

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, О.А. Бондаренко, Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

Оптимизация лечения хронического панкреатита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с ожирением и инсулинорезистентностью

Ожирение и метаболический синдром (МС) – пандемия XXI века. Ожирение сейчас рассматривают как глобальную эпидемию неинфекционного характера, причем все чаще оно развивается у детей и подростков. В настоящее время на нашей планете более 15% населения имеет избыточную массу тела. Ожирение опасно тем, что значительно ухудшает здоровье населения. Причем оно может быть причиной сердечно-сосудистых, неврологических, кожных, психических заболеваний, патологии опорно-двигательного аппарата, то есть ожирение – это междисциплинарная проблема. В то же время ожирение может быть не только алиментарно-конституциональным или связанным с малоподвижным образом жизни, но и обусловленным эндокринными нарушениями, приемом некоторых лекарственных препаратов. Ожирение может провоцировать развитие разных заболеваний органов пищеварения: неалкогольного стеатогепатита, желчнокаменной болезни, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), функциональных нарушений пищеварительного тракта и др.

Связь ожирения и МС с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ), в том числе с хроническим панкреатитом (ХП), изучена недостаточно. Этой проблеме посвящены лишь единичные работы, результаты которых противоречивы. Лечение ХП на фоне ожирения до настоящего времени практически не разработано.

У больных с МС чаще, чем у лиц без него, обнаруживаются изменения со стороны органов пищеварения. Однако связи МС и патологии желудочно-кишечного тракта посвящены единичные исследования, а большинство работ отражает взаимоотношения отдельных компонентов МС и некоторых гастроэнтерологических нозологий. Обилие литературы по смежным вопросам свидетельствует о большом интересе к проблеме и необходимости систематизации накопленных знаний, которые в настоящее время носят эмпирический характер.

По результатам исследований, проведенных в ЦНИИ гастроэнтерологии г. Москвы (более 500 больных с МС за период 1999–2006 гг.), составлено нозологическое дерево заболеваний органов пищеварения у лиц с МС. Наиболее часто встречающиеся заболевания представлены «метаболической триадой»:

- заболевания пищевода – 72% случаев (ГЭРБ, в основном эндоскопически негативная, с частыми внепищеводными проявлениями; недостаточность кардии; грыжи пищеводного отверстия диафрагмы);

- заболевания печени и билиарного тракта – 64% случаев (неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, желчнокаменная болезнь);

- заболевания толстой кишки – 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).

Причина именно такого распределения не совсем понятна. Учитывая тот факт, что основную функциональную нагрузку у больных с МС выполняют печень как основной орган метаболизма и ПЖ, можно было бы предполагать более высокий процент заболеваний этих органов.

Выше уже шла речь о высокой частоте ГЭРБ при МС. Во многих эпидемиологических исследованиях показана положительная корреляционная связь между ожирением и ГЭРБ: высокий индекс массы тела ассоциируется с повышением риска ГЭРБ. Причины повышенного риска развития ГЭРБ среди больных с ожирением до конца не ясны. Предполагается, что у пациентов с ожирением существует предрасположенность к возникновению диафрагмальных грыж и механическому повреждению гастроэзофагеального перехода; это повреждение возникает на фоне повышенного интрагастрального давления и увеличенного градиента давления между желудком и пищеводом, а также вследствие растяжения проксимального отдела желудка. Также хорошо известно, что одним из

основных патогенетических механизмов ГЭРБ является спонтанная релаксация нижнего пищеводного сфинктера. Согласно последним исследованиям, при ожирении частота постпрандиальных спонтанных релаксаций этого сфинктера увеличивается даже при отсутствии диафрагмальных грыж, неэрозивной ГЭРБ и рефлюкс-эзофагита. Это подтверждает данные о том, что ожирение следует считать важным фактором риска ГЭРБ и пищевода Барретта.

Особенностями ГЭРБ у больных с ожирением в рамках МС являются атипичное течение заболевания с преобладанием диспепсических расстройств (отрыжка съеденной пищей или воздухом, горечь во рту, тошнота, срыгивание, периодически икота, отсутствие изжоги), наличие внепищеводных проявлений (ночной кашель, осиплость голоса, бронхоспазм). Характерно отсутствие параллелизма между клиническими, эндоскопическими, морфологическими изменениями, а также наличие высокого процента осложнений ГЭРБ, например пищевода Барретта. Без коррекции массы тела сложно достичь стойкой ремиссии заболевания. По данным литературы, более чем у половины лиц с МС при эндоскопическом исследовании выявляются единичные или множественные эрозии слизистой пищевода. Эндоскопически негативная ГЭРБ обнаруживается у 12% больных. У каждого третьего пациента при гистологическом исследовании выявляют лейкоплакию пищевода или гиперкератоз.

Сочетание ХП и ГЭРБ представляется нам абсолютно закономерным, основанным на патогенезе обоих заболеваний. В своих прошлых работах мы разработали схему патогенеза такого сочетания.

У больных ХП развивается внешнесекреторная недостаточность ПЖ, выраженная в различной степени. При любой степени этой недостаточности вследствие дефицита панкреатических ферментов химус задерживается в дуоденальном просвете для того, чтобы гидролиз нутриентов достиг нужной степени. То есть, дефицит ферментов ПЖ при легкой панкреатической недостаточности компенсируется удлинением времени пребывания химуса в двенадцатиперстной кишке (ДПК). За более длительный период времени химус все же получает нужное количество ферментов ПЖ, и гидролиз нутриентов совершается в полной мере, но за счет дуоденостаза. Дуоденостаз, в свою очередь, неизбежно приводит к



Н.Б. Губергриц



О.А. Бондаренко

дуоденальной гипертензии. Если же у пациента имеет место умеренная или тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ, то дуоденостаз и дуоденальная гипертензия становятся более выраженными и не могут быть компенсированы собственными возможностями панкреатической секреции, а только назначением ферментных препаратов. Понятно, что при длительном дуоденостазе страдает слизистая ДПК, уменьшается продукция секретина и холецистокинина этой слизистой, что приводит к еще более выраженному снижению панкреатической секреции. Дуоденальная гипертензия вначале является компенсированной, то есть скрытой и изолированной, когда повышенное давление в просвете ДПК компенсируется растяжением ее стенок и не распространяется через привратник в желудок. Однако при переходе дуоденальной гипертензии во вторую – субкомпенсированную – стадию повышенное давление в ДПК «ищет выхода» и «сбрасывается в желудок». Результатом этого «сброса» является рефлюкс-гастрит. Следующим этапом сброса повышенного давления в просвете желудка и ДПК является развитие гастроэзофагеального или дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Таким образом, при панкреатической недостаточности формируется своеобразная вторичная или симптоматическая ГЭРБ (рис. 1). Возможен «сброс» повышенного давления из ДПК не только в желудок и пищевод, но и через фатеров сосок в холедох и вирсунгов проток. Дуоденобилиарный и дуоденопанкреатический рефлюксы чрезвычайно опасны из-за формирования лиолецитина при контакте дуоденального содержимого с лецитином желчи и из-за активации энтерокиназой панкреатических ферментов внутри ПЖ.

Возможен и обратный ход событий, когда у пациента имеет место первичная ГЭРБ. Как известно, ГЭРБ является кислотозависимым заболеванием, то есть, как правило, сопровождается повышенной желудочной секрецией. При этом

Продолжение на стр. 16.

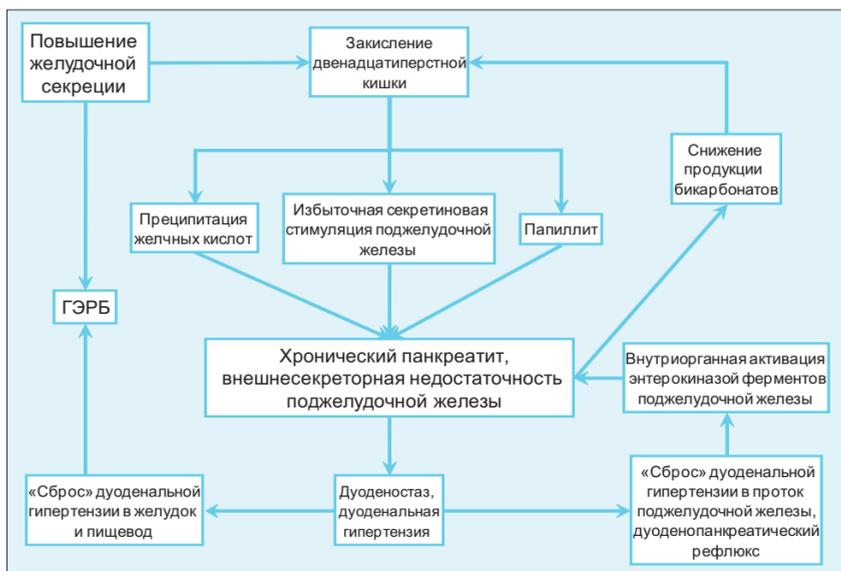


Рис. 1. Схема патогенеза сочетания ХП и ГЭРБ (по Н.Б. Губергриц с соавт., 2008)

Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, О.А. Бондаренко, Львовский национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

Оптимизация лечения хронического панкреатита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с ожирением и инсулинорезистентностью

Продолжение. Начало на стр. 15.

происходит закисление просвета не только пищевода, но и ДПК. Результатом является избыточная секретинная стимуляция ПЖ, то есть ее постоянное «подстегивание», которое рано или поздно приводит к так называемому «реактивному», а затем и к полноценному ХП. Закисление дуоденального просвета и само по себе способствует преципитации желчных кислот, а значит, мешает реализации действия панкреатической липазы (липаза только совместно с желчными кислотами может полноценно гидролизировать жиры). Это механизм формирования вторичной (гастрогенной) панкреатической недостаточности из-за повышенной желудочной секреции. Закисление просвета ДПК, особенно если это сочетается с инфекцией *Helicobacter pylori*, вызывает дуоденит, в состав которого входит и отек фатерова соска, то есть папиллит. Папиллит – угроза для ПЖ, так как при наличии отека фатерова соска легко нарушается отток панкреатического секрета. Это еще один патогенетический путь для формирования ХП и следующей за ним панкреатической недостаточности. А дальше – тот же дуоденостаз и тот же механизм развития вторичной ГЭРБ (рис. 1).

Следует учесть и еще одно звено замкнутого патогенетического кольца связи между ХП и кислотозависимыми заболеваниями. При выраженной внешнесекреторной недостаточности ПЖ у больных ХП снижается продукция панкреатических бикарбонатов, что, в свою очередь, приводит к усугублению закисления дуоденального просвета и усилению следующих за этим механизмов, провоцирующих увеличение выраженности ХП (рис. 1).

Безусловно, лечение сочетания ХП и ГЭРБ требует назначения двух принципиальных препаратов: антисекреторного и ферментного. Исходя из схемы, представленной на рисунке 1, антисекреторный препарат будет «бить» одновременно по нескольким звеньям патогенеза сочетанной патологии. Ферментный препарат должен быть обязательно как высокоактивным, так и иметь надежную кислотоустойчивую оболочку, либо содержать кислотоустойчивые ферменты, чтобы они не «сгорели» в условиях повышенной желудочной секреции.

Относительно недавно на фармацевтическом рынке Украины стал доступен препарат Нольпаза (пантопразол). Биоэквивалентность оригинального пантопразола и Нольпазы доказана.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) различаются по биодоступности. Например, биодоступность омепразола снижается при повторном приеме, эзомепразола – возрастает. Преимуществом пантопразола является стабильная высокая биодоступность, т.е. она не изменяется в зависимости от того, принял ли пациент препарат первый, второй или более раз. Важно также, что прием пищи и антацидов на биодоступность пантопразола не влияет.

Пантопразол (Нольпаза) выпускается в форме таблеток, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, предотвращающей его разрушение соляной кислотой в желудке. После перорального приема пантопразол быстро всасывается, затем он подвергается незначительному преципитационному метаболизму. Абсолютная биодоступность пантопразола при пероральном приеме составляет 77%.

Пантопразол (в отличие от омепразола и эзомепразола) не аккумулируется в организме после приема повторных доз.

ИПП поступают в организм человека в виде предшественников, а затем проходят определенную активацию, превращаясь в каналах париетальных клеток в тетрациклический сульфенамид. ИПП необратимо блокируют его активность, связываясь с молекулами цистина. Пантопразол связывается с цистином в положении 813 и 822. Именно такая связь имеет ключевое значение для торможения активности транспортной системы. В отличие от пантопразола омепразол связывается с цистином в положении 892 и 813, лансопразол – 321, 813 и 892. Пантопразол (Нольпаза) – единственный ИПП, который связывается с цистином 822, который располагается глубоко в транспортном домене протонной помпы и становится недоступным для глутатиона и дитиотреитола, которые способны устранить ингибирование. Поэтому предполагается, что пантопразол имеет более продолжительное действие, чем другие ИПП.

С этим же связан более длительный период, необходимый для восстановления секреции кислоты после приема ИПП. Так, для лансопразола время восстановления желудочной секреции составляет около 15 ч, для омепразола и рабепразола – около 30 ч, а для пантопразола – примерно 46 ч. То есть, пантопразол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект. Длительное ингибирование продукции соляной кислоты позволяет избежать «ночного кислотного прорыва» или резкого подъема кислотности рефлюксата при пропуске пациентом очередного приема препарата.

По данным ряда исследователей, продолжительность ингибирования желудочной секреции при использовании пантопразола достигает 46 ч.

Именно эта особенность определяет большую клиническую эффективность препарата по сравнению с другими ИПП, оцененную по проценту пациентов с купированной изжогой и общему проценту успешного лечения ГЭРБ.

В нейтральной среде с умеренной кислотностью (рН 3,5-7,4) *in vitro* пантопразол стабильнее омепразола, лансопразола и, особенно, рабепразола; при рН 5,1 полупериод химической активации пантопразола (4,7 ч) больше, чем у омепразола, лансопразола и рабепразола (1,4, 1,5 и 0,12 ч соответственно), при этом все четыре лекарственных вещества в сильнокислой среде (рН 1,2) быстро превращались в активные формы (полупериод активации 4,6, 2,8, 2,0 и 1,3 мин соответственно). Более высокая рН-селективность пантопразола (Нольпазы) означает, что он, в отличие от омепразола, лансопразола и рабепразола, с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде (рН 3-5), например в лизосомах, в поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов.

Таким образом, селективность пантопразола (Нольпазы) объясняет меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность препарата по сравнению с другими ИПП. Эти качества пантопразола объясняются еще и особенностями его метаболизма. Метаболизм ИПП происходит в основном в печени при участии цитохрома Р450, основными

изоферментами которого являются СYP1A, СYP2C8-10, СYP2C19, СYP2D6 и СYP3A. Ключевыми изоферментами в деактивации ИПП являются СYP2C19 и СYP3A4, обеспечивающие процессы гидроксилирования и деалкилирования. Образуемые метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (на 80%). Пантопразол является исключением: его метаболизм проходит без участия указанных изоферментов, но путем конъюгации (в первую очередь, сульфатирования), что обеспечивает незначительное влияние препарата на метаболизм других лекарственных средств. Этим же, вероятно, объясняется постоянная биодоступность пантопразола после первого применения.

У здоровых добровольцев не было отмечено клинически значимых лекарственных взаимодействий между пантопразолом и целым рядом других лекарственных средств. Не было отмечено также влияния пантопразола на концентрацию циклоспорина или такролимуса в крови у пациентов, перенесших трансплантацию почки.

Особенности метаболизма пантопразола при минимальном участии цитохрома Р450 важны и в следующем аспекте. У больных с избыточной массой тела и ожирением для обеспечения того же эффекта, что у пациентов с нормальным индексом массы тела, по логике вещей, нужно было бы назначать более высокие дозы ИПП. Однако, вопросы дозирования этой группы препаратов с учетом массы тела не разработаны. Не учитывается и возможность более длительного назначения ИПП при ожирении. В этой ситуации достижения необходимого кислотосупрессивного эффекта можно обеспечить выбором препарата с большей биодоступностью, чем, например, у омепразола. Такой препарат должен также меньше «нагружать» цитохром Р450, так как больные с ожирением часто страдают неалкогольной жировой болезнью печени, а следовательно, метаболизм лекарственных средств в той или иной мере изменен. С этих позиций пантопразол имеет преимущества, связанные с его метаболизмом.

Отсутствие «перекреста» метаболизма пантопразола (Нольпазы) и других препаратов является значительным преимуществом. При лечении пантопразолом врач может быть уверен в отсутствии риска передозировки или в уменьшении эффекта других препаратов. Во множестве исследований показано, что пантопразол не влияет на метаболизм клопидогреля, глуконкламида, нифедипина, диазепамы, диклофенака, карбамазепина, варфарина, теофиллина и широкого круга других препаратов (табл. 1). В связи с этим пантопразол считают наиболее безопасным ИПП.

В современных клинических руководствах рекомендуют большинству пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, прием препаратов ацетилсалициловой кислоты, многие из которых также будут принимать клопидогрель и ИПП. Прием пантопразола не ассоциировался с увеличением риска повторного инфаркта миокарда у пациентов, принимающих клопидогрель, в связи с тем, что он не ингибирует цитохром СYP2C19, и, напротив, использование других ИПП было ассоциировано с увеличением

Таблица 1. Взаимодействия различных ИПП с другими препаратами

	Пантопразол	Омепразол	Лансопразол	Эзомепразол	Рабепразол
Противоэпилептические средства					
Карбамазепин	Нет	↓ Клиренс	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Фенитоин	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Диазепам	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Сердечные препараты					
Метопролол	Нет	нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Нифедипин	Нет	↑ Абсорбция ↓ Клиренс	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Варфарин	Нет	↓ Клиренс	Нет	↓ Клиренс	Нет
Дигоксин	Нет	↑ Абсорбция	Неизвестно	Неизвестно	↑ Абсорбция
Аналгетические средства					
Диклофенак	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Напроксен	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пироксикам	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Противодиабетические средства					
Глибенкламид	Нет	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно	Неизвестно
Пероральные контрацептивы	Нет	Неизвестно	Противоречивые результаты	Неизвестно	Неизвестно
Этанол	Нет	Нет	Нет	Неизвестно	Неизвестно
Противоастматические средства					
Теofilлин	Нет	Нет	Противоречивые результаты	Неизвестно	Нет



риска повторного инфаркта миокарда на 40% в течение 90 дней после выписки. В то же время FDA (Food and Drug Administration) рекомендуют избегать одновременного приема клопидогреля с другими препаратами, ингибирующими CYP2C19 (омепразол, эзомепразол).

Отсутствуют сообщения о клинически значимых изменениях фармакокинетики пантопразола (Нольпазы) у лиц пожилого возраста или у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Таким образом, у пациентов данных групп нет необходимости в коррекции дозы. Пантопразол в дозе 40-120 мг/сут хорошо переносился при пероральном приеме длительностью до 5 лет пациентами с кислотозависимыми заболеваниями, включая больных с тяжелым циррозом печени. Через два года лечения пантопразолом в дозе 40-80 мг/сут не отмечалось значительного изменения количества энтерохромаффиноподобных клеток в слизистой желудка.

При пероральном приеме пантопразол в дозе 40-120 мг/сут хорошо переносится пациентами как при кратковременном (менее 8 нед), так и при длительном (более 4 лет) лечении.

Пантопразол в схемах эрадикационной терапии оказывается более эффективным, чем другие ИПП, причем эффективность заживления гастродуоденальных язв с успешной эрадикацией *Helicobacter pylori* через 4 недели лечения составляет 88-91%, а через 8 недель – 98-100%.

Поддерживающая терапия ГЭРБ пантопразолом в дозе 20 или 40 мг/сут в течение 12-24 мес предотвращает развитие рецидивов рефлюкс-эзофагита у большинства пациентов.

Пантопразол купирует проявления бронхоспазма, вызванные гастроэзофагеальным рефлюксом, у большинства больных ГЭРБ (более 80%).

Пантопразол эффективен для купирования и профилактики язвенных кровотечений, а также гастропатий, вызванных приемом нестероидных противовоспалительных средств.

Пантопразол (Нольпаза) является высокоэффективным и безопасным ИПП. При этом он обладает оптимальным соотношением «цена/эффективность», что важно для наших больных.

Таким образом, пантопразол (Нольпаза), на наш взгляд, является оптимальным ИПП для лечения ГЭРБ на фоне ожирения и инсулинорезистентности, когда заболевание нередко отличается упорным течением, резистентностью к терапии.

Цель исследования – проанализировать результаты лечения ХП в сочетании с ГЭРБ у больных с ожирением и ИР.

Материалы и методы

Обследованы 362 больных с ХП на фоне ожирения и ИР. Из них у 154 (42,5%) пациентов диагностирована ГЭРБ. Среди больных с ГЭРБ преобладали женщины: их было 93 (60,4%), обследован также 61 (39,6%) мужчина. Возраст больных составлял от 28 до 63 лет. Давность ХП – от 3 до 22 лет.

У всех больных до и после лечения были тщательно проанализированы жалобы, анамнез, проведено объективное, лабораторное и инструментальное обследование.

Выраженность жалоб и пальпаторной болезненности оценивали с помощью показателя средней степени тяжести (ССТ). При этом использовали полуколичественную шкалу:

0 баллов – проявления отсутствуют;
1 балл – проявления минимальные;
2 балла – проявления умеренные;
3 балла – проявления выраженные либо очень выраженные.

С учетом этой шкалы вычисляли ССТ разных клинических проявлений по формуле:

$$ССТ = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d},$$

где ССТ – средняя степень тяжести проявлений;

a – количество больных с выраженностью симптомов в 1 балл;

b – количество больных с выраженностью симптомов в 2 балла;

c – количество больных с выраженностью симптомов в 3 балла;

d – количество больных с отсутствием симптомов.

Для оценки феномена «уклонения» ферментов в кровь и состояния внешнесекреторной функции ПЖ изучали активность α -амилазы крови и мочи, панкреатической изоамилазы (Р-изоамилазы) крови и мочи, липазы крови, содержание иммунореактивного трипсина (ИРТ) в крови, оценивали дебиты уроамилазы – D1 (базальный), D2 (через 30 мин после приема стандартного завтрака), D3 (через 60 мин после приема того же завтрака), рассчитывали коэффициенты индукции эндогенного панкреозимина – K1 (через 30 мин после приема стандартного завтрака) и K2 (через 60 мин после приема того же завтрака). Стандартный завтрак состоял из 100 г белого хлеба, 20 г сливочного масла, 100 г сыра, 200 мл чая с 5 г сахара. Эти исследования выполняли до и после лечения.

У обследованных нами больных до и после лечения иммуноферментным методом изучали показатели фекальной панкреатической эластазы-1.

Для оценки внешнесекреторной функции ПЖ и определения типов панкреатической секреции выполняли зондовое прямое исследование этой функции. При этом применяли зуфиллин-кальциевый тест, использовали специальный двухканальный гастродуоденальный зонд. Получали базальную и 4 порции стимулируемой панкреатической секреции. Оценивали объем полученного дуоденального содержимого, дебит-час α -амилазы, Р-изоамилазы, липазы, трипсина, бикарбонатов. За три дня до зондового обследования больным отменяли прием ферментных препаратов и антисекреторных средств. Это исследование проводили только после лечения.

Все биохимические исследования проводили на анализаторе Vitalab Flexog-2000 (Нидерланды). Активность α -амилазы, Р-изоамилазы в крови, моче, дуоденальном содержимом исследовали с использованием наборов фирмы Lachema (Чехия). Активность липазы в крови и дуоденальном содержимом определяли на том же анализаторе с использованием наборов фирмы Sentinell (Италия). Уровень ИРТ крови определяли с помощью наборов CIS (Франция) на счетчике гамма-импульсов «Гамма 800» («Медаппаратура», Украина). Дебит-час бикарбонатов и трипсина в дуоденальном содержимом оценивали ручными методами. Показатели бикарбонатов определяли методом обратного титрования, а показатели трипсина – методом Гросса. Содержание панкреатической эластазы-1 в кале изучали на иммуноферментном анализаторе Sapof1 (Франция) с использованием наборов фирмы Schebo (Германия).

Зондовое исследование внешнесекреторной функции ПЖ проводили однократно – только после лечения, то есть перед выпиской больного из клиники, потому что выполнение этого исследования на высоте обострения панкреатита может спровоцировать усиление боли и выраженности феномена «уклонения» ферментов в кровь.

Сонографию ПЖ, печени, желчного пузыря выполняли до и после стационарного лечения (аппарат ALOKA SSD-630, Япония). Оценивали размеры ПЖ и ее частей (головки, тела, хвоста), четкость контуров, однородность структуры, экзогенность, диаметр вилсонго протока, наличие псевдокист, кальцификатов. Кроме того, проводили ультразвуковую гистографию в участке головки ПЖ с оценкой показателя L, показателя однородности (N), гистографического коэффициента Kgst.

Всем пациентам проводили фиброэзофагогастродуоденоскопию до и после лечения.

До и после основного этапа лечения оценивали качество жизни больных с использованием опросника SF-36 с учетом особенностей этой шкалы при ХП.

В зависимости от применявшегося лечения пациенты были разделены на две лечебные группы. В лечебную группу сравнения вошли 74 (48,1%) больных, в основную лечебную группу – 80 (51,9%). Группы были сопоставимы по полу, возрасту больных, давности ХП, степени ожирения и его типу.

Пациенты лечебной группы сравнения получали общепринятую терапию ХП: диету в рамках стола № 5п, а при наличии сахарного диабета больные придерживались также ограниченной, предусмотренных столом № 9 по М.И. Певзнеру – больным ограничивали суточное потребление калорий в соответствии с рекомендациями ВОЗ в зависимости от показателя основного обмена – и медикаментозной терапии. Обязательным условием обследования и лечения в клинике был полный отказ от алкоголя. При наличии сахарного диабета назначали метформин, дозы которого зависели от показателей гликемии, рекомендовали дозированную физическую нагрузку. При наличии артериальной гипертензии назначали блокатор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл, его доза зависела от уровня артериального давления.

Больным лечебной группы сравнения, кроме того, назначали антисекреторные препараты (омепразол 40 мг в/в 2 раза в день в течение 5-7 дней, затем по 40 мг 2 раза в день per os 7-10 дней, затем по 20 мг 2 раза в день per os 3 недели), спазмолитики, инфузионную терапию, при необходимости анальгетики, антибактериальные средства.

В соответствии со степенью панкреатической недостаточности пациентам лечебной группы сравнения назначали Креон.

Больные основной группы получали такое же лечение, но вместо омепразола им назначали пантопразол (Нольпазу) по той же схеме, что омепразол в группе сравнения. В основной лечебной терапевтический комплекс включали также препарат, основным компонентом которого является карнитин. Этот препарат назначали по 2 капсулы 3 раза в день.

Стационарное лечение в обеих группах продолжалось 18-21 день.

Обследованы 30 практически здоровых пациентов в контрольной группе.

Статистическую обработку результатов производили на персональном компьютере с помощью одно- и многофакторного

дисперсионного анализа (пакеты лицензионных программ Microsoft Office 2000, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof и Statistica, XLSTAT-Pro для MS Excel, Statistical Package for Social Science). Средние выборочные значения количественных показателей приведены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая и m – ее ошибка. Для проверки статистических гипотез применяли параметрические и непараметрические методы.

Результаты

Основной вариант лечения способствовал исчезновению болей у 27 (33,8%) больных, уменьшению выраженности болевого синдрома – у 44 (55,0%). Несмотря на лечение, интенсивность болей осталась прежней у 8 (10,0%) лиц и даже увеличилась у 1 (1,2%) больного. Усиление болей у 1 пациента, вероятно, связано с нарушением диеты в конце лечения. Этот больной почувствовал себя значительно лучше и, не посоветовавшись с врачом, самостоятельно расширил диетический режим. То есть, у него произошла своеобразная умеренная пищевая провокация. Такая же провокация имела место и у больных группы сравнения. Однако усиление боли в последней группе возникало чаще (см. ниже). С учетом частоты усиления боли после расширения диеты мы вычисляли показатель стойкости эффекта лечения. Так, лечение оказало стойкий эффект в отношении болевого синдрома у 79 (98,8%) больных основной группы. У больных основной группы ССТ болевого синдрома после лечения составила 1,28 (рис. 2).

Среди пациентов лечебной группы сравнения боль исчезла у 14 (18,9%), уменьшилась у 35 (47,3%), осталась прежней у 15 (20,3%), усилилась у 10 (13,5%) больных. Стойкость клинического эффекта в отношении болевого синдрома – 86,5%. ССТ боли после лечения у больных группы сравнения составила 1,65 (рис. 2).

Следовательно, включение в терапию Нольпазы способствовало и более выраженному уменьшению интенсивности боли, и более отчетливой стойкости результатов терапии по сравнению с лечением омепразолом.

Основной вариант лечения оказался более эффективным по сравнению с базисной терапией и в отношении влияния на диспепсический синдром. ССТ диспепсических явлений в этой группе под влиянием лечения снизилась до 1,22.

В группе сравнения ССТ диспепсии после лечения составила 1,46.

При анализе того, какие именно диспепсические явления лучше уступают основному варианту лечения, оказалось, что он более эффективно воздействует на изжогу. Так, если до лечения частота таких жалоб была сходной у больных обеих лечебных групп, то после лечения частота изжоги в основной группе составила 40,0% (у 32 больных), а в группе сравнения – 59,5% (у 44 больных).

После лечения средние показатели активности α -амилазы крови и мочи, липазы крови достигли нормальных показателей у больных основной лечебной группы и лечебной группы сравнения. Показатели Р-изоамилазы крови после окончания стационарного лечения оставались повышенными у 2 (2,5%) больных основной группы и у 6 (8,1%) – группы сравнения. Активность этого фермента в моче после основного варианта лечения удерживалась на повышенном уровне у 3 (3,8%)

Продолжение на стр. 18.



Н.Б. Губергриц, д.м.н., профессор, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, О.А. Бондаренко, Львівський національний медичний університет ім. Д. Галицького

Оптимизация лечения хронического панкреатита в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью у больных с ожирением и инсулинорезистентностью

Продолжение. Начало на стр. 15.

пациентов основной группы и у 7 (9,5%) – группы сравнения. Уровень ИРТ в крови был более устойчивым к терапии. Он оставался повышенным при выписке из стационара соответственно у 5 (6,3%) и 8 (10,8%) больных.

При анализе дебитов уроамилазы и коэффициентов индукции эндогенного панкреозимина мы получили следующие результаты (табл. 2). Базальный дебит уроамилазы существенно не изменялся под влиянием обоих вариантов терапии (до лечения он также не был достоверно изменен). Дебиты уроамилазы через 30 и 60 мин после приема стандартного завтрака достоверно снизились в обеих лечебных группах, но достигали нормальных показателей только в основной группе. При анализе соотношений второго и третьего дебитов уроамилазы до лечения они были изменены в обеих лечебных группах (D2<D3), что, вероятно, связано с преобладанием обструктивных типов панкреатической секреции. Под влиянием основного варианта лечения соотношение между D2 и D3 нормализовалось, т.е. перед выпиской из стационара мы регистрировали соотношение D2>D3. В лечебной группе сравнения достичь нормализации соотношения между D2 и D3 не удалось. Вероятно, разницу в эффекте двух вариантов лечения в отношении косвенных признаков улучшения оттока панкреатического секрета можно объяснить более выраженным влиянием терапии в основной группе на степень отека и инфильтрации ПЖ. Наше предположение подтвердилось результатами сонографии и анализа частоты типов панкреатической секреции при зондовом исследовании внешнесекреторной функции ПЖ (см. ниже). В соответствии с динамикой дебитов уроамилазы было получено достоверное снижение K1 и K2 в обеих лечебных группах, однако нормальное соотношение K1>K2 достигнуто только в основной лечебной группе (табл. 2).

Важно оценить распределение типов панкреатической секреции и средние показатели дебитов бикарбонатов, ферментов в зависимости от применявшейся терапии (табл. 3).

Базальные показатели не были достоверно изменены в обеих группах. Объем полученного при зондировании дуоденального содержимого после введения

стимуляторов панкреатической секреции в основной группе имел недостоверную тенденцию к снижению, а в группе сравнения был существенно снижен. Аналогично изменялись показатели дебит-часа бикарбонатов. Дебит-час липазы был недостоверно снижен в обеих группах, а дебит-час α -амилазы, Р-изоамилазы, трипсина не имел отличий от контроля (табл. 3).

При анализе распределения типов панкреатической секреции в зависимости от варианта лечения мы получили данные, соответствующие результатам беззондовых методов исследования. Главное преимущество основного варианта терапии, на наш взгляд, заключалось в уменьшении частоты верхнего обтурационного типа секреции, что подтверждает улучшение оттока панкреатического секрета в результате уменьшения отека ПЖ. Так, после лечения в основной группе частота верхнего обтурационного типа панкреатической секреции составляла 30%, а в группе сравнения 41,9%, т.е. в основной группе частота этого типа была в 1,40 раза меньше. Кроме того, основной вариант лечения имел преимущества в отношении большей частоты гиперсекреторного (10%) и нормального (6,3%) типов внешней секреции ПЖ. В группе сравнения после лечения частота этих типов была соответственно 6,8% и 1,4%, т.е. в 1,47 и 4,50 раза ниже. Предварительно можно думать о том, что включение в терапию Нольпазы более эффективно корригирует верхний обтурационный тип секреции и способствует ее нормализации и даже иногда повышению (рис. 3).

Мы выявили преимущества основного варианта лечения и по результатам фекального эластазного теста после лечения. Частота тяжелой внешнесекреторной недостаточности ПЖ была сходной после лечения в обеих группах: в основной – у 3 (3,7%), в группе сравнения – у 3 (4,1%) больных. Обращает на себя внимание тот факт, что общее количество пациентов с тяжелой панкреатической недостаточностью осталось таким же, что и до лечения. Вероятно, у этих больных не удалось достичь улучшения выраженных структурных изменений ПЖ (фиброз, атрофия паренхимы). Умеренная панкреатическая недостаточность по данным фекального эластазного теста после лечения реже определялась в основной группе – у 11 (13,8%) больных, тогда как в группе

сравнения – у 18 (24,3%), т.е. 1,76 раза чаще. Легкая панкреатическая недостаточность определялась со сходной частотой: соответственно у 24 (30,0%) и 25 (33,8%) пациентов. Однако, нормализация показателей фекальной эластазы-1 значительно чаще достигалась в основной лечебной группе – у 42 (52,5%) лиц, тогда как в группе сравнения нормальные результаты фекального эластазного теста определялись после лечения в 1,39 раза реже – у 28 (37,8%) больных (рис. 4).

По результатам копроскопии после лечения стеаторея не выявлялась ни в одном случае, так как больным была назначена соответствующая заместительная ферментная терапия.

Кроме динамики клинических проявлений и функционального состояния ПЖ у обследованных больных ХП на фоне ожирения и ИР в процессе лечения мы проанализировали влияние терапии на выраженность структурных изменений ПЖ (рис. 5). До лечения частота сонографических симптомов ХП была сходной в обеих лечебных группах. После терапии у больных основной группы, получавших разработанное нами лечение, реже, чем в группе сравнения, встречались увеличение ПЖ,

снижение эхогенности, неоднородность структуры, неровность контуров органа. Это свидетельствует об уменьшении отека, инфильтрации ПЖ и соответствует уменьшению «уклонения» ферментов в кровь и частоты верхнего обтурационного типа секреции ПЖ под влиянием основного варианта терапии. Это лечение, возможно, как мы и допускали, способствовало уменьшению степеней воспаления и аутолиза паренхимы органа. Кроме того, основной вариант терапии способствовал снижению частоты усиления эхогенности ПЖ, что, возможно, обусловлено уменьшением жировой инфильтрации железы под воздействием препарата на основе карнитина, который мы включали в лечение больных основной группы. Частота расширения главного панкреатического протока после лечения была сходной в обеих лечебных группах. С равной частотой в двух группах после лечения встречались кальцификаты в ткани и кальцинаты в протоках ПЖ, ее кисты и псевдокисты (рис. 5).

Следует отметить, что частота сонографических симптомов ХП у всех больных уменьшилась в сравнении с данными до лечения. Это замечание не относится

Таблица 2. Влияние лечения на результаты беззондовых методов исследования внешнесекреторной функции ПЖ

Показатели	Основная группа (n=80)		Группа сравнения (n=74)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
α -Амилаза крови, мккат/л	2,08±0,72	1,63±0,27	2,07±0,74	1,71±0,24
α -Амилаза мочи, мккат/л	6,73±0,63	6,07±0,61	6,74±0,62	6,10±0,54
Р-изоамилаза крови, мккат/л	1,24±0,28	0,91±0,14	1,22±0,29	0,95±0,16
Р-изоамилаза мочи, мккат/л	5,60±0,58	4,21±0,59	5,57±0,63	4,36±0,54
Дебиты уроамилазы, мккат/л:				
D1	34,81±2,68	32,16±1,44	34,82±2,65	32,63±1,37
D2	82,76±4,19	41,24±3,07**	82,74±4,20	54,16±2,85*
D3	86,10±4,91	36,47±3,28**	86,07±4,92	60,6±3,41*
Коэффициенты индукции панкреозимина:				
K1	2,38±0,17	1,28±0,14**	2,38±0,19	1,66±0,09*
K2	2,47±0,15	1,13±0,17**	2,47±0,14	1,84±0,13*
Липаза крови, Ед/л	36,0±7,0	27,0±8,0	35,0±8,0	29,0±6,0
ИРТ, нг/мл	17,0±2,9	23,4±3,9	17,1±2,7	21,7±2,9
Фекальная панкреатическая эластаза-1, мкг/г	216,4±8,5	347,6±11,4**	216,9±8,2	248,2±12,6

*Разница между показателями до и после лечения достоверна.

**Разница между показателями основной группы и группы сравнения после лечения достоверна.

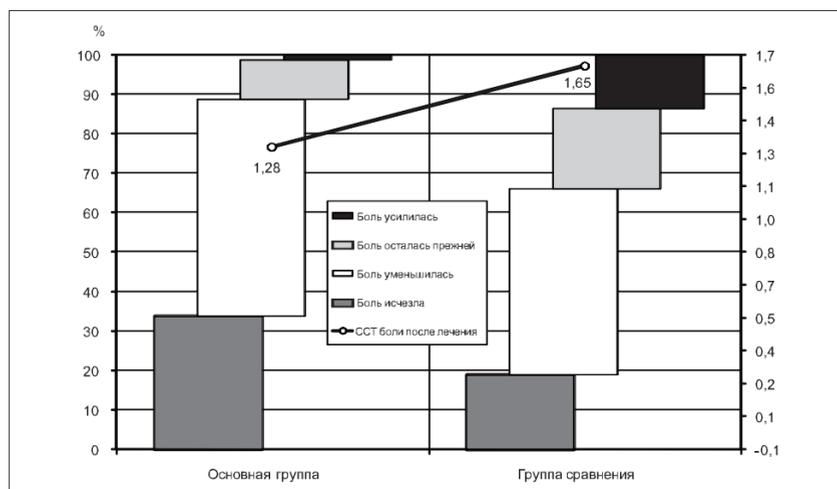


Рис. 2. Динамика выраженности абдоминальной боли у обследованных больных под влиянием двух вариантов лечения

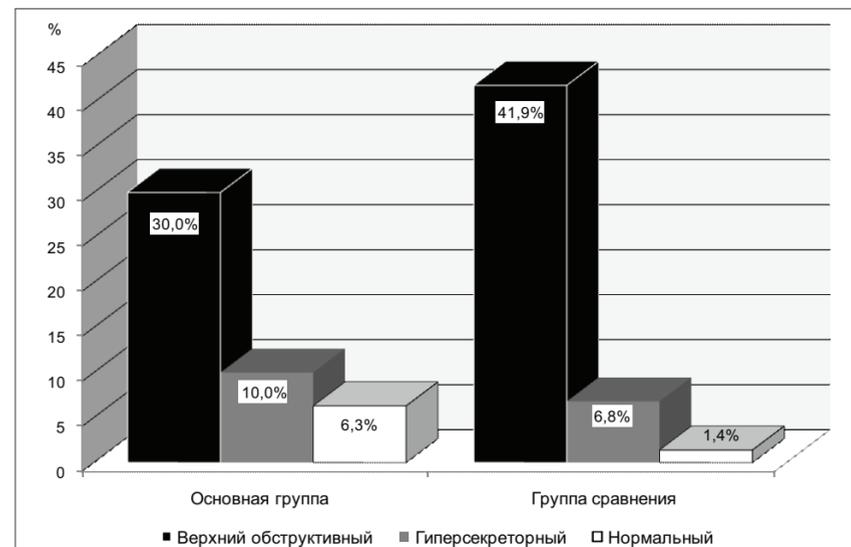


Рис. 3. Частота верхнего обтурационного, гиперсекреторного и нормального типов панкреатической секреции по результатам зондового исследования у обследованных больных с сочетанной патологией в зависимости от варианта применявшегося лечения

лишь к частоте встречаемости кист и псевдокист, кальцификатов паренхимы и камней протоков, расширения главного панкреатического и общего желчного протоков.

Динамика показателей ультразвуковой гистогаммы ПЖ у обследованных больных ХП на фоне ожирения и ИР в процессе лечения была следующей. Показатель L, отражающий уровень экзогенности ПЖ, у пациентов обеих лечебных групп на момент выписки из клиники оставался достоверно повышенным (в основной группе – до 27,4±0,5, в группе сравнения – до 29,7±0,8; по сравнению

с нормой p<0,05). Несколько выше L после лечения в группе сравнения (хотя и недостоверно при сопоставлении с основной группой), возможно, обусловленный сохранением более выраженной жировой инфильтрации ПЖ после базисного лечения.

Уменьшение частоты неоднородности ПЖ у больных основной группы реализовывалось повышением N до 14,6±0,4% (при сопоставлении с нормой p>0,05), тогда как в группе сравнения N оставался существенно сниженным до 10,4±0,8% (при сопоставлении с нормой p<0,05). Причем у больных, которые

получали разработанное нами лечение, показатель N становился достоверно выше, чем в группе сравнения (p<0,05). Такую динамику N мы объясняем уменьшением жидкостной составляющей (отек, инфильтрация ПЖ) и жировой инфильтрации ПЖ в процессе основного варианта лечения, что приводило к увеличению однородности органа.

Повторную фиброэзофагогастроуденоскопию выполняли только больным, у которых при поступлении в клинику был диагностирован эрозивный или эрозивно-язвенный эзофагит, а также пищевод Барретта. До лечения эрозивный эзофагит был диагностирован у 53 больных, а эрозивно-язвенный – у 6. В основную группу вошли 26 (32,5%) лиц с эрозивным и 3 (3,8%) – с эрозивно-язвенным эзофагитом, а в группу сравнения – соответственно 27 (36,5%) и 3 (4,1%) больных.

После лечения эрозивный эзофагит был выявлен у 4 (5,0%) лиц основной группы и у 9 (12,2%) больных группы сравнения; эрозивно-язвенный эзофагит – только у 1 (1,4%) пациента группы сравнения. У 3 (3,8%) больных основной группы и у 2 (2,7%) лиц группы сравнения, у которых исходно был диагностирован эрозивно-язвенный эзофагит, удалось достичь заживления язв и эрозий. То есть, в результате основного варианта лечения заживление язв и эрозий достигнуто у 25 (86,2%), а в группе сравнения – у 20 (66,7%) больных. Следовательно, основной вариант терапии в 1,29 раза эффективнее в отношении лечения эрозий и язв при пептическом эзофагите у лиц с сочетанной патологией, чем традиционное лечение.

Пищевод Барретта был выявлен у 5 больных при поступлении в клинику. При контрольной эндоскопии после стационарного лечения прогрессирование изменений слизистой оболочки пищевода не выявлено ни в одном случае.

Основной вариант лечения имел преимущества не только в клиническом, функциональном, сонографическом отношении, но и в плане улучшения качества жизни больных (рис. 6).

Так, после лечения у больных основной группы показатель боли составил 53,6±2,8 балла, у больных группы сравнения – 38,4±2,1 балла (p<0,05). Показатель общего здоровья составил соответственно 56,3±1,6 и 44,7±2,2 балла (p<0,05). Показатель физического функционирования после предложенного нами варианта лечения повысился до 58,7±2,6 балла, а после традиционной терапии – до 46,4±1,8 балла (p<0,05). Показатель ролевого физического функционирования после лечения в основной группе – 57,2±2,0 балла, в группе сравнения – 45,8±2,4 балла (рис. 6).

Показатели психического здоровья также более значительно улучшились у больных основной группы. Показатель жизнеспособности после лечения в основной

группе – 58,8±1,6 балла, в группе сравнения – 45,1±2,1 балла (p<0,05). Показатель психологического здоровья после основного варианта лечения составил 58,4±2,6 балла, после традиционной терапии – 44,1±2,3 балла (p<0,05). Показатели социального функционирования и ролевого эмоционального функционирования повысились в основной группе до 59,2±1,7 балла и до 60,6±2,3 балла. В группе сравнения эти показатели после лечения составили соответственно 43,6±1,4 балла и 45,9±2,1 балла (рис. 6).

Таблица 3. Результаты прямого (зондового) исследования внешнесекреторной функции ПЖ у больных с ХП в сочетании с ГЭРБ

Показатели	Основная группа (n=80)	Группа сравнения (n=74)	Контрольная группа (n=30)
	M±m	M±m	M±m
Базальная секреция			
Объем, мл/15 мин	17,1±1,1	17,3±1,4	18,4±1,3
Дебит липазы, Ед/л за 15 мин	11008±1116	11004±1094	12106±1104
Дебит трипсина, ед/15 мин	5680±190	5620±170	6390±240
Дебит α-амилазы, мккат/л/15 мин	714±53	721±57	816±41
Дебит Р-изоамилазы, мккат/л/15 мин	728±47	736±43	837±32
Дебит бикарбонатов, мг-экв/15 мин	0,63±0,07	0,62±0,10	0,66±0,03
Стимулированная секреция			
Объем, мл/ч	158,4±13,2	102,4±12,8*	176,6±14,3
Дебит липазы, Ед/л/ч	126704±3493	118395±3513	128323±4760
Дебит трипсина, ед/ч	109470±2190	108260±2380	115020±1640
Дебит α-амилазы, мккат/л/ч	10584±873	10431±851	11424±806
Дебит Р-изоамилазы, мккат/л/ч	10307±693	10284±714	11132±784
Дебит бикарбонатов, мг-экв/ч	7,1±0,5	5,6±0,7*	8,3±0,7

*Разница между показателями больных и здоровых достоверная.

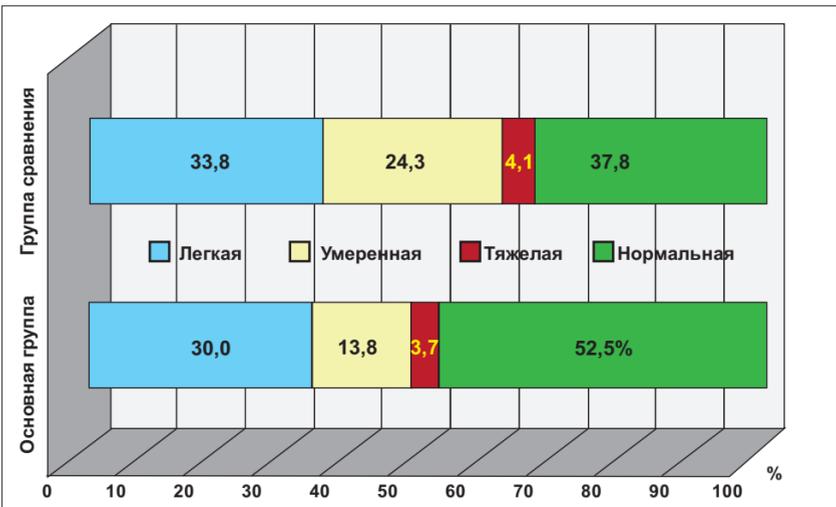


Рис. 4. Частота внешнесекреторной недостаточности ПЖ различной тяжести и нормальных показателей фекального эластазного теста после лечения у больных с сочетанной патологией в зависимости от варианта терапии

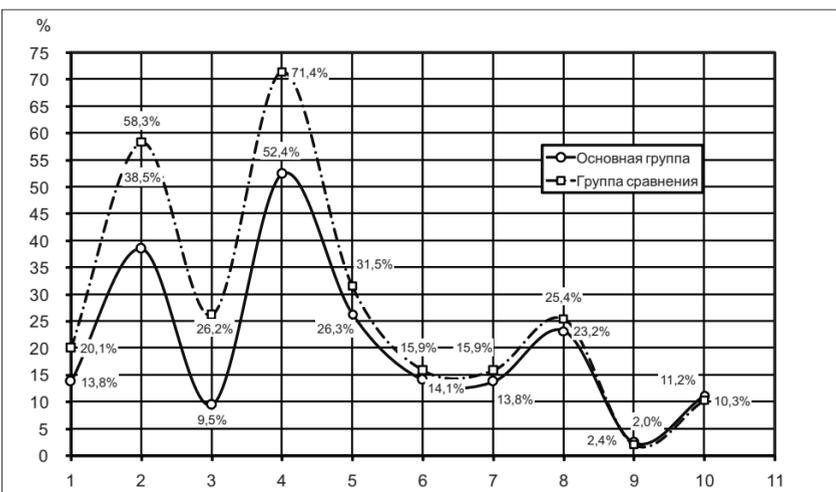


Рис. 5. Частота сонографических признаков ХП у обследованных больных после лечения
1 – увеличение всей ПЖ или ее части; 2 – повышение экзогенности; 3 – снижение экзогенности; 4 – неоднородность структуры; 5 – неровность контуров; 6 – кальцификаты ткани ПЖ; 7 – кальцинаты в протоках ПЖ; 8 – расширение вирсунгова протока; 9 – расширение холедоха; 10 – кисты и псевдокисты.

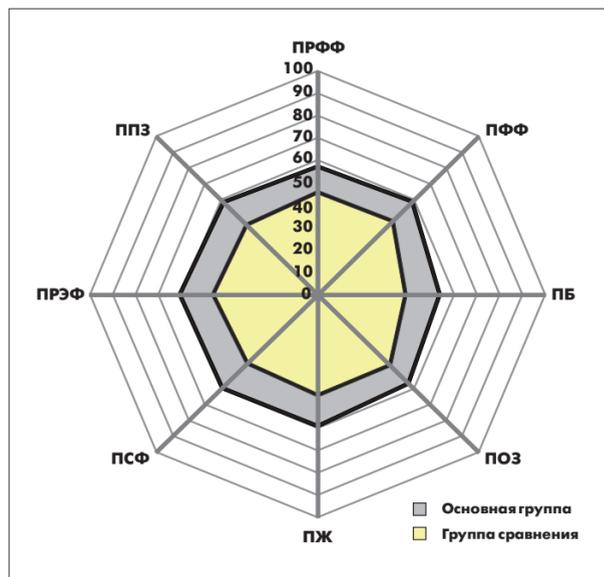


Рис. 6. Показатели качества жизни после лечения у больных двух групп

ПРФФ – показатель ролевого физического функционирования; ПФФ – показатель физического функционирования; ПБ – показатель боли; ПОЗ – показатель общего здоровья; ПЖ – показатель жизнеспособности; ПСФ – показатель социального функционирования; ПРЭФ – показатель ролевого эмоционального функционирования; ППЗ – показатель психологического здоровья.

Таким образом, все показатели качества жизни после лечения у больных основной группы были существенно выше, чем у больных группы сравнения.

Выводы

1. Нольпаза – эффективный препарат в купировании атак ХП, протекающего в сочетании с ГЭРБ на фоне ожирения и ИР.
 2. Нольпаза способствует созданию «функционального покоя» ПЖ, уменьшает «уклонение» ферментов в кровь и улучшает внешнесекреторную функцию органа, корригирует преимущественно верхний обтурационный тип панкреатической секреции у больных с сочетанной патологией.
 3. Нольпаза улучшает сонографические показатели ПЖ у больных ХП в сочетании с ГЭРБ на фоне ожирения и ИР.
 4. Нольпаза эффективна в отношении заживления эрозий и язв пищевода при пептическом эзофагите у больных с сочетанными заболеваниями.
 5. Включение в терапевтический комплекс Нольпазы способствует улучшению качества жизни больных с ХП в сочетании с ГЭРБ на фоне ожирения и ИР.
- Перспективы исследования состоят в разработке реабилитационной терапии ХП в сочетании с ГЭРБ, ожирением и ИР, а также в оценке катамнеза таких больных.
- На основании вышеизложенного можно рекомендовать Нольпазу как препарат выбора для лечения больных с хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагельной рефлюксной болезнью, ожирением и инсулинорезистентностью.

Список литературы находится в редакции.