

Хронічний панкреатит у практиці сімейного лікаря

Хронічний панкреатит (ХП) – це синдром, який характеризується хронічним прогресуючим запаленням, фіброзом і рубцюванням підшлункової залози (ПЗ), що призводить до пошкодження та втрати екзокринних, ендокринних і протокових клітин ПЗ. Клінічними проявами ХП є біль у животі, екзокринна й ендокринна недостатність ПЗ, вторинний рак ПЗ та інші ускладнення. Найвні дані свідчать, що гострий панкреатит (ГП), рецидивний ГП (РГП) і ХП являють собою єдиний патологічний континуум. За етіологією ХП традиційно класифікували на алкогольний, спадковий, обструктивний, гіперліпідемічний та ідіопатичний. Проте останні докази свідчать, що в більшості пацієнтів із ХП мають місце декілька етіологічних факторів.

Етіологія та патогенез

Сучасна класифікаційна система TIGAR-O визначає не етіологію, а модифікатори ризику ХП, які можуть взаємодіяти та спричинити ураження ПЗ. На підставі цієї системи була сформульована гіпотеза двох ударів, що пояснює патогенез ХП. «Перший удар» – це перший епізод ГП, який розвивається внаслідок надмірного вживання алкоголю, дії метаболічних факторів, гіперліпідемії та/або обструкції і зазвичай завершується клінічним одужанням. У пацієнтів з генетичною схильністю (поліморфізмом *SPINK1*, *PRSS1*, *CTFR* та інших генів) або в разі хронічної дії стресорів (алкоголю, куріння, окислювального стресу і т. ін.) може розвиватися РГП («другий удар») з прогресуванням у ХП унаслідок хронічного запалення та фіброзу. Приблизно 20% пацієнтів із ГП матимуть рецидив, у 36% хворих на РГП виникне ХП. Хронічний панкреатит також може маніфестувати без «другого удару», безпосередньо в результаті обструкції проксимальних проток і поширеного некрозу ПЗ при тяжкому ГП.

Найпоширенішими етіологічними факторами ХП є алкоголь, куріння, аутоімунні захворювання й обструкція проток ПЗ (анатомічні особливості, стриктури, пухлини, конкременти). Крім того, ХП розвивається практично в усіх пацієнтів із муковісцидозом.

Хоча алкоголь підвищує ризик виникнення ХП дозозалежно, була визначена межа вживання, понад яку ризик особливо зростає, – 50 г етанолу на день. У пацієнтів, які перенесли епізод ГП, продовження вживання алкоголю підвищує імовірність прогресування захворювання до ХП.

З курінням загалом пов'язані 46% випадків панкреатиту. Нещодавній метааналіз показав, що ризик ХП у курців у 2,5 рази вищий порівняно з таким в осіб, які ніколи не курили. Особливо небезпечним є поєднання куріння з вживанням алкоголю, що чинить синергічний пошкоджувальний вплив на ПЗ.

Целиакія підвищує ризик розвитку ХП приблизно втричі. Ризик також зростає в пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника, системним червоним вовчаком та іншими аутоімунними захворюваннями.

Клінічні прояви ХП і їх ведення

Біль у животі

Абдомінальний біль присутній у 50-85% пацієнтів із ХП. Біль при ХП є багатофакторним і має запальний і нейропатичний компоненти. Раніше вважалося, що біль виникає переважно внаслідок обструкції панкреатичної протоки стриктурою або конкрементом, що підвищує тиск і створює ішемію вище обструкції. Проте в багатьох дослідженнях було продемонстровано, що обструкція або дилатація не корелюють із болем. Крім обструкції панкреатичних проток, причиною болю можуть бути ускладнення ХП, зокрема псевдокісти й обструкція жовчних проток. Нейропатичний компонент виникає внаслідок структурних змін інтрапанкреатичних нервів і функціональних порушень панкреатичних ноцицептивних і центральних нейронів, залучених в обробку та сприйняття больових сигналів. При ХП в умовах прогресуючих запалення і фіброзу підвищується щільність і розвивається гіпертрофія нервів ПЗ. Трипсин зумовлює подальшу активацію ноцицепторів, виступаючи унікальним тригером болю. Порушення функції первинних ноцицептивних нейронів і нейронів спинного мозку призводить до гіпералгезії (поширеної відповіді на звичайні больові стимули) й алодинії (болю внаслідок фізіологічних стимулів) (Pham A., Forsmark C., 2018).

Лікування болю при ХП включає відмову від вживання алкоголю і куріння, призначення панкреатичних ферментів, аналгетиків, антиоксидантів і допоміжних препаратів.

! Полегшення болю після призначення пероральних панкреатичних ферментів забезпечується інгібуванням ПЗ за механізмом негативного зворотного зв'язку. Нутрієнти стимулюють вивільнення холецистокінін-релізінг-фактора (ХРФ) у дванадцятипалій кишці. ХРФ вивільняє холецистокінін, який стимулює панкреатичну секрецію і може підвищувати внутрішньопотоковий тиск у пацієнтів з обструкцією. У нормі панкреатичний трипсин забезпечує денатурацію ХРФ, що обмежує вивільнення холецистокініну з подальшим зменшенням секреції ПЗ. У разі ХП через пошкодження ацинарних клітин зменшується секреція панкреатичного трипсину, що призводить до недостатньої денатурації ХРФ. Пероральне застосування панкреатичних ферментів сприяє більш повній денатурації ХРФ, що зменшує вивільнення холецистокініну.

Ефективність панкреатичних ферментів (панкреатину) в полегшенні болю в пацієнтів із ХП вивчали в 6 рандомізованих подвійних сліпих дослідженнях. В огляді цих досліджень зазначено, що біль полегшували тільки ферментні препарати у формі таблеток, натомість препарати у формі кишковорозчинних капсул виявилися неефективними (Warshaw A.L. et al, 2017).

Відповідно до Міжнародних консенсусних рекомендацій з ведення болю при ХП (IAP-APA-JPS-EPC, 2017), призначення панкреатичних ферментів може бути першою лінією терапії для полегшення болю в пацієнтів із цієї патологією. Ферментні препарати слід застосовувати у високих дозах 4 рази на добу.

Окислювальний стрес є одним із механізмів запалення при ХП, що обґрунтовує використання антиоксидантів. Позитивний ефект антиоксидантів (β-каротину, вітамінів С та Е, метіоніну) в пацієнтів із ХП було продемонстровано в трьох метааналізах рандомізованих контрольованих досліджень (Ahmed U. et al., 2014; Zhou D. et al., 2015; Talukdar R. et al., 2015).

Застосування аналгетиків при ХП має відповідати принципам «сходинок полегшення болю» Всесвітньої організації охорони здоров'я. Цей підхід передбачає послідовне призначення препаратів з більш потужною знеболювальною активністю до досягнення полегшення болю з одночасним моніторингом і коригуванням побічних ефектів. Лікування зазвичай розпочинають із парацетамолу з огляду на його відносну безпеку. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів загалом слід уникати через їх гастроінтестинальну токсичність, тим більше що пацієнти з ХП вже мають схильність до утворення пептичних виразок.

Допоміжні аналгетики представлені широкою групою препаратів, які розроблялися для лікування больових станів; це антидепресанти, антиконвульсанти (габапентиніди), ансіолітики та кишкові спазмолітики (наприклад, отилонію бромід).

Пероральний трамадол у пацієнтів із ХП забезпечує такий же рівень аналгезії, як і морфін, але є більш безпечним щодо гастроінтестинальних побічних ефектів (Wilder-Smith C.H. et al., 1999).

Аналоги соматостатину пригнічують панкреатичну секрецію і теоретично можуть полегшувати біль завдяки зменшенню тиску в протоках ПЗ, проте дані щодо їх ефективності не є переконливими.

У дуже тяжких випадках можливе застосування кетаміну, клонідину, бензодіазепіну, антипсихотиків та канабіноїдів (IAP-APA-JPS-EPC, 2017).

Кандидатами на ендоскопічну терапію як першу лінію лікування больового синдрому є пацієнти з дистальною обструкцією головної панкреатичної протоки (одиничний конкремент та/або одинична стриктура в головці ПЗ) і ранньою стадією захворювання. Ендоскопічну терапію можна поєднувати з екстракорпоральною ударно-хвильовою літотрипсією (за наявності великих, >4 мм, обструктивних конкрементів) та зі стентуванням панкреатичної

протоки (в разі стриктури головної панкреатичної протоки, яка спричинила значну дилатацію проксимального відділу протоки).

Залежно від морфологічних змін ПЗ і тяжкості больового синдрому можуть здійснюватися часткова резекція ПЗ, декомпресія панкреатичної протоки або комбіновані втручання. Ефективність тотальної панкреатектомії як первинного хірургічного підходу поки вивчається.

Як методи резерву можуть застосовуватися інвазивні процедури, як-от торакоскопічна спланхнічна денервація, блокада черевного сплетіння, стимуляція спинного мозку і транскраніальна магнітна стимуляція.

Недостатність екзокринної функції

Зовнішньосекреторна недостатність ПЗ (ЗНПЗ), присутня більш ніж у 50% пацієнтів із ХП, характеризується неадекватною секрецією травних ферментів і бікарбонату, що порушує перетравлення, всмоктування та метаболізм нутрієнтів. ЗНПЗ зазвичай розвивається через 5-10 років після встановлення діагнозу ХП, найчастіше в пацієнтів, у яких ХП асоційований з курінням і вживанням алкоголю. Клінічно ЗНПЗ проявляється стеатореєю (часто без діареї), втратою ваги і порушенням харчування. Тривала мальабсорбція жирів може призводити до дефіциту жиророзчинних вітамінів (А, D, Е, К), кальцію, магнію, цинку, тіаміну і фолієвої кислоти. Ризик остеопорозу в пацієнтів із ХП втричі вищий порівняно з таким у загальній популяції. Дві третини пацієнтів із ХП мають остеопороз чи остеопенію. Отже, визначення мінеральної щільності кісток є обов'язковим в усіх хворих на ХП.

У пацієнтів із ЗНПЗ спостерігаються низькі рівні фекальної еластази (<200 мкг/г) і сироваткового трипсину (<20 нг/мл). Сироватковий трипсиноген для діагностики ЗНПЗ застосовувати не рекомендується через низьку чутливість.

Основою лікування ЗНПЗ є замісна ферментна терапія. Сучасні препарати панкреатину представлені, зокрема, таблетками, вкритими кишковорозчинною оболонкою, а також капсулами з кишковорозчинними мікротаблетками, які дозуються за вмістом ліпази. Початковою дозою є 40000-50000 МО ліпази з кожним прийомом їжі і половина цієї дози під час перекусів. Якщо симптоми ЗНПЗ зберігаються, можна підвищити дозу до 90000 МО з кожним прийомом їжі, а також додати інгібітор протонної помпи з огляду на порушення секреції бікарбонатів при ХП. Дієта з низьким вмістом жирів для зменшення стеатореї не рекомендується через ризик погіршення асоційованих із ЗНПЗ втрати ваги й дефіциту жиророзчинних вітамінів.

Недостатність ендокринної функції

Діабет унаслідок хвороби ПЗ називають панкреатогенним, або цукровим діабетом (ЦД) 3с типу. У популяції хворих на діабет частка пацієнтів із ЦД 3с типу становить до 10%.

Діабет розвивається більш ніж у половини пацієнтів з ХП через повну втрату острівців (не тільки β-клітин, як при ЦД 1 типу) і без вираженої резистентності до інсуліну (як при ЦД 2 типу). Діагноз діабету в пацієнтів із ХП встановлюють за тими ж критеріями, що й інші типи діабету: глюкоза плазми натще ≥ 126 мг/дл, результати 2-годинного тесту на толерантність глюкози >200 мг/дл, $HbA_{1c} \geq 6,5\%$. Тестування рекомендовано проводити раз на рік.

Унікальними характеристиками пацієнтів із ЦД 3с типу є втрата контррегуляторних гормонів, як-от глюкагон і панкреатичний поліпептид, і підвищена чутливість до гіпоглікемії. Діабет 3с типу також значно підвищує ризик розвитку вторинного раку ПЗ. Асоційована мальабсорбція, зумовлена ЗНПЗ, призводить до підвищеного вивільнення кишкових гормонів, зокрема глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1); отже, ефективність інсулінових секретогогів (похідні сульфонілсечовини) й інкретинів є дуже низькою. Тіазолідиндіони застосовувати не рекомендовано через значні побічні ефекти (переломи, затримка рідини, застійна серцева недостатність). Препаратом першої лінії в пацієнтів із ЦД 3с типу є метформін, який використовують не тільки і не стільки для покращення контролю глікемії, а передусім для профілактики аденокарциноми ПЗ.

Якщо після 6 міс лікування метформіном з титрацією дози контроль глікемії залишається недостатнім, пацієнта рекомендовано направити до ендокринолога.

Список літератури знаходиться в редакції.

Підготував **Олексій Терещенко**

Мезим® – після їжі легше з ним!



Діюча речовина: порошок із підшлункових залоз

Реклама безрецептурного лікарського засобу. Перед прийомом ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Мезим® форте 10000 від 11.05.2018 № 908 та проконсультуйтеся з лікарем. **Діюча речовина:** 1 таблетка кишковорозчинна містить порошок із підшлункових залоз (свиней) 80,00–111,111 мг, що має мінімальну ліполітичну активність 10000 ОД ЄФ (одиниці Європейської фармакопеї), мінімальну амілолітичну активність 7500 ОД ЄФ, мінімальну протеолітичну активність 375 ОД ЄФ. **Показання для застосування.** Порушення екзокринної функції підшлункової залози, що супроводжуються порушенням травлення. РП. МОЗ України № UA/7977/01/01. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до панкреатину свинячого походження, азорубінового лаку або до інших допоміжних речовин препарату. Гострий панкреатит або хронічний панкреатит у стадії загострення (але епізодичне застосування можливе у фазі затухаючого загострення при розширенні дієти при наявності розладів функції підшлункової залози). Препарат не слід застосовувати хворим з обтураційною непрохідністю кишечника. **Побічні ефекти.** Тахікардія та інші. **Виробник:** Берлін Хемі АГ, Глінкер Бер 125, 12489, Берлін, Німеччина. **Адреса Представництва** "Берлін Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ" в Україні – м.Київ, вул. Березняківська,29. Тел.: +38 (044) 494-33-88, факс: +38 (044) 494-33-89 UA_MEZ-10-2018-V1-visual затв. 10/09/2018



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я