**Г.А. Анохіна, М.С. Романенко, О.М. Герасименко, Т.О. Копиловська**, кафедра гастроентерології, дієтології і ендоскопії
Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

# Патогенетичне обґрунтування застосування Антралю в лікуванні пацієнтів із хронічними захворюваннями підшлункової залози

Г.А. Анохіна

**У сучасних умовах усе частіше реєструються випадки хвороби підшлункової залози, а останніми роками до добре відомих гострого та хронічного панкреатиту додалось захворювання, яке раніше не виділяли в окрему патологію, – жирова хвороба підшлункової залози. Жирова інфільтрація підшлункової залози може мати місце у хворих на хронічний, гострий панкреатит, викликаний алкоголем, холедохолітіазом, муковісцидозом, при синдромі Shwachman-Diamond (аутосомно-рецесивна вроджена недостатність підшлункової залози), гемохроматозі, вірусних ураженнях та ін. [1, 2, 3]. Ожиріння підшлункової залози розвивається також у хворих на хронічний або гострий панкреатит на тлі надлишкової маси тіла, які зловживають алкоголем, та в пацієнтів із жовчнокам'яною хворобою на фоні надмірної маси тіла у випадках розвитку біліарного панкреатиту. Останнім часом лікарі все частіше стикаються з надмірним вмістом жиру в тканинах підшлункової залози у хворих на ожиріння, метаболічний синдром і цукровий діабет 2 типу. У цих хворих зазвичай відсутні епізоди гострого або загострення хронічного панкреатиту з класичними ознаками.**

Те, що в осіб з ожирінням вміст жиру в підшлунковій залозі збільшений, було помічено ще в 1933 р. R.F. Ogilvie, який, вивчаючи морфологію підшлункової залози у хворих, котрі померли від різних причин, виявив, що в осіб з ожирінням підшлункова залоза містить 17% жиру, тоді як в осіб із низькою масою тіла – лише 9%. В подальшому було встановлено, що кількість жиру в підшлунковій залозі вища у старших осіб порівняно з молодими; у хворих на цукровий діабет, атерогенні дисліпідемії кількість жиру в органі збільшується до 25% і вище. На цей час результати, отримані раніше в ході морфологічного дослідження, підтверджені за допомогою ультразвукової діагностики (УЗД), комп'ютерної томографії (КТ) і магнітно-резонансної томографії (МРТ). В 2006 р. H. Pitt на 7-му Світовому конгресі Міжнародної гепато-панкреато-біліарної асоціації в Шотландії запропонував термін «неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози» (НАЖХПЗ) [3, 4, 6, 7, 12].

Невпинне зростання випадків ожиріння та метаболічного синдрому (МС) викликає інтерес до особливостей ураження підшлункової залози в осіб, які мають метаболічні порушення. Можна передбачити, що частота хворих на НАЖХПЗ щороку збільшуватиметься. Сьогодні є достатня кількість досліджень, які відносять НАЖХПЗ до факторів ризику розвитку раку підшлункової залози, особливо в осіб, у яких захворювання розвинулось у віці до 50 років [8, 12, 13, 16, 17].

Тривалий час захворювання має безсимптомний перебіг, що зумовлюється особливостями морфологічних змін у паренхімі підшлункової залози. Гістологічно хронічний панкреатит характеризується прогресуючими фіброзними змінами паренхіми, дилатацією протокової системи, ущільненням епітелію, формуванням білково-слизових пробок, мінімальним або помірно вираженим запаленням. Поступово при прогресуванні захворювання сполучна тканина заміщає ацинарні структури, стає щільною, зменшується в розмірах. У функціональному плані поступово знижується зовнішньосекреторна функція підшлункової залози, але при цьому острівки Лангерганса зберігаються у більшості хворих навіть на пізній стадії захворювання [2, 7].

При жировій дистрофії підшлункової залози відбувається поступове накопичення жиру в паренхімі органа і заміщення нормальних клітин підшлункової залози жировими. Жирова тканина розташовується в різних зонах підшлункової залози невеликими ділянками. Вогнища жирової інфільтрації тривалий час не порушують функціонального стану підшлункової залози, не здавлюють протоки. Підшлункова залоза має великий функціональний резерв, і тільки у випадках зменшення кількості панкреатоцитів до 75-90% з'являються чіткі ознаки зовнішньосекреторної недостатності органа [1, 2, 3, 4, 12].

Якщо в основі пошкодження паренхіми підшлункової залози при гострому та загострені хронічного панкреатиту основне місце посідають процеси аутолізу органа, то при жировій хворобі підшлункової залози на фоні ожиріння значення має підвищення рівня вільних жирних кислот, оксидативний стрес виходить на перше місце в прогресуванні захворювання. Слід також зазначити, що підсилення вільно-радикального окислення (ВРО) завжди має місце при панкреатиті будь-якого генезу. Навіть у період ремісії у хворих на ХП відбувається активізація ВРО ліпідів, зумовлена дисбалансом між процесами ВРО та антиоксидантного захисту [5, 15].

Розвиткові оксидативного стресу при панкреатиті сприяють особливості жирнокислотного складу жиру, локалізованого в підшлунковій залозі. Тригліцериди жирової тканини, внутрішніх органів, наприклад печінки, підшлункової залози, шкіри відрізняються за складом. Так, підшкірний жир людини містить менше ненасичених жирних кислот, а жир печінки й інших внутрішніх органів, у тому числі вісцеральний жир, містять більше ненасичених жирних кислот. Чим вищий вміст ненасичених жирних кислот, тим більша імовірність розвитку процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Багаті на поліненасичені жирні кислоти клітинні мембрани найбільшою мірою підлягають процесам ВРО [2, 3, 7].

Зловживання алкоголем, яке часто має місце при хронічному панкреатиті, одночасно викликає розвиток алкогольного стеатозу або стеатогепатиту. Після низки метаболічних реакцій з утворенням токсичних метаболітів етанол перетворюється на ліпіди. Підвищена інфільтрація жирними кислотами клітин печінки виснажує депо антиоксидантів (АО). Відомо, що печінка синтезує низку АО, які надходять у сироватку крові та використовуються іншими органами, у тому числі підшлунковою залозою. При цьому необхідно враховувати той факт, що пацієнти, у яких виявлено хронічний панкреатит, часто дотримуються неповноцінного, бідного на АО харчування. Ненасичені жирні кислоти окислюються неферментативним шляхом за місцем подвійних зв'язків під дією окислювачів, наприклад пероксиду водню ($H_2O_2$), супероксидного радикалу $O_2$-, гідроксильного радикалу OH-, вільних радикалів органічних сполук. Утворення пероксидів ліпідів може спричинити окиснення мембранних білків, пошкодження структури та функцій мембран внутрішньоклітинних органел, плазматичної мембрани. Усе це призводить до розвитку серйозних незворотних змін, які зумовлюють загибель клітин [2].

Розвиток НАЖХПЗ у хворих на ожиріння, МС, цукровий діабет 2 типу супроводжується змінами не тільки ліпідного, а й вуглеводного обміну. Надмірна інфільтрація паренхіми підшлункової залози ліпідами має негативний вплив на інсулярний апарат. За рахунок накопичення у біологічних рідинах ациклічної форми глюкози, що спостерігається вже при ранніх порушеннях вуглеводного обміну, вміст глікованих білків зростає. Гліковані білки змінюють ферментативну активність і структурну належність біологічних комплексів, вони схильні до процесів самоокислення, що призводить до розвитку вторинних органофункціональних ускладнень [14].

Жирові клітини, локалізовані в паренхімі підшлункової залози, продукують велику кількість біологічно активних речовин, у тому числі прозапальні цитокініни інтерлейкін-8, -4, -10, фактор некрозу пухлини α, що індукують запальну реакцію. Приєднання хронічного запалення, активація зірчастих клітин підшлункової залози призводять до розвитку фіброзу. Послідовність стадій ураження підшлункової залози ідентична змінам у печінці за неалкогольної жирової хвороби печінки. Слід наголосити, що при метаболічному синдромі спостерігається підвищена ектопія жиру не тільки в печінці, підшлунковій залозі, але й в інших внутрішніх органах – міокарді, м'язах та інших, що впливає на клінічні прояви захворювання. Найчастіше захворювання має безсимптомний перебіг, а для діагностики важливим є виявлення компонентів метаболічного синдрому, результати візуалізації структури ПЖ, оцінка її функціонального стану [2, 8, 13].

При УЗД стеатоз підшлункової залози проявляється дифузним підвищенням ехогенності органа, структура зазвичай однорідна, розміри відповідають верхній межі норми або злегка перевищують її, контури рівні, часто нечіткі. Зазвичай такі зміни позначаються в ультразвуковому висновку як «дифузні зміни підшлункової залози». У нормі ехогенність підшлункової залози дорівнює або дещо перевищує ехогенність нормальної печінки. У хворих з ожирінням і МС діагностується неалкогольний стеатоз або стеатогепатит, тому при УЗД можна запідозрити наявність НАЖХПЗ, але складно цей діагноз підтвердити. Більш інформативними є ендосонографія, КТ та МРТ, а також магнітно-резонансна холангіопанкреатографія. Золотим стандартом діагностики НАЖХПЗ є біопсія підшлункової залози. Традиційні лабораторні методи, які використовуються для діагностування хронічного панкреатиту, також є малоінформативними [2, 5, 7, 15].

Враховуючи те, що НАЖХПЗ пов'язана з ожирінням, МС, цукровим діабетом 2 типу, поєднується з неалкогольною жировою хворобою печінки, у пацієнтів із дифузними змінами підшлункової залози, виявленими при УЗД, який є доступним методом, доцільно провести визначення показників інсулінорезистентності, таких як індекси HOMA і QUICKI, а також визначити в крові вміст тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів високої щільності [14, 16, 17].

Патогенетичне лікування НАЖХПЗ спрямоване на зниження інсулінорезистентності, зменшення жирової інфільтрації паренхіми, оксидативного та цитокінінового запалення. Основним у лікуванні є зміна способу життя, а саме корекція харчування та збільшення фізичної активності. Саме такий підхід є найбільш ефективним і безпечним.

Інсулінорезистентність є наслідком енергетичного дисбалансу надходження енергетичних субстратів, перш за все простих цукрів, меншою мірою жирів із продуктами харчування в осіб, які перебувають у стані гіподинамії. Енергетичні потреби більшості органів обмежені біохімічними процесами, і тільки м'язи здатні збільшити енергетичні витрати в 10 і більше разів. Єдиним обгрунтованим методом нормалізації порушеного енергетичного обміну є зниження енергетичної цінності раціону та підвищення енергетичних витрат [2, 7, 9, 10, 14].

Харчування хворих на хронічний панкреатит і НАЖХПЗ залежить від клінічних проявів захворювання, супутньої патології, віку, статі, маси тіла, стану вуглеводного й ліпідного обміну. Негативний вплив при цукровому діабеті має не тільки глюкоза, але також галактоза та фруктоза. Фруктоза повільніше всмоктується, ніж глюкоза, не даючи різкого підвищення вмісту глюкози в крові. У печінці більша частина фруктози перетворюється на глюкозу, а частина – на ліпіди. Доведено, що дієти, багаті на фруктозу, викликають підвищення вмісту в крові тригліцеридів. На цей час є переконливі дані, які свідчать про те, що фруктоза викликає підвищення артеріального тиску, порушує чутливість тканин до інсуліну, збільшує в крові вміст молочної кислоти та підсилює ацидоз, підвищує рівень сечової кислоти. У хворих на цукровий діабет активований сорбітоловий шлях обміну глюкози, що призводить до посиленого накопичення сорбітолу та фруктози в нервовій тканині, кришталику й судинах. Сорбітол і фруктоза внаслідок гіперосмолярності мають значення в розвитку пізніх ускладнень цукрового діабету. Найбільш оптимальним у харчуванні є вміст фруктози не більше 30-40 г на добу. Для хворих із тяжкими формами цукрового діабету кількість фруктози має бути мінімальною. Поширеним дисахаридом у харчуванні сучасної людини є мальтоза, або солодовий цукор, який відрізняється слабо вираженим солодким смаком і широко використовується в харчовій промисловості як наповнювач. Глікемічний індекс мальтози сягає 125%.

Найбільш поширеним вуглеводом, який отримує людина, є крохмаль. Він повільно розщеплюється. Крохмаль міститься у рослинних продуктах, особливо його багато в зернових культурах, менше – у коренеплодах і мало в листяних овочах (капусті, зелені, томатах, огірках та ін.). Серед полісахаридів, що мають важливе значення в харчуванні людини, важливе місце посідають харчові волокна, які пришвидшують транспорт харчового вмісту з верхніх відділів тонкої кишки в нижні, де мало ферментів, що приводить до зниження всмоктування вуглеводів.

Квота вуглеводів у хворих на НАЖХПЗ у середньому складає 3-4 г на кг маси тіла і рівномірно ділиться на 3-4 прийоми їжі. Важливе значення мають харчові джерела вуглеводів. Перевагу слід віддавати овочам і цільним зерновим. Коренеплоди слід обмежувати. Серед фруктів рекомендується споживати ягоди, у невеликій кількості цитрусові й інші фрукти. Вибираючи продукти, слід враховувати глікемічний індекс (ГІ) та використовувати продукти із невисоким ГІ.

Кількість харчового білка при хронічних захворюваннях підшлункової залози слід збільшити до 1,5-1,6 г на кг маси тіла, переважно за рахунок білків тваринного походження (нежирні сорти птиці, м'яса, риби, яйця). Кількість жиру помірно зменшуємо – 1,2-1,4 г на кг маси тіла. Потреби в жирах задовольняємо за рахунок жиру, який входить до складу продуктів, а також рекомендуємо 10-15 г вершкового масла і не більше 3-4 чайних ложок рослинних олій. Для поповнення організму необхідними поживними речовинами рекомендується додатковий прийом вітамінів і мінералів до споживання харчових продуктів.

Особливе значення для зменшення прогресування уражень підшлункової залози має достатнє забезпечення хворих на хронічні захворювання підшлункової залози антиоксидантами та протизапальна терапія. Застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у хворих із панкреатитом становить серйозну проблему. НПЗП мають негативний вплив на шлунок, тонку кишку, що може позначитися на стані підшлункової залози через зміни секретинової та холецистокінінової регуляції її зовнішньосекреторної функції. Рекомендований у лікуванні хронічного панкреатиту для зменшення больового синдрому парацетамол негативно впливає на печінку і може бути причиною гострого гепатиту аж до фульмінантної форми. Ураховуючи те, що НАЖХПЗ поєднується з неалкогольною хворобою печінки, застосування вказаних засобів для курсового лікування з метою зменшення запального процесу та прогресування фіброзу підшлункової залози, яке значно триваліше порівняно з короткими прийомами НПЗП з метою зняття больового синдрому, може мати негативні наслідки.

Як антиоксидантний, протизапальний засіб у комплексній терапії хронічних захворювань підшлункової залози рекомендується застосовувати препарат Антраль. Завдяки наявності оксиметильної групи в N-положенні бензольного кільця Антраль пригнічує процеси ПОЛ, нейтралізуючи вільні радикали в крові і тканинах, активує ендогенну антиоксидантну систему. Антраль позитивно впливає на функціональний стан печінки та підшлункової залози, підвищуючи активність метаболічних процесів, кон'югацію й антитоксичну функцію печінки.

Виражена протизапальна, антиексудативна та знеболювальна дія Антралю заснована на здатності препарату стабілізувати мембрани лізосом, зменшуючи при цьому руйнівну дію лізосомальних ферментів, зменшувати дегрануляцію базофілів. Антраль здатний пригнічувати активність циклооксигенази, що зменшує синтез простагландинів та інших медіаторів запалення. Препарат пригнічує запальні процеси, діючи на вивільнення медіаторів запалення; гальмує синтез і нейтралізує утворені в процесі запалення активні форми кисню, виявляючи знеболювальну дію під час загострення панкреатиту. Крім того, він пригнічує синтез і активність брадикініну, нейроактивних речовин, знижуючи тим самим чутливість больових рецепторів.

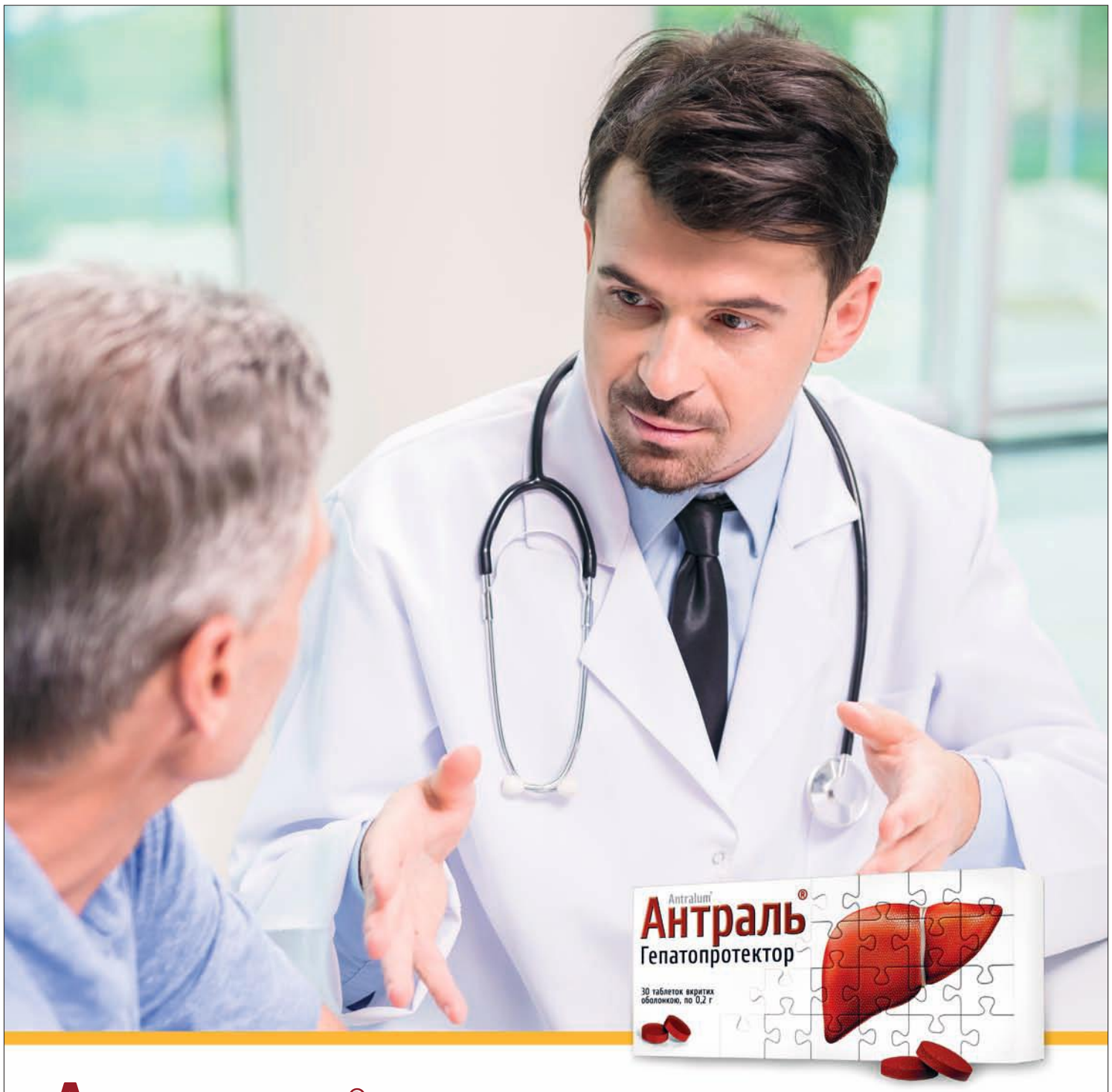
Антраль також поліпшує капілярну перфузію, що позитивно впливає на стан мікроциркуляторного русла, знімає гіпоксію тканин, сприяє збільшенню надходження кисню в клітини та поліпшує енергетичні й метаболічні процеси. Механізм імуномодулюючої дії Антралю зумовлений здатністю мефенамінової кислоти, що входить до складу препарату, стимулювати продукцію ендогенного інтерферону, підвищувати фагоцитарну активність нейтрофілів і макрофагів.

При хронічному панкреатиті та при НАЖХПЗ рекомендовано приймати Антраль по 1 таблетці 3 рази на добу після їжі. Ще однією з переваг препарату є короткий курс лікування – 3-4 тижні.

Ураховуючи патогенетичні особливості розвитку, перебігу та прогресування хронічних дифузних захворювань підшлункової залози, включаючи НАЖХПЗ, можна зробити висновок про те, що лікування хворих має впливати на всі ланки патогенезу, забезпечувати організм необхідними для відновлення органа речовинами, мати антиоксиданту та протизапальну спрямованість, бути безпечним. Як препарат вибору рекомендований поліфункціональний вітчизняний засіб Антраль.

## Література


1. Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лобас Е.В. Алкоголь, ожирение и поджелудочная железа // Нов. мед. и фарм. – 2007. – № 19. – С. 26-29.
2. Губергриц Н.Б. Метаболическая панкреатология / Н.Б. Губергриц, А.Н. Казюлин. – Донецк, 2011. – 464 с.
3. Губергриц Н.Б. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц // Участковый врач. – 2013. – № 2. – С. 4-6.
4. Передерий В.Г. Возможные механизмы развития неалкогольной жировой болезни поджелудочной железы / В.Г. Передерий, С.М. Ткач // Вестник Клуба панкреатологов. – 2011. – С. 11-13.
5. Свиридюк В.З. Алгоритм діагностики хронічного панкреатиту в поліморбідних пацієнтів // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 5. – С. 42-53.
6. Гриневич В.Б., Сас Е.И., Кравчук Ю.А., Матюшенко К.В. Стеатоз поджелудочной железы. Подходы к терапии // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2012. – № 2-3. – С. 6-9.
7. Ткач С.М. Неалкогольная жировая болезнь поджелудочной железы: естественное течение, патогенез, современные подходы к диагностике и лечению // Сучасна гастроентерологія. – 2012. – № 1 (63).
8. Христич Т.М., Кендзерська Т.Б. Можлива роль функціонального стану підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому // Мистецтво лікування. – 2006. – № 4. – С. 53-58.
9. Greenberg A.S., Obin M.S. Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism // Am J Clin Nutr. 2006; 83: 461S-465S.
10. Juge-Aubry C.E., Henrichot E., Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation // Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005; 19: 547-66.
11. Langin D. Diabetes, insulin secretion, and the pancreatic beta-cell mitochondrion // N Engl J Med 200113; 345: 1772-4.
12. Lee J.S., Kim S.H., Jun D.W., Han J.H., Jang E.C., Park J.Y., Son B.K., Kim S.H., Jo Y.J., Park Y.S., Kim Y.S. Clinical implications of fatty pancreas: correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. World J Gastroenterol. 2009, 15: 1869-1875. 10.3748/wjg.15.1869.
13. Mark M. Smit, Erwin J., van Geenen M. The clinical significance of pancreatic steatosis. Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology 8, 169-177 (March 2011) |doi:10.1038/nrgastro.2011.4.
14. Pallayova M., Lazurova I., Donic V. Hypoxic damage to pancreatic beta cells – the hidden link between sleep apnea and diabetes. Med Hypotheses. 2011, 77: 930-934. 10.1016/j.mehy.2011.08.016.
15. Sepe P.S., Ohri A., Sanaka S., Berzin T.M., Sekhon S., Bennett G., Mehta G., Chuttani R., Kane R., Pleskow D., Sawhney M.S. A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. Gastrointest Endosc. 2011, 73: 987-993. 10.1016/j.gie.2011.01.015.
16. Vanni E., Bugianesi E., Kotronen A., De Minicis S., Yki-Jarvinen H. et al. (2010) From the metabolic syndrome to NAFLD or vice versa? Dig Liver Dis 42: 320-330.
17. Wu W.C., Wang C.Y. Association between non-alcoholic fatty pancreatic disease (NAFPD) and the metabolic syndrome: case-control retrospective study. Cardiovasc Diabetol. 2013, 12: 77-10.1186/1475-2840-12-77.


Антраль® – ПОЗИТИВНО ВПЛИВАЄ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ*

- Забезпечує виражений протизапальний ефект*
- Має знеболювальну дію[1]
- Проявляє антиоксидантні властивості[1]
- Призводить до регресу стеатозу на клітинному рівні[2]
- Короткий курс лікування – 3-4 тижні*

Назва лікарського засобу: Антраль. Склад лікарського засобу: 1 таблетка містить антралю® у перерахуванні на суху речовину 200 мг. Фармакотерапевтична група: Гепатопротекторні препарати. Код АТС А05В А. Показання для застосування: Антраль® показаний дорослим і дітям для лікування: гострих і хронічних гепатитів різного генезу (вірусних, алкогольних, медикаментозних, токсичних); жирової дистрофії та цирозів печінки; запальних захворювань жовчного міхура, селезінки, підшлункової залози; постхолецистектомічного синдрому (після видалення жовчного міхура).
Для профілактики захворювань печінки внаслідок негативної дії токсинів різної етіології: аліментарні токсини, лікарські засоби, хіміотерапія, променева терапія. Протипоказання: Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. Порушення видільної функції нирок.
Спосіб застосування та дози: Антраль® призначають внутрішньо після їди 3 рази на день:
– дорослим та дітям віком старше 10 років
– по 200 мг на прийом; при цирозі печінки; у перший тиждень лікування
– по 400 мг на прийом, потім протягом 2-3 тижнів – по 200 мг на прийом;
– дітям віком 4-10 років (у т.ч. при цирозі печінки) – по 100 мг на прийом.
Тривалість лікування залежить від характеру та тяжкості хвороби. Середній курс лікування становить 3-4 тижні. Курс лікування слід повторити через 3-4 тижні. Побічні ефекти: Препарат загалом добре переноситься хворими. У поодиноких випадках при застосуванні Антралю® можливі слабкість, запаморочення, диспептичний явища, нудота, біль у животі, діарея, що проходять після відміни препарату. Алергічні реакції, в тому числі шкірні висипання, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, почервоніння та свербіж шкіри. Категорія відпуску: Без рецепта.
* – Анохіна Г.А., Романенко М.С. (2016). ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ АНТРАЛЮ В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ.
Здоров'я України, тематичний номер "Гастроентерологія. Гепатологія. Колопроктологія" №3, вересень. 2016р
1 – Інструкція для медичного застосування препарату Антраль
2 – Т.Д. Звягінцева, д.м.н, професор, А.И. Чернобай (2009). Сучасні підходи до лікування НАЖХП. Сучасна гастроентерологія, 3 (47): 35-42
Реклама лікарського засобу. Інформація приведена в скороченні, більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату . Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів , а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Р.П. МОЗ України UA/6893/01/02 від 19.07.2012р. ПАТ «Фармак», Україна, вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080. Додаткова інформація за тел. у Києві (044) 496-87-00
УКР/ПРОМО/09/2016/АНТ/ДМ/001

Фармак