

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В ПАНКРЕАТОЛОГИИ

О. А. Голубова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова

поджелудочная железа, панкреатическая секреция, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность, ферментные препараты

Введение

Частота заболеваний органов пищеварения за последние десятилетия неуклонно возрастает во всем мире. Показатели заболеваемости и распространенности заболеваний пищеварительного тракта среди населения Украины в 3–4 раза превышают таковые в европейских странах [30, 38], и сохраняется тенденция к их росту, что связывают с некачественным питанием, злоупотреблением алкоголем, курением, психологическими факторами, снижением жизненного уровня семьи, сопутствующей патологией и т. д. Так за последние 5 лет распространенность заболеваний органов пищеварения среди населения Украины увеличилась на 24,7%, заболеваемость — на 8,7%, а смертность — на 14,0% [27].

Особое место среди заболеваний органов пищеварения занимает патология поджелудочной железы (ПЖ) — ее удельный вес в структуре болезней органов пищеварительного тракта составляет 10,5% [25]. В настоящее время заболевания ПЖ развиваются ежегодно у одного человека из 10 000 населения планеты. Общее количество больных с патологией ПЖ в мире за последние 30 лет увеличилось более чем в 2 раза. Показатель распространенности заболеваний ПЖ на Украине за последние 10 лет увеличился в 3 раза, а показатель заболеваемости в некоторых областях достигает 200–290 на 100 тысяч населения. Ежегодно выявляется на 5–6 тысяч больных с заболеваниями ПЖ больше, чем в предыдущие годы [1, 26].

Большая часть патологии ПЖ представлена тремя заболеваниями: острым панкреатитом, хроническим панкреатитом (ХП) и раком ПЖ. По данным литературы заболеваемость и распространенность острого панкреатита составляют соответственно 4,8–24,0 и 26,4–45,1 на 100 тысяч населения. Острый панкреатит чаще, чем хронический, встречается у пациентов с билиарной патологией, и в части случаев такие пациенты подлежат оперативному лечению. Эта форма панкреатита редко переходит в хроническую и, как правило, заканчивается выздоровлением. ХП относится к числу наиболее сложных для диагностики и лечения заболеваний пищеварительной системы, что объясняется полиморфностью клинической картины, зачастую поздней стадией патологического процесса при постановке диагноза, разнообразной этиологией заболевания, особенностями патогенеза, объективными трудностями лабораторно-инструментальной диагностики, недостаточной эффективностью существующих методов лечения [35, 36]. ХП составляет до 25% случаев обращений в гастроэнтерологические кабинеты поликлиник Украины, а в специализированных стационарах нашей страны эти больные занимают 9–12% коек [1]. Согласно данным литературы, распространенность ХП среди населения разных стран варьирует от 5–10 до 68 на 100 тысяч населения. У пациентов с ХП в 30% случаев при первом обращении диагностируют ранние и поздние осложнения (пнойно-септические, кровотечения из эрозивно-язвенных дефектов гастродуоденальной зоны, сдавление холедоха или двенадцатиперстной кишки (ДПК), тромбоз в системе портальной вены, при длительном анамнезе — функциональная

недостаточность ПЖ, рак ПЖ и др.). Летальность при первичной госпитализации больных с ХП достигает 5,1%. Естественное течение заболевания и его осложнения являются причиной смерти трети больных в течение 10 лет от начала заболевания и около половины больных в течение 20 лет. Кроме того, 20-летний анамнез ХП повышает риск развития рака ПЖ в 5 раз. ХП значительно ухудшает качество жизни пациентов и является одной из самых частых причин инвалидизации после цирроза печени [1, 6]. Частота рака ПЖ во многих развитых странах примерно такая же, как и ХП — 5–10 на 100 тысяч населения. В Украине заболеваемость раком ПЖ составляет 10,2 на 100 тысяч населения и отмечается негативная тенденция к неуклонному ее росту [23]. Так за последние 30 лет частота рака ПЖ увеличилась в разных странах в 2–4 раза [35, 36].

Основная причина столь неблагоприятных эпидемиологических показателей в отношении ХП состоит в том, что патофизиология заболевания и, следовательно, диагностика и лечение по-прежнему имеют немалое количество нерешенных проблем.

Физиология ПЖ

ПЖ играет большую роль в процессах пищеварения и обмена веществ и обладает двумя основными функциями — внешне- и внутрисекреторной. Внешнесекреторная часть железы является основной и составляет более 95% массы всего органа. Железа имеет дольчатое строение и состоит из ацинусов и выводных протоков. Основная масса ацинусов представлена секретирующими панкреатическими клетками — панкреатитами. Внутрисекреторная часть железы представлена островками Лангерганса, различающимися по способности секретировать полипептидные гормоны: А-клетки продуцируют глюкагон, В-клетки — инсулин, D-клетки — соматостатин. Основную массу островков Лангерганса (около 60%) составляют В-клетки [11, 12].

ПЖ является самым мощным секреторным органом пищеварения, поскольку она продуцирует в сутки 1,5–3,0 л изоосмотического щелочного (pH≥8,0) секрета, содержащего около 20 пищеварительных ферментов. Это протеолитические и нуклеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин, карбоксипептидазы, эластаза, нуклеазы, аминоксипептидаза, коллагеназа, дипептидаза), амилитические ферменты (α-амилаза, панкреатическая изоамилаза, мальтаза, лактаза, инвертаза) и липолитические ферменты (липаза, фосфолипаза, холинэстераза, карбоксиэстераза, моноглицеридлипаза, щелочная фосфатаза) и др. Кроме того, в соке ПЖ содержатся электролиты (натрий, калий, хлор, кальций, магний, цинк, медь) и значительное количество бикарбонатов, обеспечивающих нейтрализацию кислого содержимого ДПК. Тем самым обеспечивается создание оптимальной для действия ферментов среды в кишечнике [11, 12].

Большинство ферментов ПЖ (липаза, фосфолипаза, трипсин, мальтаза, нуклеаза и др.) выделяются в неактивной форме и в норме активируются в ДПК, что защищает

ткань ПЖ от аутолиза. Протеолитические ферменты активируются под влиянием энтерокиназы кишечного сока, липаза — под влиянием желчных кислот. Амилаза, в отличие от других ферментов, выделяется ПЖ в активном состоянии. Панкреатические ферменты образуются в ацинарных клетках, жидкая часть секрета и электролиты вырабатываются клетками протоков, а мукоидная жидкость — слизистыми клетками главного протока ПЖ. ПЖ также вырабатывает и ингибиторы ферментов, принимающие участие в регуляции активности панкреатического сока [11].

Деятельность ПЖ регулируется парасимпатической, симпатической, гипоталамогипофизарной системами и другими железами внутренней секреции. В частности, в регуляции ферментобразования определенную роль играет блуждающий нерв. Секреторные волокна входят также в состав симпатических нервов, иннервирующих ПЖ. И. П. Павлов доказал, что секреция сока ПЖ начинается уже при виде пищи или раздражении рецепторов полости рта и глотки (т. н. «мозговая фаза»). В дальнейшем раздражение и растяжение стенок желудка пищевым субстратом сопровождается повышением панкреатической секреции через холинергический и гастриновый механизмы. Контакт пищи со слизистой оболочкой антрального отдела желудка вызывает высвобождение гастрина, что, в свою очередь, стимулирует ферментную панкреатическую секрецию. Секреция соляной кислоты в желудке имеет важное значение и для холинергического эффекта на париетальные клетки, и для высвобождения гастрина. С поступлением желудочного содержимого в ДПК начинается интестинальная фаза панкреатической секреции. На долю кишечной фазы приходится приблизительно 80% ответа железы на прием пищи. В эту фазу особенно велика роль гуморального контроля. Под влиянием соляной кислоты желудочного сока, поступающего в кишечник, из клеток слизистой оболочки тонкой кишки выделяется просекретин. Соляная кислота активирует просекретин, превращая его в секретин. Всасываясь в кровь, секретин действует на ПЖ, усиливая выделение его сока, и одновременно он тормозит функцию обкладочных желез для предотвращения чрезмерно интенсивной секреции соляной кислоты. Под влиянием секретина образуется большое количество секрета ПЖ, бедного ферментами и богатого щелочами. Также, в слизистой оболочке ДПК и проксимальных отделов тощей кишки под влиянием продуктов переваривания жиров и белков (длинноцепочечных жирных кислот, триптофана, фенилаланина, валина, метионина и др.) вырабатывается холецистокинин-панкреозимин (ХК-ПЗ), который стимулирует секрецию ферментного компонента сока ПЖ. Взаимопотенцирующий эффект секретина и ХК-ПЗ на панкреатическую секрецию имеет важное физиологическое значение. Кроме секретина и ХК-ПЗ, стимуляторами панкреатической секреции могут выступать и другие вещества — нейротензин, норадреналин, оксид азота, гистамин, инсулин и др. Помимо всего прочего, они обладают вазодилатирующим эффектом и усиливают кровоток в ПЖ, благодаря чему ее секреция интенсифицируется [12].

Наряду с возбуждающими панкреатическую секрецию влияниями, имеются и ингибирующие, действующие прямо (через специфические рецепторы) или опосредованно (путем угнетения высвобождения стимуляторов секреции и уменьшения кровотока в ПЖ, а значит, снижения доставки секреторно активных гормонов и веществ, необходимых для синтеза ферментов и бикарбонатов). Ингибирующим панкреатическую секрецию действием обладают нейропептиды (кальцитонин-рилизинг-пептид, У, УУ, гастрингибирующий, панкреатический и вазоактивный полипептиды), глюкагон, соматостатин, энкефалин, кальцитонин и др. Кроме того, регуляция секреции ПЖ осуществляется и по механизму отрицательной обратной связи. То есть, повышение содержания и активности

панкреатических ферментов (в большей степени сериновых протеаз — трипсина и химотрипсина, в меньшей — гидролаз (α-амилазы и панкреатической изоамилазы)) в крови и полости ДПК тормозит панкреатическую секрецию. Ведущее значение в возвратном торможении панкреатической секреции имеют вагусный, холецистокининовый и секретинный механизмы с инактивацией активным трипсином нескольких стимуляторов рилизинга холецистокинина (мощного стимулятора панкреатической секреции) [3, 10, 11, 13].

ХП

ХП — понятие, характеризующее хроническое воспалительное повреждение ткани ПЖ с деструкцией экзокринной паренхимы, ее атрофией, фиброзом, и, по крайней мере, на поздних стадиях, деструкцией эндокринной паренхимы. Заболевание имеет фазово-прогрессирующее течение с периодическими панкреатическими приступами, ответственными за рецидивирующую боль, которая нередко является единственным клиническим синдромом заболевания. Деструктивные изменения могут быть очаговыми, сегментарными или диффузными. Затем они замещаются фиброзной тканью, и постепенно болевые приступы ослабевают или исчезают, а функциональная недостаточность ПЖ прогрессирует [1].

Основными этиологическими формами ХП являются алкогольный и билиарный [1, 4, 22, 31, 32].

Самой частой причиной ХП является злоупотребление алкоголем [9]. Безопасными дозами алкоголя в отношении печени и ПЖ считают 210 мл этанола (530 мл водки) в неделю; опасными — 80–160 мл этанола (200–400 мл водки) в сутки; очень опасными — более 160 мл этанола (более 400 мл водки) в сутки [14]. Некоторые ученые считают, что опасная доза для ПЖ в 2 раза меньше, чем для печени. Кроме того, гепатопанкреотоксическая доза этанола у женщин в 2 раза меньше, чем у мужчин. В патогенезе ХП алкогольной этиологии участвуют несколько механизмов [32]. Первичным метаболитом этанола и сигаретного дыма является уксусный альдегид, который оказывает на клетки, в т. ч. ацинарные, значительно большее токсическое влияние, чем сам этанол. В то же время, при злоупотреблении алкоголем активность фермента, инактивирующего уксусный альдегид, снижается. Этанол угнетает биоэнергетические процессы в ацинарных клетках, уменьшая их устойчивость к повреждающим влияниям и ускоряя некротический процесс. Этанол увеличивает продукцию гастрина и ХК-ПЗ. Вследствие этого повышается синтез ферментов ПЖ при прежней продукции объема секрета и бикарбонатов. В результате, концентрация ферментов в панкреатическом соке растет, происходит преципитация белка с образованием («пробки») кальцифицируются и нарушают отток секрета. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди, в результате чего возникает внутрипротоковая гипертензия, и стенки протоков становятся проницаемыми для ферментов. Последние активируются под действием лизосомальных гидролаз, «запуская» аутолиз ткани ПЖ. Этанол нарушает синтез фосфолипидов клеточных мембран, вызывая повышение их проницаемости для ферментов, и способствует фиброзу мелких сосудов с нарушением микроциркуляции [1, 21].

Заболевания желчных путей являются причиной развития 60–70% ХП. В этих случаях речь идет о билиарном панкреатите. Патогенез билиарного панкреатита объясняют тем, что общий желчный и вирсунгианов протоки часто сливаются и открываются общим отверстием в области фатерова соска (теория «общего протока») [1]. В норме давление в протоке ПЖ выше, чем в общем желчном протоке, что предотвращает попадание желчи в панкреатический проток. При воспалительном процессе в желчных путях давление в них повышается, и желчь забрасывается в проток ПЖ. Активируются панкреатические фосфолипазы, образуя из

лецитина желчи высокотоксичный лизолецитин. Одновременно, в ряде случаев, в проток ПЖ попадает и патогенная флора из инфицированной желчи. При желчнокаменной болезни к вышеперечисленным факторам присоединяется раздражение сфинктера Одди микролитами, что приводит к его дисфункции [29]. Причем, гипертонус сфинктера приводит к протоковой гипертензии, а недостаточность — к дуодено-панкреатическому рефлюксу и внутриорганной активации протеолитических ферментов энтерокиназой. Наиболее опасными в отношении развития острого и атак ХП являются мелкие и очень мелкие камни (микролиты). Так, частые рецидивы ХП имеют место в тех случаях, когда при ультразвуковом исследовании и холецистографии в желчном пузыре или холедохе выявляются не камни, а желчная «замазка» (билиарный «ил» — sludge). В этой «замазке» диаметр микролитов не более 1 мм. Камни диаметром 1–1,9 мм именуют «гравием», а камни диаметром более 2 мм считают «обычными». Причем, среди последних наиболее опасны мелкие камни размером до 4 мм [28]. Холецистэктомия не всегда уменьшает, а в некоторых случаях даже увеличивает риск развития панкреатитов из-за рубцового стенозирования конечного отрезка общего желчного протока (стенозирующий папиллит) [1].

Несмотря на многообразие причин острого и ХП, их патогенез в большинстве случаев сводится к повышению давления в протоковой системе ПЖ, рефлюксу в вирсунгианов проток желчи и (или) дуоденального содержимого. В результате происходит внутриорганная активация ферментов с проникновением их из протока в ткань ПЖ с развитием ее аутолиза. Необходимым условием этого процесса является «поломка» механизмов самозащиты ПЖ, т. к. на неповрежденную ткань ферменты не действуют [2, 7]. При некрозе ацинарных клеток синтезированные в них ферменты в избытке поступают в кровь, активируют кининовую систему, фагоцитоз, систему комплемента, способствуют выбросу медиаторов тучными клетками (гистамина, серотонина), нарушают равновесие между коагуляцией и фибринолизом, микроциркуляцию, морфофункциональные свойства эритроцитов [19]. Активируется перекисное окисление липидов, накапливаются его продукты, происходит депрессия антиоксидантной защиты, что, в свою очередь, способствует усугублению ферментно-ингибиторного дисбаланса, включаясь в порочный круг патогенеза панкреатита [7]. В последние годы доказано большое значение в любом воспалительном процессе, в т. ч. в патогенезе панкреатитов, цитокинов — веществ, выделяемых лейкоцитами (интерлейкинов 1, 6, 8, опухолю-некротизирующего фактора, фактора агрегации тромбоцитов). При дисбалансе про- и противовоспалительных интерлейкинов в сторону первых воспаление при панкреатите усиливается. Этот дисбаланс увеличивает риск осложнений панкреатитов, т. к. медиаторы воспаления оказывают и местные, и системные эффекты [1, 34].

Таким образом, в патогенезе ХП и алкогольной, и билиарной этиологии имеет значение внутрипротоковая гипертензия, существенная роль которой является доказанной. Расширение протоков при визуализации ПЖ в случае доминирования этого варианта патогенеза дало основание для термина «болезнь расширенных (или больших) протоков», в отличие от «болезни малых протоков», в развитии которой имеют значение другие, менее изученные механизмы (прежде всего, перинеурит) [34, 39].

К внутрипротоковой гипертензии принципиально могут привести три фактора: сужение вирсунгианова протока, преимущественно в его терминальном отделе, повышение вязкости панкреатического секрета и увеличение давления в ДПК, превышающее давление в панкреатическом протоке [32]. При ХП билиарной этиологии присутствуют первые

два фактора. Так, микролиты, содержащиеся в билиарном сладже, экскретируясь с желчью в ДПК, вызывают вначале дисфункцию сфинктера Одди, а затем — стенозирующий папиллит [32]. Кроме того, развитию билиарного сладжа и желчных камней предшествует изменение физико-химического состава желчи, что, безусловно, влияет на вязкость не только самой желчи, но и содержимого билиопанкреатической ампулы [28]. При ХП алкогольной этиологии развивается спазм сфинктера Одди и увеличение вязкости секрета ПЖ с формированием белковых («пробок») в мелких протоках, которые приводят к протоковой гипертензии [32]. Кроме того, этанол способствует дуоденостазу, из-за которого интрадуоденальное давление превышает давление в вирсунгиановом протоке, и отток секрета ПЖ еще более затрудняется [1, 18]. Результатом обструкции главного панкреатического и боковых протоков ПЖ является хронический обструктивный панкреатит — «болезнь больших протоков», который составляет более половины всех случаев ХП. В связи с этим разработка эффективных терапевтических подходов к протоковой декомпрессии является важной научной и практической задачей. Тем более, что методы эндоскопической и оперативной декомпрессии показаны только при органических изменениях вирсунгианова протока (например, при его рубцовых стриктурах, кальцинатах в его просвете и др.); далеко не во всех лечебных учреждениях имеется техническое обеспечение для их выполнения, а, кроме того, возможны и негативные последствия (недостаточность сфинктера Одди с упорным холангитом, бактериальные осложнения и др.) [1].

Одними из наиболее ярких и тяжелых проявлений ХП, снижающими качество жизни больных, являются болевой синдром и внешнесекреторная панкреатическая недостаточность. Большое значение в патогенезе панкреатической боли имеет стимуляция ХК-ПЗ, увеличение выработки концентрированного секрета, образование белковых преципитатов, закупорка протоков ПЖ, внутрипротоковая гипертензия, о чем говорилось выше [5, 31].

В результате длительного воспалительного процесса в ткани ПЖ происходят необратимые изменения (атрофия и фиброз), что неизбежно приводит к уменьшению числа функционирующих панкреатитов и развитию первичной внешнесекреторной недостаточности. Кроме того, нарушение оттока панкреатического секрета в ДПК вследствие нарушения проходимости протоков железы в результате их закупорки густым и вязким секретом, конкрементами, спазма сфинктера Одди, стенозирующего папиллита также приведет к дефициту панкреатических ферментов в просвете ДПК, мальдигестии и мальабсорбции. Первичная панкреатическая недостаточность может усугубляться вторичной, когда нарушается активация панкреатических ферментов в кишечнике или они по каким-то причинам инактивируются [1].

При развитии первичной или вторичной внешнесекреторной недостаточности ПЖ в ДПК не поступают панкреатические протезы — физиологические ингибиторы ХК-ПЗ. Нарушается регуляция механизма обратной связи, и утрачиваются тормозные влияния на ПЖ.

Основные принципы консервативного лечения ХП

Одной из главных предпосылок эффективного лечения является изменение образа жизни, в первую очередь, прекращение употребления алкоголя и курения и нормализация статуса питания. Основными задачами врача в лечении пациента с ХП является купирование болевого синдрома (в т. ч. с использованием наркотических анальгетиков при неэффективности ненаркотических), создание «функционального покоя» ПЖ (назначение препаратов, снижающих желудочную кислотную секрецию), коррекция внешне- и внутрисекреторной

недостаточности ПЖ (заместительная терапия ферментными препаратами с высоким содержанием липазы, коррекция гликемического профиля), спазмолитическая и нейролептическая терапия, борьба с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто осложняющего течение основного заболевания и усугубляющего мальабсорбцию и мальабсорбцию, коррекция биоценоза кишечника, профилактика осложнений и рецидивов заболевания при продолжающемся действии этиологического фактора.

Эффективность ферментных препаратов в купировании болевого синдрома доказана во многих клинических исследованиях. В этой ситуации ферментные препараты выступают физиологическими ингибиторами ЖК-ПЗ и способствуют созданию «функционального покоя» ПЖ. Попадание в ДПК достаточного количества протеаз и торможение панкреатической секреции по механизму обратной связи является нехирургической — медикаментозной — протоковой декомпрессией и способствует патогенетическому купированию болевого синдрома [1, 31, 39, 41].

Наиболее распространенным методом лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ любой степени тяжести при ХП является заместительная терапия препаратами панкреатина [1, 3, 37, 39]. На эффективность заместительной ферментной терапии при ХП, кроме индивидуально подобранной адекватной дозы ферментного препарата, оказывают влияния и другие условия. Такими условиями являются наличие кислотоустойчивой оболочки, которая препятствует инактивации липазы соляной кислотой желудочного сока, и малые размеры лекарственной формы, что позволяет ферментному препарату беспрепятственно поступать из желудка в ДПК синхронно с химусом [15].

В настоящее время широко обсуждается эффективность при внешнесекреторной недостаточности ПЖ и болевом синдроме при ХП капсулированных минитаблетированных препаратов панкреатина. В Украине таким препаратом является Эрмиталь. Эрмиталь содержит стандартный высокоактивный панкреатин, полученный из ПЖ свиньи. Препарат восполняет дефицит ферментов ПЖ, оказывает протеолитическое, амилолитическое и липолитическое действие. Форма выпуска препарата Эрмиталь обеспечивает полное высвобо-

ждение резистентных к действию желудочного сока микротаблеток из капсулы в желудке, что способствует сохранению ферментативной активности препарата в кислой среде, мелкодисперсному адекватному перемешиванию микротаблеток с желудочным содержимым, что создает большую площадь контакта с химусом — пищеварительную поверхность, и беспрепятственному поступлению ферментов и химуса из желудка в ДПК, где и происходит их выделение (при pH более 5,0). Эрмиталь выпускается в трех дозировках — 10 000, 25 000 и 36 000 ЕД, что дает возможность его широкого применения при заболеваниях ПЖ и состояниях, сопровождающихся первичной и вторичной внешнесекреторной панкреатической недостаточностью.

В отдельных работах показан хороший эффект Эрмитала в поддержании адекватного трофологического статуса у больных со стеатореей легкой степени даже при отсутствии клинических проявлений панкреатической недостаточности [33, 40].

Также имеются данные о высокой эффективности Эрмитала, сопоставимой с эффективностью минимикросферических ферментных препаратов, в коррекции внешнесекреторной панкреатической недостаточности, развившейся в результате муковисцидоза, рака ПЖ, состояния после оперативного вмешательства на ПЖ. В этих случаях пациенты, как правило, имеют тяжелую степень панкреатической недостаточности и должны пожизненно получать высокие дозы современных безопасных ферментных препаратов [8, 16, 17, 40]. В этих условиях особенно актуальным становится фармакоэкономический аспект лечения. В ходе проведенного анализа показателей «стоимость болезни» и «затраты/эффективность» получены убедительные преимущества препарата Эрмиталь в снижении экономических затрат на лечение [24].

Высокое содержание протеаз в Эрмитале подавляет панкреатическую секрецию по механизму обратной связи и способствует эффективному купированию болевого синдрома у больных с ХП [20].

Таким образом, препарат Эрмиталь соответствует современным требованиям, предъявляемым к ферментным лекарственным средствам, и может эффективно использоваться в схемах консервативной терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ и болевого синдрома при ХП.

Литература

1. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христин. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
2. Губергриц Н. Б. Панкреатиты / Н. Б. Губергриц. — Донецк: Лебедь, 1998. — 140 с.
3. Губергриц Н. Б. Хроническая абдоминальная боль. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н. Б. Губергриц. — М.: Медпрактика-М, 2005. — 176 с.
4. Дегтярева И. И. Заболевания органов пищеварения / И. И. Дегтярева. — Киев: Би., 2000. — 321 с.
5. Доросфеев А. Э. Механизмы панкреатической боли и методы ее купирования / А. Э. Доросфеев, Н. Н. Руденко // Сучасна гастроентерологія. — 2012. — № 3. — С. 97–102.
6. Епідеміологічні та медико-соціальні аспекти первинної інвалідності внаслідок хвороб органів травлення населення працездатного віку в Україні / А. В. Іпатов, О. В. Сергієн, Т. Г. Войтчук [та ін.] // Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2007. — Вип. 39. — С. 10–15.
7. Жукова Е. Н. Роль депрессии биоантиоксидантов и дефицита ингибитора протеаз а1-антитрипсина в механизме активации свободнорадикального окисления и протеолиза при хроническом панкреатите / Е. Н. Жукова // Терапевт. архив. — 2000. — № 2. — С. 29–31.
8. Каширская Н. Ю. Опыт терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы при муковисцидозе в РФ / Н. Ю. Каширская, Н. И. Капранов // Рус. мед. журнал. Гастроэнтерология. — 2011. — Т. 19, № 7. — С. 476–480.
9. Клиническая гастроэнтерология / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, Н. Д. Опанасюк [и др.]. — Киев: Здоров'я, 2000. — 448 с.
10. Коротько Г. Ф. Механизмы формирования свойств панкреатического секрета / Г. Ф. Коротько, С. Э. Восканян // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2003. — Прил. № 20. — С. 16–25.
11. Коротько Г. Ф. Регуляция секреции поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — Т. 9, № 4. — С. 6–15.
12. Коротько Г. Ф. Регуляция ферментов пищеварительных желез / Г. Ф. Коротько. — Краснодар, 2011. — 143 с.
13. Коротько Г. Ф. Физиология системы пищеварения / Г. Ф. Коротько. — Краснодар, 2009. — 607 с.
14. Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит алкогольной этиологии / Ю. А. Кучерявый // Справочник поликлинического врача. — 2006. — Т. 4, № 5. — С. 32–38.
15. Маев И. В. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2008. — 976 с.
16. Маев И. В. Современные аспекты заместительной ферментной терапии при заболеваниях поджелудочной железы / И. В. Маев, Е. С. Вьючнова, Ю. А. Кучерявый // Трудный пациент. — 2009. — Т. 7, № 11. — С. 1–8.
17. Маев И. В. Современные препараты панкреатина в клинической практике / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // Consilium Medicum. — 2009. — № 2. — С. 1–4.
18. Махов В. М. Хронический алкогольный панкреатит.

имеются ли основания для выделения его в отдельную рубрику? / В. М. Махов // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии — 2000. — № 5. — С. 76–79.

19. Мельничук З. А. Інтенсивність процесів вільнорадикального окислення ліпідів, стан захисних протіоксидантних систем та структурно-функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті у хворих різного віку в динаміці лікування : автореф. дис. ¼ канд. мед. наук : спец. 14.01.02 / З. А. Мельничук. — Івано-Франківськ, 2000. — 19 с.

20. Охлобыстин А. В. Боль при панкреатите: проблема и пути решения / А. В. Охлобыстин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2012. — Т. 22, № 1. — С. 64–70.

21. Пахомова И. Г. Хронический алкогольный панкреатит. Клинические возможности повышения эффективности терапии / И. Г. Пахомова, Ю. П. Успенский // Consilium Medicum. — 2008. — Т. 10, № 8. — С. 17–24.

22. Передерий В. Г. Болезни поджелудочной железы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. — К.: Укр. Фітосоціол. центр, 2001. — 240 с.

23. Рак в Україні, 2009–2010: захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Український канцер-реєстр, 2011.

24. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян [и др.] // Фарматека. — 2010. — № 13. — С. 74–80.

25. Філіппов Ю. О. Динаміка поширеності і захворюваності основними хворобами органів травлення в Україні за 10 останніх років (1997–2007 рр.) / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирта // Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2008. — Вип. 40. — С. 3–10.

26. Філіппов Ю. О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю. О. Філіппов, І. Ю. Скирта, А. М. Петручак // Гастроентерологія. — Дніпропетровськ, 2006. — Вип. 37. — С. 3–9.

27. Філіппов Ю. О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю. О. Філіппов // Новості медицини і фармацевтики (Гастроентерологія). — 2008. — № 239. — С. 6–7.

28. Харченко Н. В. Желчнокаменная болезнь: (Клиника, диагностика, профилактика, лечение) / Н. В. Харченко, Г. А. Анохина, В. В. Харченко. — Киев : Генеза, 2000. — 164 с.

29. Хронический панкреатит: Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов, В. В. Грубник, Дж. Горювич [и др.], — Київ : Здоров'я, 2000. — 255 с.

30. Циммерман Я. С. Хронический панкреатит : современные проблемы : ч. 1 : Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза / Я. С. Циммерман // Клин. медицина. — 2007. — Т. 85, № 1. — С. 16–20.

31. Chauhan S. Pain management in chronic pancreatitis: a treatment algorithm / S. Chauhan, C. E. Forsmark // Best Practice: Research Clinical Gastroenterology. — 2010. — Vol. 24. — P. 323–335.

32. Chronic Pancreatitis. Novel Concepts in Biology and Therapy / Ed. M. W. Büchler [et al.] — Berlin ; Wien: Wissenschafts-Verlag ; A Blackwell Publ. Co, 2002. — 614 p.

33. Domínguez-Muñoz J. E. Хронический панкреатит и стойкая стеаторея: какую дозу ферментов считать оптимальной? / J. E. Domínguez-Muñoz // Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание. — 2011. — Т. 4, № 4. — С. 231–237.

34. Heidt D. G. Pancreas: anatomy and structural anomalies. Textbook of Gastroenterology / D. G. Heidt, M. W. Mulholland, D. M. Simeone // Ed. By Tadataka Yamada. — 5th ed. — Blackwell Publishing, 2009. — P. 1752–1760.

35. Lowenfels A. B. Risk factors for pancreatic cancer / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve // J. Cell. Biochem. — 2005. — Vol. 95. — P. 649–656.

36. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 38. — P. 315–326.

37. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis / L. Czako, T. Takacs, P. Hegyi [et al.] // Can. J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 17. — P. 597–603.

38. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds. H. G. Beger [et al.]. — Malden [et al.] : Blackwell Publishing, 2008. — 1006 p.

39. The Pancreas / Eds. H. G. Beger [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.

40. The Spanish Pancreatic Club recommendation for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: Part 2 (treatment) / J. Martinez, A. Abad-Gonzalez, J. R. Aparicio [et al.] // Pancreatol. — 2013. — Vol. 13, No 1. — P. 18–28.

41. Treatment of pain in chronic pancreatitis : AGA Medical Position Statement // Gastroenterology. — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.

УДК 616.37-085.355

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ В ПАНКРЕАТОЛОГИИ

О. А. Голубова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключевые слова: поджелудочная железа, панкреатическая секреция, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность, ферментные препараты. В статье проанализированы особенности панкреатической секреции в норме и при двух основных этиопатогенетических вариантах хронического панкреатита — алкогольном и билиарном. Освещены современные подходы к лечению основных проявлений заболеваний поджелудочной железы — болевого синдрома и ее внешнесекреторной недостаточности. На основе анализа опубликованных данных показана эффективность микрокапсулированного ферментного препарата Эрмиталь в лечении основных проявлений хронического панкреатита и его преимущества перед другими полиферментными препаратами в фармако-экономическом аспекте.

УДК 616.37-085.355

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАНКРЕАТОЛОГІЇ

О. О. Голубова

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Украина

Ключові слова: підшлункова залоза, панкреатична секреція, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність, ферментні препарати. В статті проаналізовано особливості панкреатичної секреції в нормі та при двох основних етіопатогенетичних варіантах хронічного панкреатиту — алкогольному та біліарному. Висвітлені сучасні підходи до лікування основних проявів захворювань підшлункової залози — болювого синдрому та її зовнішньосекреторної недостатності. На підставі аналізу опублікованих даних показана ефективність мікрокапсульованого ферментного препарату Ерміталь в лікуванні основних проявів хронічного панкреатиту та його переваги перед іншими поліферментними засобами в фармако-економічному аспекті.

NEW OPPORTUNITIES OF ENZYME THERAPY IN THE FIELD OF PANCREATOLOGY

O. A. Golubova

Donetsk National Medical University
n. a. M. Gorky, Ukraine

Key words: pancreas, pancreatic secretion, chronic pancreatitis, exocrine insufficiency, enzymatic preparations. This article analyzes the peculiarities of pancreatic secretion in a normal state and upon such two main etiopathogenetic variants of chronic pancreatitis as alcohol and biliary ones. Author covered the modern approaches to the treatment of the main manifestations of pancreatic diseases, namely pain syndrome and exocrine insufficiency. Analysis of the published data proved the effectiveness of the microtableted enzymatic preparation Ermital in the treatment of the main manifestations of chronic pancreatitis and its advantages over the other polyenzymatic preparations in the pharmacoeconomic aspect.