панкреатитом с синдромом нарушенного пищеварения, особенно при невозможности устранения причин его развития. При этом важно учитывать, что симптоматический ответ на ферментную терапию (отсутствие диарей и снижение массы тела) не всегда предполагает нормализацию усвоения питательных веществ, что является основной целью терапии. Поэтому даже бессимптомные пациенты со стеатореей требуют назначения полиферментных препаратов (J.Dominguez-Munoz, J.Iglesias-Garcia, 2010).

Липаза является одним из основных ферментов, определяющих эффективность полиферментных препаратов. Это обусловлено тем, что при хроническом панкреатите наблюдается более раннее снижение синтеза и секреции липазы, уменьшается секреция бикарбонатов, приводящая к ускоренной инактивации липазы кислым желудочным содержимым, протеиназами (Г.Ф.Коротко, 1994).

Применение полиферментных препаратов у больных с хроническим панкреатитом способствует купированию вышеуказанных проявлений поджелудочной экзокринной недостаточности. Снижение мальабсорбции жиров происходит за счет улучшения энтерогепатической циркуляции желчных кислот и увеличения абсорбции жира. При этом важно, что ферментная терапия повышает уровень липопротеидов высокой плотности в сыворотке крови без влияния на уровень холестерина и триглицеридов (M.Vuoristo, 1994; P.Trolli, 2001; J.Dominguez-Munoz, 2007). Все вышеуказанное приводит к уменьшению частоты стула и массы каловых масс, нормализации консистенции стула и в конечном итоге к улучшению качества жизни (S.O'Keefe, 2001; L.Czako, 2003; M.Safdi, 2006).

Купирование болевого абдоминального синдрома происходит за счет разрушения ферментами регуляторных белков –

рилизинг-пептидов секретина и холецистокинина, секретирующихся в просвет двенадцатиперстной кишки. Вследствие этого снижается продукция ферментов поджелудочной железы. Снижение секреции поджелудочной железы сопровождается снижением давления в протоках и паренхиме органа, уменьшением его ишемии и напряжения капсулы, что вызывает исчезновение болевого синдрома.

Синхронизация моторики ЖКТ, проявляющаяся улучшением желудочного опорожнения и антродуоденальной координации на фоне ферментотерапии, обусловлена нормализацией секреции гастроинтестинальных гормонов (холецистокинина и панкреатического пептида). Некоторые авторы при заместительной терапии панкреатическими ферментами отмечают улучшение сократимости желчного пузыря, однако данные эффекты продемонстрированы не во всех исследованиях (Т.Мизushima, 2004).

Ферментная заместительная терапия корректирует недостаточность питания у больных хроническим панкреатитом и приводит к увеличению уровня сывороточного альбумина, ретинолсвязанного протеина, а в конечном итоге к увеличению массы тела.

Заместительная ферментная терапия восстанавливает высвобождение глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1 у больных хроническим панкреатитом с внутрисекреторной недостаточностью и способствует повышению уровня плазменного инсулина и С-пептида (F.Кпор, 2007).

В настоящее время в клинической практике имеется большое число ферментных препаратов, отличающихся комбинацией компонентов, энзимной активностью, способом производства и формам выпуска.

В клинической практике выбор и дозировка ферментных препаратов определяются следующими основными факторами:

- составом и количеством активных пищеварительных ферментов, обеспечивающих расщепление нутриентов;
- формой выпуска препарата, обеспечивающей:
- устойчивостью ферментов к действию хлористоводородной кислоты;

- быстрым высвобождением ферментов в двенадцатиперстной кишке;
- высвобождением ферментов при значении pH в интервале 5,0–7,0;
- хорошей переносимостью и отсутствием побочных реакций;
- длительным сроком хранения.

В зависимости от состава ферментные препараты можно разделить на несколько групп (О.А.Саблин, Е.В.Бутенко, 2004):

- экстракты слизистой оболочки желудка, основным действующим веществом которых является пепсин (абомин, ацидинпепсин);
- панкреатические ферменты, представленные амилазой, липазой и трипсином (Панзинорм форте 20000 в таблетках, Панзинорм 10000 в микропеллетах, Панцитрат, Мезим форте, Креон);
- комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в комбинации с компонентами желчи, гемицеллюлозой и другими дополнительными компонентами (Дигестал, Фестал, Энзистал);
- растительные ферменты, представленные бромелаином, папаином, грибковой амилазой, протеазой, липазой и другими ферментами (Пепфиз, Ораза);
- комбинированные ферменты, содержащие панкреатин в сочетании с растительными ферментами, витаминами (Вобэнзим);
- дисахаридазы (Тилактаза).

Одним из важных факторов, определяющих успех лечения, является правильный выбор ферментного препарата, его дозы и продолжительности лечения. При выборе препарата учитывают характер заболевания и механизмы, лежащие в основе нарушения пищеварения.

Дозы препаратов и продолжительность лечения определяют индивидуально в зависимости от ведущего механизма данного нарушения. Крайне важно учитывать, что доза ферментных препаратов зависит от степени панкреатической недостаточности и от содержания в препарате липазы. При поступлении ферментов в тонкую кишку активность их резко падает и уже за связкой Трейтца остаются активными только 22% трипсина и 8% липазы. Следовательно, даже при умеренной панкреатической недостаточности имеется дефицит липазы.

Дозировка ферментных препаратов определяется следующими моментами:

- зависит от степени панкреатической недостаточности (при большей степени нужна большая доза препарата);
- зависит от содержания в препарате липазы (для обеспечения полноценного пищеварения, надо принимать 20000–30000 Ед липазы с каждым приемом пищи);
- для коррекции креатореи требуются меньшие дозы препаратов, так как секреция панкреатических протеаз длительное время остается сохранной даже при выраженных структурных изменениях поджелудочной железы. Кроме того, в принятых внутрь ферментных препаратах в первую очередь снижается активность липазы, а затем протеаз;
- ферментные препараты назначаются на очень длительное время, часто пожизненно.

Тем не менее у части больных симптомы нарушения пищеварения сохраняются и при использовании высоких доз ферментов. Дальнейшее увеличение дозы в большинстве случаев не улучшает результаты лечения.

Основными причинами неэффективности ферментной терапии являются:

- инактивация ферментов в двенадцатиперстной кишке в результате закисления ее содержимого;
- сопутствующие заболевания тонкой кишки (глистные инвазии, дисбиоз кишки и др.);

- дуоденостаз;
- невыполнение больными рекомендованного режима лечения;
- использование ферментов, утративших свою активность.

Активность ферментных препаратов в значительной степени зависит от таких факторов, как интрадуоденальный pH и моторика тонкой кишки, которые обеспечивают оптимальный по длительности контакт ферментов с пищевым химусом. При снижении pH в двенадцатиперстной кишке менее 4,0 происходит необратимая инактивация липазы, менее 3,5 – трипсина. При pH <5,0 наблюдается преципитация солей желчных кислот, что сопровождается нарушением эмульгирования жиров, уменьшением количества мицелл желчных и жирных кислот и снижением их всасывания.

Основными причинами закисления двенадцатиперстной кишки являются повышенная секреция хлористоводородной кислоты, снижение секреции бикарбонатов. В этих случаях вместе с ферментными препаратами для повышения интрадуоденального pH используют блокаторы H₂-гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

Форма выпуска препарата является важным фактором, определяющим эффективность лечения. Большинство ферментных препаратов выпускается в виде микрогранул в капсулах или таблеток в кишечнорастворимых оболочках, что защищает ферменты от высвобождения в желудке и разрушения хлористоводородной кислотой желудочного сока.

Важно учитывать, что при хроническом панкреатите ферментные препараты не должны снижать pH в желудке, стимулировать панкреатическую секрецию и усиливать диарею. Препаратами выбора в таких случаях являются те, которые не содержат желчь и экстракты слизистой оболочки желудка. Оптимальным выбором здесь может быть Панзинорм 10000 или Панзинорм форте 20000 (КРКА), которые:

- характеризуются оптимальным сочетанием и высоким содержанием активных ферментов поджелудочной железы;
- не содержат желчи и сахара;
- характеризуются доступностью курсового лечения, что особенно важно при длительном приеме ферментов.

Панзинорм 10000 выпускается в твердых капсулах, заполненных микропеллетами (размером 0,8–1,6 мм), покрытыми пленочной оболочкой. В каждой капсуле содержится:

- 10000 Ед Ph. Eur липазы;
- 7200 Ед Ph. Eur амилазы;
- 400 Ед Ph. Eur протеазы.

Панзинорм 10000 может использоваться:

- для заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы, сопровождающейся симптомами ферментной недостаточности;
- для коррекции нарушений процессов пищеварения при переедании;
- для подготовки к рентгенологическим и ультразвуковым исследованиям органов брюшной полости.

Панзинорм форте 20000 выпускается в таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. В каждой таблетке содержится:

- липазы 20000 ЕД Ph.Eur.;
- амилазы 12000 ЕД Ph. Eur.;
- протеазы 900 ЕД Ph. Eur.;

Важно, что Панзинорм форте 20000 может использоваться для заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы, на фоне болевого синдрома. Установлено, что таблетированные ферментные препараты проявляют свою активность уже в желудке и в двенадцатиперстной кишке разрушают рилизингпептиды, тем самым пода-

вляя секрецию поджелудочной железы. Это снижает давление в ее протоках и паренхиме, уменьшает ишемию органа и, соответственно, боль. Ферментные препараты в виде энтеросолюбильных микросфер (капсулированные ферментные средства) в некоторых случаях вследствие закисления не успевают активизироваться в проксимальных отделах двенадцатиперстной кишки – основном месте нейрогуморальной регуляции активности поджелудочной железы. Запоздывание активации ферментов приводит к тому, что не происходит по механизму отрицательной обратной связи снижения ферментной активности поджелудочной железы и вследствие этого снижения внутрипротокового давления в поджелудочной железе, вызывающего болевой синдром (О.С.Шифрин и соавт., 2004; И.В.Маев, А.А.Самсонов, 2005).

Побочные эффекты при применении ферментных препаратов встречаются крайне редко (менее 1%) и носят чаще всего дозозависимый характер.

Таким образом, пациенты, страдающие хроническим панкреатитом, должны быть обязательно оценены на наличие симптомов панкреатической экзокринной недостаточности. Заместительная полиферментная терапия является эффективным средством в коррекции стеатореи, уменьшении болевого синдрома, улучшении моторики и коррекции проявлений недостаточности питания. Наличие в распоряжении врача высокоактивных таблетированных и капсулированных микрогранулированных препаратов Панзинорм форте 20000 и Панзинорм 10000 позволяет повысить эффективность лечения хронического панкреатита.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Коротько Г.Ф.* Саморегуляция панкреатической секреции. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. 1994; 3: 10–5.
2. *Маев И.В., Самсонов А. А.* Панзинорм форте-Н – эффективное средство для адекватной терапии синдрома мальдигестии/мальабсорбции. Cons. Med. 2005; 7 (1): 16–21.
3. *Саблин О.А., Бутенко Е.В.* Ферментные препараты в гастроэнтерологии. Cons. Med. 2004; Прил. 1: 11–7.
4. *Шифрин О.С., Юрьева Е.Ю., Ивашкин В.Т.* Клиническое применение пензитала при хроническом панкреатите. Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. 2004; 1: 32–4.
5. *Büchler M., Martignoni M., Friess H., Malfertheiner P.* A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. BMC Gastroenterol 2009; 9: 93–101.
6. *Czaky L., Takocs T., Hegyi P et al.* Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17: 597–603.
7. *Dominguez-Munoz JB, Iglesias-Garcia J.* Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? JOP 2010; 2: 158–62.
8. *Dominguez-Munoz JB.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9: 116–22.
9. *Etemad B, Whitcomb D.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001; 3: 682–707.
10. *Finkelberg D, Sahani D, Deshpande V, Brugge W.* Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2006; 355: 2670–6.
11. *Jaster R.* Molecular regulation of pancreatic stellate cell function. Mol Cancer 2004; 3: 26.
12. *Kim K, Kim M, Lee Y et al.* Clinical characteristics of 17 cases of autoimmune chronic pancreatitis. Korean J Gastroenterol 2004; 43: 112–9.
13. *Knop F, Vilsboll T, Larsen S et al.* Increased postprandial responses of GLP-1 and GIP in patients with chronic pancreatitis and steatorrhea following pancreatic enzyme substitution. Am J Physiol Endocrinol Metab 2007; 292: E324–E330.
14. *Mizushima T, Ochi K, Ichimura M et al.* Pancreatic enzyme supplement improves dysmotility in chronic pancreatitis patients. J Gastroenterol Hepatol 2004; 19: 1005–9.
15. *Nahon Uzan K, Levy P, O'Toole D et al.* Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3: 903–9.
16. *O'Keefe S, Cariem A, Levy M.* The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2001; 32: 319–23.
17. *Pearson R, Longnecker D, Chari S et al.* Controversies in clinical pancreatology: autoimmune pancreatitis: does it exist? Pancreas 2003; 27: 1–13.
18. *Safdi M, Bekal P, Martin S et al.* The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. Pancreas 2006; 33: 156–62.
19. *Schneider A, Lohr J, Singer M.* The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterol 2007; 42: 101–19.
20. *Trolli P, Conwell D, Zuccaro G.* Pancreatic enzyme therapy and nutritional status of outpatients with chronic pancreatitis. Gastroenterol Nurs 2001; 24: 84–7.
21. *Vuoristo M, Vaananen H, Miettinen T.* Cholesterol malabsorption in pancreatic insufficiency: effects of enzyme substitution. Gastroenterology 1994; 102: 647–55.