

**Е.Г. Манжалій**Київська центральна районна поліклініка
Подільського району

Проблемні питання діагностики та лікування хронічного панкреатиту

Ключові слова

Хронічний панкреатит, діагностика, лікування.

Зростання частоти гострого (ГП) та хронічного панкреатиту (ХП) висуває нові вимоги до методів їх діагностики та лікування. Виявлено, що ГП переходить у ХП після першого нападу у 10 % хворих. У 20 % осіб тривалість періоду між нападами ГП та розвитком ХП становить від 1 до 20 років. У 70 % пацієнтів ХП розвивається лише після кількох нападів ГП. Клінічне купірування симптомів ГП не повинно бути підставою для припинення лікування, спрямованого на профілактику ускладнень і трансформування захворювання в хронічну форму [5]. Однак у 60 % хворих ГП залишається нерозпізнаним у зв'язку з тим, що він симулює різні захворювання: гастро-езофагеальну рефлюксну хворобу, харчову інтоксикацію, жовчнокам'яну хворобу, холецистит, апендицит тощо [8].

Останню класифікацію ХП M-ANNHEIM (2007) розробили німецькі панкреатологи. Вона враховує багато чинників ризику ХП і дає змогу розподілити пацієнтів на категорії відповідно до етіології, клінічної стадії і тяжкості ХП. Тяжкість захворювання класифікується за системою оцінок [13].

Найчастішими причинами панкреатиту є вживання алкоголю в поєднанні з переїданням. Також панкреатит може спричинити отруєння, травми, вірусні захворювання, операції та ендоскопічні маніпуляції, психогенні впливи — стреси, психотравми, нервові перенапруження, які призводять до спастичного стану судин, а також м'язів на виході жовчних і панкреатичних протоків [11].

Рідкісною формою ХП є безбольовий панкреатит, головний клінічний вияв якого — недостат-

ність екзокринної функції, що виявляється постійними проносами.

ХП належить до захворювань, за яких частіше спостерігають гіпердіагностику (у 38,7 % випадках), ніж недооцінку симптомів панкреатиту (у 6,5 % випадках). Заочеревинне розташування підшлункової залози (ПЗ), неспецифічність виявів ХП та їх часте поєднання з іншими захворюваннями органів травлення — це основні причини, які зумовлюють діагностичні помилки. Нечіткість діагностичних критеріїв часто призводить до того, що діагноз ХП установлюють лише на підставі болю у лівому підребер'ї, хоча їх причиною може бути патологія не лише ПЗ, а й шлунка, селезінкового кута ободової кишки, лівої нирки, селезінки, нижньої частки лівої легені тощо. Частота діагностичних помилок при ХП досягає 45 %, що спричиняє неправильне лікування хворих [10].

Діагностика

Для призначення ефективного лікування ХП потрібно визначити стан секреції панкреатичних ферментів. За рівнем еластази-1 у калі (зниження вмісту незалежно від форми захворювання; при тяжких формах вміст еластази-1 є нижчим за 100 мкг/г калу) можна в цілому судити про функцію ПЗ. Одним з методів дослідження, які дають змогу оцінити екзокринну функцію ПЗ за окремими групами ферментів, визначити ефективність замісної ферментної терапії та провести корекцію дози, є ¹³C-дихальні тести. Перевагою цих тестів є неінвазивність. Застосовують два дихальних тести: ¹³C-тригліцеридний і ¹³C-крохмальний (амілазний). ¹³C-тригліцеридний тест дає змогу встановити недостатність активності

панкреатичної ліпази — ферменту, який бере участь у перетравленні жирів у тонкій кишці, ¹³C-крохмальний (амілазний) тест — виявити недостатність активності панкреатичної амilази — ферменту, який бере участь у перетравленні вуглеводів у тонкій кишці. На підставі порівняння з результатами здорових осіб установлюють наявність дефіциту ферментів ПЗ та чи правильно підібрані їх дози. Стандартне дозування ферментних препаратів без визначення наявності і ступеня зовнішньосекреторної недостатності ПЗ є не ефективним у більшості випадків [4, 9].

Дослідження стану панкреатичних проток здійснюють методом ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії. Сьогодні цю методику широко застосовують у багатьох лікувальних закладах. За допомогою дуоденоскопа з бічною оптикою обстежують фатерів сосочок. У нього вводять катетер, крізь який надходить контрастна речовина. На знімках чітко помітна панкреатична протока, яка може мати різну форму. Найтиповішою є панкреатична протока у вигляді «ланцюга озер»: звуження чергуються з розширеннями, що нагадують чотки. Іноді можна відшукати камінь, який локалізується в протоці (панкреатолітаз). При ендоскопічній ретроградній холангіопанкреатографії контрастну речовину до протоки слід вводити дуже повільно, щоб запобігти протоковій гіпертензії. Проте, незважаючи на обережність, під час ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії можна завдати ушкоджень — розірвати дрібні та найдрібніші панкреатичні протоки, що спричинить панкреонекроз (у 1–3 % хворих, яким виконано ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію) [8].

Також застосовують інструментальні дослідження: УЗД та комп'ютерну томографію органів черевної порожнини. Основними ехографічними ознаками ХП вважають збільшення розмірів ПЗ, нечіткість та нерівність її контурів, нерівномірність структури, посилення ехогенності, розширення вірсунгової протоки, наявність кальцинатів та кіст в органі. Оцінка даних сонографії ПЗ має суб'єктивний характер, що пов'язано з неспецифічністю УЗ-ознак ХП. За нашими даними, чутливість сонографії при ХП становить 72 %, а специфічність — 68 %. Усі симптоми, виявлені за допомогою класичних методів рентгенологічного дослідження, є непрямими ознаками ХП. Лише один симптом є прямим: на УЗД-знімку підшлункової залози помітні кальциноз паренхіми та кальцієві конкременти в протоках.

Дослідження амilази крові та сечі недостатньо інформативні при ХП: гіперамілаземія визначається в 4,6 %, гіперамілазурія — в 10,8 % випадків [3].

Сучасний підхід до лікування зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози

Екзокринна недостатність ПЗ — найтяжчий вияв ХП. Вона призводить до глибоких розладів травлення внаслідок неповного розщеплення інгредієнтів їжі, особливо білків і жирів, та порушення процесів всмоктування (мальабсорбції). Ферменти ПЗ є основними чинниками гідролітичного розщеплення продуктів харчування до найдрібніших метаболітів, які всмоктуються. За наявності зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСН ПЗ) ліквідувати її вияви може доза ферментів, яка становить не менше ніж 10 % від норми [3, 10]. Недостатність ферментів компенсується за рахунок протеолітичної активності шлункового соку, а також кишкових пептидаз. Основним стимулятором зовнішньої секреції ПЗ є контакт слизової оболонки дванадцятипалої кишки з травною масою і надходження в кровоплин секретину і холецистокініну [1].

Р. Lauger та співавт. (1994) показали в досліді, що такі продукти травлення як вільні жирні кислоти швидше, ніж інтактні макромолекули тригліцеридів, спричиняють нейрогормональну стимуляцію виділення ферментів. Основні ферментні компоненти секрету ПЗ (амілаза, трипсин, хімотрипсин, ліпаза) мають різний ступінь розщеплювальної активності залежно від просування хімусу в дистальному напрямку по кишечнику. За неповного розщеплення інгредієнтів травного хімусу внаслідок недостатності ферментів транзит кишкового вмісту прискорюється. Цей феномен має глибоке патофізіологічне значення. Процес травлення у міру збільшення ферментної недостатності фактично зміщується в дистальні відділи шлунково-кишкового тракту (ШКТ) і стає неповноцінним. Це призводить до ланцюга прогресивних метаболічних розладів не лише білкового і жирового обміну, а і процесів усмоктування жиророзчинних вітамінів А, D, Е і К. Клінічні симптоми такого гіповітамінозу (блідість, сухість та знижений тургор шкіри, ламкість нігтів, випадіння волосся, підшкірні геморагії) можуть випереджати симптоми мальабсорбції і дуже характерні для хворих ХП [7, 12].

ЗСН ПЗ тісно пов'язана з інтенсивністю больового синдрому. Добре відомий зв'язок між часом появи больового синдрому та прийомом їжі. При цьому не має значення характер їжі. Виникнення больового синдрому зумовлено секреторним напруженням ПЗ, внутрішньопротоковою гіпертензією при утворенні в дрібних та великих протоках стриктур або кальцинатів. Зниження рівня такого секреторного напруження

можна досягнути замісною ферментною терапією, яка зменшує нейрогормональні стимули [4, 6].

Є дані, які підтверджують наявність у пацієнтів з ХП у 90 % випадків поліневропатій, пов'язаних з функціональними змінами периферичних нервів [2, 4].

Виникає питання: чи потрібно призначати замісну ферментну терапію до розвитку клінічних симптомів екзокринної недостатності? Замісна ферментна терапія — це єдиний шлях профілактики прогресування фіброзно-дегенеративних змін у паренхімі ПЗ, зниження больового синдрому і розладів травлення. Правильний вибір препарату та його дози мають важливе значення для успіху консервативної терапії.

Оцінку терапевтичної цінності ензимних препаратів проводять за рівнем ліпази, амілази та протеаз, а також за лікарською формою. В цьому відношенні препаратом вибору є «Пангрол 25000». Препарат має оптимальний вміст ліпази, амілази і протеаз. Це єдиний препарат, який випускається у вигляді желатинових капсул, які містять міні-таблетки діаметром не більше ніж 2,2 мм, вкриті оболонкою, яка розчиняється у кишечнику. Це дає змогу досягти максимального контакту з хімузом та оптимальної ензимної взаємодії.

Орієнтиром для призначення замісної ензимної терапії ми вважаємо не лише чіткі клінічні симптоми розладів травлення і мальабсорбції, а і тривалий анамнез захворювання, больовий синдром та зниження маси тіла. Прийом «Пангролу 25000» забезпечує швидкий клінічний ефект, який виявляється зниженням інтенсивності больового синдрому в зв'язку з прийомом їжі, можливістю розширити дієту, зникненням метеоризму, нормалізацією консистенції випорожнення.

Ефективність застосування «Пангролу 25000» у комплексній терапії ХП дає підставу для ширшого використання його в післяопераційній реабілітації хворих, які перенесли панкреатодуоденальну резекцію, резекцію головки ПЗ або операції внутрішнього панкреатодигестивного шунтування. Добре відомі наслідки субтотальних резекцій шлунка або реконструктивних операцій на жовчних шляхах у вигляді розладів травлення.

Ми маємо великий позитивний клінічний досвід використання замісної ферментної терапії «Пангролом 25000» при захворюваннях ПЗ і ентеропатіях різного походження.

Клінічний приклад

Пацієнт К., 37 років, звернувся зі скаргами на біль в епігастральній ділянці, параумбілікальній зоні, лівому підребер'ї, який посилювався після їди та фізичних навантажень; ниючий з ірадіацією в спину, тривалість нападу — від години до

кількох діб. При появі болю пацієнт приймав вимушене положення. Також хворий скаржився на печію, одноразове блювання жовчю, яка не принесла полегшення, зниження апетиту, сухість у ротовій порожнині, метеоризм, відрижку повітрям, наявність неоформленого випорожнення 3–4 рази на добу із залишками неперетравленої їжі та домішками слизу, зниження маси тіла на 3 кг за 2 міс, підвищену втомлюваність, зниження працездатності, емоційну лабільність. Хворіє з 2003 р., коли переніс ГП і лікувався в хірургічному відділенні. З 2005 р. хворий періодично перебував на лікуванні в гастроентерологічному відділенні або звертався до терапевта з діагнозом «загострення ХП». 10 днів тому у хворого знову з'явилися симптоми захворювання. Зі слів хворого, вживає слабоалкогольні напої в незначній кількості, але постійно.

Об'єктивні дані. Астенічного типу будова тіла, індекс маси тіла — 15,7 кг/м², пігментація обличчя, кінцівок; сухість і десквамація шкіри; яскраво-червоні плями (симптом «червоних крапель»); блідість слизових оболонок і шкірних покривів. При пальпації: болісність в епігастрії і лівому підребер'ї, панкреатичній точці Дежардена, холедохопанкреатичній зоні Шоффара, лівому реберно-клубовому куту (симптом Мейо — Робсона), ділянці лівого підребер'я (симптом Гротта).

Лабораторні дослідження. Біохімія крові: лужна фосфатаза — 380 ОД/л, гамма-глутамілтранспептидаза — 70 ОД/л, білірубін — 16,1 ммоль/л, ТП — 2,2 од/S-Н, аланінамінотрансфераза — 19 ОД/л, аспаргатамінотрансфераза — 24 ОД/л, холестерин — 6,1 ммоль/л, тригліцериди — 1,7 ммоль/л, гіперамілоземія — 280 ОД/л (норма — до 220 ОД/л). Загальний аналіз крові: лімфоцитоз; цукор — 5,5 ммоль/л. Загальний аналіз сечі — без змін. Протеїнограма: гіпопротеїнемія, підвищення рівня α_1 - і α_2 -глобулінових фракцій. Копрограма: поліфекалія, випорожнення жирні, сірого кольору, в'язкі, з різким гнилою запахом; нейтральний жир, жирні кислоти у великій кількості (до +++), незмінені м'язові волокна (до +++), зовнішньо- і внутрішньоклітинний крохмаль у значній кількості (++) , йодофільні бактерії в помірній кількості. Дихальний тест з ¹³C-тригліцеридами: виділення ¹³C на годину до 210 хвилини — 15,5 % (норма — не менше ніж 8 %). Сумарна концентрація ¹³C у дихальних пробах до 360 хвилини — 21,7 % (понад 23 % — відсутність дефіциту панкреатичної ліпази в дванадцятипалій кишці, менше ніж 23 % — наявність дефіциту). Дихальний тест із ¹³C-крохмалем (сумарний амілазний): сумарна концентрація ¹³CO₂ через 240 хв — 10 % (менше ніж 10 % — наявність дефіциту амілази ПЗ).

Інструментальні дослідження. УЗД: зміна розмірів ПЗ (голівка — 3,2 см, тіло — 2,1 см, хвіст — 2,8 см при нормі — 2,8, 2,0 і 2,5 см відповідно), підвищена ехогенність тканини ПЗ, неоднорідність ехоструктури, розширення вірсунгової протоки до 3 мм у діаметрі (норма — менше ніж 2 мм), кальцинати розташовані дифузно по всій ПЗ (рисунок); ознаки жирової інфільтрації печінки 0–I ступеня. ФЕГДС: еритематозна гастродуоденопатія, дуоденогастральний рефлюкс. Уреазний тест на *H. pylori*: негативний.

Діагноз. Хронічний панкреатит із зовнішньосекреторною недостатністю пішлункової залози, больова форма. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, не асоційована з *H. pylori*. Стеатоз печінки.

Хворому призначено нульову дієту на больовий період. Потім рекомендовано таку схему дієтотерапії: відмова від вживання алкоголю та частий прийом їжі із загальною енергетичною цінністю 2500–3000 ккал на тлі адекватної ферментної терапії; зниження кількості жирів до 60 г на добу (540 ккал); кількості вуглеводів — до 300–400 г/добу (1200–1600 ккал).

У денному гастроентерологічному стаціонарі хворому призначено лікування:

- 1) «Дексалгін» внутрішньом'язово по 50 мг (2 мл) протягом 5 днів;
- 2) пантопразол по 40 мг інфузійно крапельно протягом 5 днів з переходом на пероральний прийом пантопразолу по 40 мг на добу впродовж 14 днів;
- 3) «Пангрол 25000» 3 рази на добу протягом 3–4 тиж залежно від порушення функції ПЗ;
- 4) урсодезоксихолева кислота по 1000 мг/добу.

Через тиждень значно знизилися досліджувані показники. В копрограмі показники зменшилися до меж норми, що свідчило про зворотний розвиток колітичного синдрому, відзначено оформленість калу.

У хворого під впливом лікування препаратами «Пангрол 25000», «Дексалгін» та пантопразолом поліпшення клінічної картини спостерігали на 3-тю добу, а на 10-ту добу від початку лікування хворий скарг не пред'являв. Як критерії ефективності лікування розглядаємо зникнення больового синдрому, зменшення ознак ЗСН ПЗ (зменшення метеоризму, частоти випорожнень, норма-

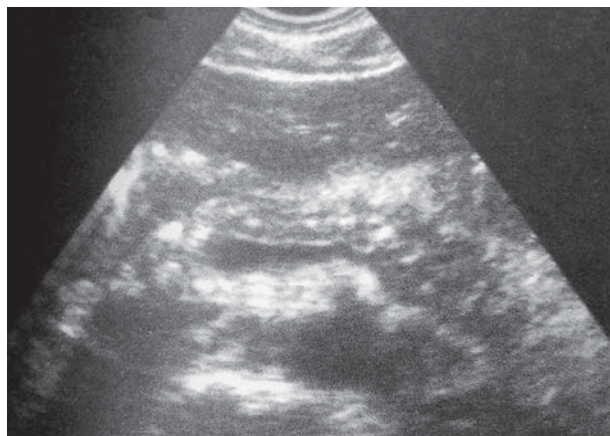


Рисунок. Хронічний панкреатит з кальцинатами, поширеними дифузно по всій ПЗ

лізація консистенції випорожнень), поліпшення загального самопочуття, появу апетиту, збільшення маси тіла на 1200 г. Дихальний тест: сумарна концентрація ^{13}C у дихальних пробах до 360 хвилини становила 38,7 %.

Позитивну динаміку спостерігали також при пальпації ПЗ за Гроттом. У пацієнта після лікування, за даними УЗД, зменшилися розміри ПЗ, зокрема просвіт вірсунгової протоки до 0,1–0,2 мм. При контрольному лабораторному дослідженні: лужна фосфатаза — 170 ОД/л (норма), гамма-глутамілтранспептидаза — 41 ОД/л (норма), білірубін — 15,0 ммоль/л, аланінамінотрансфераза — 15 ОД/л, холестерин — 5,7 ммоль/л, тригліцериди — 1,7 ммоль/л, гіперамілоземія — 180 ОД/л. Загальний аналіз крові — в межах норми; цукор — 4,5 ммоль/л.

Рекомендовано: продовжити прийом препарату «Пангрол 25000» тричі на добу під час їди протягом 3 тиж, а потім по 1 капсулі — при погрішності дієти. Це є патогенетично обґрунтованим, оскільки дає змогу не лише проводити адекватну корекцію ЗСН ПЗ, а й ефективно впливати на всі ланки патогенезу больового синдрому.

Висновки

Комплексне лікування ХП з використанням ненаркотичного анальгетика «Дексалгін» та ферментного препарату «Пангрол 25000» ефективно для лікування хворих на ХП. Його слід розглядати як терапію першого ряду.

Список літератури

1. Губергриц Н.Б., Лукашевич Г.М. Ферментные препараты: от теории к практике.— Донецк: Либідь, 2002.— 44 с.
2. Кавалерский Г.М., Силин Л.Л., Гаркави А.В. и др. Оценка анальгезирующего эффекта дексалгина 25 (декскетопрофена) в травматологии и ортопедии // Вестн. травматологии и ортопедии.— 2004.— № 1.
3. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит: эпидемиология, этиология, классификация // Фарматека.— 2007.— № 2.— С. 53—56.
4. Ткач С.М. Современные подходы к лечению боли при хронических панкреатитах // Новости медицины и фармации.— 2008.— № 13—14.— С. 3—4.
5. Філіппов Ю.О., Скірда І.Ю. Епідеміологічні особливості хвороб органів травлення та гастроентерологічна служба в Україні: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення // Гастроентерологія.— 2005.— Вип. 36.— С. 9—17.
6. Beger H.G., Matsuno S., Cameron G. Diseases of the Pancreas.— 2008.— P. 332—342.
7. Braganza J.M., Lee S.H., McCloy R.F., McMahon M.J. Chronic pancreatitis // Lancet.— 2011.— Vol. 377, N 9772.— P. 1184—1197.
8. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / Ed. by J.E. Dominguez-Munoz.— Oxford et al.: A Blackwell. Publ. Co., 2005.— 535 p.
9. Layer P., Keller J., Lankisch P.C. Pancreatic enzyme replacement therapy // Curr. Gastroenter. Rep.— 2001.— N 3.— P. 101—108.
10. Lotir J.-M. Exocrine pancreatic insufficiency.— Bremen: UNI-MED, 2007.— 71 p.
11. Nair R.J., Lawler L., Miller M.R. Chronic pancreatitis // Am. Fam. Physician.— 2007.— Vol. 76, N 11.— P. 1679—1688.
12. Omary M.B., Lugea A., Lowe A.W., Pandoi S.J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases // J. Clin. Invest.— 2007.— N 117 (1).— P. 50—59.
13. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. 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.— Vol. 42.— P. 101—119.

Э.Г. Манжалий

Проблемные вопросы диагностики и лечения хронического панкреатита

Проанализированы проблемные вопросы диагностики и лечения хронического панкреатита и представлены современные подходы к лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

E.G. Manzhaliy

Problematic issues the diagnostics and treatment of chronic pancreatitis

The article presents the analysis of problematic issues of the diagnostics and treatment of the chronic pancreatitis as well as the modern approaches to the treatment of exocrine pancreatic insufficiency. □

Контактна інформація

Манжалий Еліна Георгіївна, лікар вищої категорії, к. мед. н.
04074, м. Київ, вул. Мостицька, 9
Тел. (44) 434-67-06

Стаття надійшла до редакції 29 січня 2013 р.