



Н. Б. Губергриц, Н. В. Беляева, А. Е. Клочков,
А. А. Супрун, П. Г. Фоменко

Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

Место ингибиторов протонной помпы в лечении хронического панкреатита. Обзор и собственное наблюдение

Проанализированы данные литературы о роли кислотопродуцирующей функции желудка в панкреатической секреции. Объяснены показания к назначению ингибиторов протонной помпы при хроническом панкреатите на основании международных рекомендаций и результатов доказательных исследований. Описаны преимущества пантопразола («Нольпаза»). В качестве примера эффективности «Нольпазы» при хроническом панкреатите приведено собственное клиническое наблюдение пациентки с кальцифицирующим панкреатитом, выраженным болевым синдромом и тяжелой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, патогенез, лечение, ингибиторы протонной помпы.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) получили широкое распространение в лечении гастроэнтерологической патологии [10, 12, 17, 39, 40]. Хронический панкреатит (ХП) в последние годы стали относить к кислотозависимым заболеваниям и использовать в его лечении ИПП [8, 11].

По нашему мнению, пришло время определить научно обоснованные показания к назначению ИПП при ХП. Начнем с *показания, указанного в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХП*: резистентная к заместительной ферментной терапии внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) [31].

Внешнесекреторная функция ПЖ имеет две составляющие: продукция пищеварительных ферментов (экболическая функция), секреция воды и бикарбонатов (гидрокинетическая функция) [5, 6]. При ВНПЖ, кроме снижения синтеза панкреатических ферментов, происходит уменьшение секреции бикарбонатов, что приводит к прогрессирующему снижению рН в двенадцатиперстной кишке (ДПК), то есть к ацидификации ее просвета. У лиц с нормальной желудочной секрецией двукратное уменьшение секреции бикарбонатов обуславливает снижение величины рН в ДПК в постпрандиальный период до 3,0

и ниже. Уровень рН ниже 4,0 и 3,0 ассоциируется с очень быстрой инактивацией, соответственно, липазы и трипсина, не зависящей от концентрации ферментов в растворе. Кроме того, при снижении интрадуоденального рН происходит деактивация энтерокиназы, изменяется преципитация желчных кислот и формирование мицелл, что вызывает нарушение всасывания жиров. Таким образом, ВНПЖ, проявляющаяся, в частности, снижением секреции бикарбонатов, характеризуется декомпенсацией механизмов ощелачивания в ДПК даже у больных с нормальным уровнем кислотообразования в желудке. Прием современных минимикросферических ферментных препаратов в энтеросолюбильной оболочке, защищающей их от панкреатина в желудке, в данных условиях не всегда является адекватной мерой. С учетом ацидификации ДПК растворение кислотозащитной оболочки большинства гранул полиферментного препарата происходит в проксимальных отделах тощей кишки, где не отмечается имеющее место в ДПК повышение активности липазы желчными кислотами. Нельзя исключить и тот факт, что при высвобождении части ферментов непосредственно в ДПК большинство их инактивируется при рН < 4,0 [8].

С учетом указанных механизмов эндогенно синтезируемые ферменты в условиях их первич-

ного дефицита также частично инактивируются при низких значениях рН в ДПК, что приводит ко вторичной панкреатической недостаточности, еще более усугубляющей первичную ВППЖ. Данный факт косвенно подтверждается отсутствием эффекта от повышения дозы ферментных препаратов и приема антацидов у части больных, поскольку в первом случае дозозависимый эффект не реализуется по указанным выше причинам, а антациды в силу механизма их действия и имеющихся нарушений не способны адекватно повысить уровень интрадуоденального рН [8]. Это указывает на высокую вероятность увеличения эффективности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при устранении ацидификации дуоденального содержимого путем комбинации ферментных препаратов с ИПП, что подтверждается доказательными исследованиями и клинической практикой [24]. Это положение отражено в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХП [31]:

Добавление ИПП к пероральным панкреатическим ферментам при лечении ВППЖ при ХП может быть полезно при недостаточном клиническом ответе на заместительную терапию ферментными препаратами (уровень 1В, высокая согласованность).

Проанализируем доказательную базу. Несколько ранее проведенных рандомизированных клинических исследований показали, что дополнительное подавление желудочной секреции может повысить эффективность ферментных препаратов по сравнению с приемом одного панкреатина [22, 28]. Однако в этих исследованиях приняли участие небольшое количество пациентов с панкреатической недостаточностью разной этиологии. Кроме того, изучали разные препараты панкреатина и лекарственные средства для подавления желудочной секреции (антагонисты H_2 -рецепторов и/или ИПП). Таким образом, рекомендация по добавлению ИПП к пероральным панкреатическим ферментам у пациентов с неудовлетворительным ответом на ЗФТ основана только на доказательных данных умеренного уровня. Анализ по подгруппам показал, что добавление ИПП приводит к значительному улучшению и даже нормализации переваривания жира у пациентов с панкреатической недостаточностью и неполным ответом на ЗФТ [24]. И наоборот, пациенты с адекватным ответом на ЗФТ не получали пользу от дополнительного назначения ИПП [24, 38]. Этот факт, вероятно, объясняет, почему недавний ретроспективный анализ большой базы данных не показал превосходства влияния ферментных препаратов на аб-

сорбцию жира у пациентов, получавших в ходе исследования кислотосупрессивную терапию по другим показаниям [38].

Второе показание к назначению ИПП при ХП — это лечение и профилактика гастропатии, вызванной приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатии). Данное показание также указано в Европейских рекомендациях по лечению ХП [31]:

«Предпочтительным анальгетиком 1-го уровня для купирования боли при ХП является парацетамол в силу его ограниченных побочных эффектов, тогда как приема НПВП рекомендуется избегать из-за их способности повреждать слизистую оболочку пищеварительного тракта [41]. При необходимости пациентам с ХП из группы высокого риска развития пептических язв следует назначать ИПП».

Эффективность ИПП в лечении и профилактике НПВП-гастропатии не вызывает сомнений [4, 16, 40, 42].

Третье показание для назначения ИПП — это наличие сопутствующего ХП кислотозависимого заболевания: гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, пептической гастродуоденальной язвы [2, 3, 10, 17].

Четвертое показание к приему ИПП при ХП — параллельное назначение с ферментными препаратами, не имеющими кислотоустойчивой оболочки, для защиты ферментов от инактивации хлористоводородной кислотой [19, 34]. В связи с тем, что единственный ферментный препарат без кислотоустойчивой оболочки, зарегистрированный FDA (Виоказе), на постсоветском пространстве не доступен, это показание мы не рассматриваем.

Пятое показание — создание «функционального покоя» ПЖ требует обсуждения. Такое показание было широко распространено в клинической практике в 1990-х годах и в начале XXI в. [8, 11]. Однако в современных международных рекомендациях оно не указано.

Еще в опытах И. П. Павлова было показано, что поступление соляной кислоты или желудочного сока в ДПК вызывает интенсивную панкреатическую секрецию. Теоретические положения данного утверждения были доказаны сотрудниками лаборатории Павлова — И. Л. Долинским и Л. Д. Попельским, показавшими в 1894—1896 гг. наличие тесной сопряженности между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в ДПК. В своей диссертации И. Л. Долинский доказал, что чем выше концентрация введенного в желудок раствора кислоты, тем более энергичной секрецией отве-

чает ПЖ (цит. по [5]). И.Л. Долинский продемонстрировал, что введение щелочи на фоне максимальной секреторной активности желудка значительно уменьшает панкреатическую секрецию. В дальнейшем Л. Д. Попельский установил, что наличие кислоты в желудке при отсутствии пассажа химуса в ДПК не вызывает усиления секреции, которая имеет место только при попадании соляной кислоты в ДПК (цит. по [5]).

Изучение влияния соляной кислоты на панкреатическую секрецию было продолжено английскими физиологами У. Байлисом и Э. Старлингом, которые показали, что стимуляция панкреатической секреции отмечается только при поступлении хлористоводородной кислоты в изолированный отрезок ДПК, снабжаемый кровью, тогда как непосредственное введение соляной кислоты в кровь не влияет на панкреатическую секрецию. Это привело к возникновению гипотезы о наличии особых веществ, образующихся в ДПК и способных стимулировать секрецию ПЖ после попадания в кровь. Правильность этого предположения доказана в опыте, демонстрирующем, что длительная экспозиция слизистой оболочки ДПК в слабом растворе соляной кислоты с последующим введением полученной вытяжки в кровь приводит к мощной стимуляции секреции ПЖ. В дальнейшем были выделены эффекторные субстанции — гормоны секретин и холецистокинин, оказывающие стимулирующее влияние на ПЖ. Последующие работы показали, что секретин отвечает за секрецию преимущественно жидкой части панкреатического сока (воды, электролитов, бикарбонатов), а холецистокинин — за секрецию белка. Введение эрготоксина, полностью блокирующего симпатическую иннервацию ПЖ, приводит к выраженному подавлению панкреатической секреции в ответ на ацидификацию ДПК. Таким образом, регуляция панкреатической секреции представляет собой сложный физиологический пока не полностью изученный акт, в котором определенную роль играют как нервные, так и гуморальные механизмы. Это объясняет отсутствие возможности полного блокирования панкреатической секреции имеющимися в настоящее время лекарственными веществами в безопасных дозах [5, 8].

У многих пациентов без гиперацидности и синдрома непрерывного кислотообразования в межпищеварительный период могут быть нормальные значения внутридуоденального рН за счет нейтрализующего действия слюны, ощелачивания в антральном отделе желудка, наличия механизма периодической межпищеварительной панкреатической секреции [25]. Ацидифи-

кация ДПК закономерно приводит к секреции S-клетками секретина в кровь, вероятно, в нормальных (или повышенных) концентрациях. При этом длительная ацидификация будет приводить к пролонгированию высвобождения секретина. Поскольку слизистая оболочка ДПК у больных ХП с экзокринной недостаточностью характеризуется нормальным содержанием S-клеток, можно предположить, что синтез и секреция секретина также сохранены [27]. Таким образом, площадь под кривой концентрация-время для секретина должна быть повышена как минимум в постпрандиальный период.

Итак, уровень рН в ДПК является важнейшим регулятором экспрессии S-клетками секретина и экзокринной панкреатической секреции. Значение рН в ДПК 4,5 представляет собой пороговую величину, при которой выделение секретина в кровь энтероцитами минимально. При уровне рН ниже этой величины секретин-релизинг-пептид (возможно, также фосфолипаза А2 [29]) стимулирует секрецию секретина в кровь [8, 20].

На основании изложенных фактов возникло мнение, что создание «функционального покоя» ПЖ достигается максимально полной блокадой желудочной секреции, что обеспечивает снижение синтеза естественных стимуляторов ее активности — холецистокинина и секретина. Поэтому для эффективного лечения острого панкреатита (ОП) и атаки ХП значения интрагастрального рН на протяжении всего периода обострения не должны снижаться ниже 4,0. Для достижения этого уровня рН используют ИПП.

По данным ряда исследований [7, 14], на фоне приема ИПП существенно уменьшается выраженность болевого абдоминального синдрома, что позволяет раньше отменить анальгетики. Чем больше выражен и продолжительней эффект ИПП, тем сильнее повышается рН в желудке и ДПК, прерывая один из ведущих механизмов гиперстимуляции ПЖ (холецистокинин-секретинный), что способствует выраженному снижению интенсивности и купированию болевого абдоминального синдрома. Дополнительными механизмами можно считать купирование явлений гастродуоденита. Необходимость применения ИПП при ХП косвенно доказывает положительная динамика концентрации в сыворотке крови про- и противовоспалительных цитокинов на фоне лечения, четко коррелирующая с уровнем подавления кислотообразования, а также содержания в сыворотке крови α -амилазы и липазы [7].

Почему в современных международных рекомендациях ИПП не указаны как средство купирования боли и обострения ХП? Разочарование

связано с результатами доказательных исследований более высокого уровня, чем те, на которые мы ссылались выше. В экспериментальном исследовании J. Cai и соавт. (2007) изучали влияние омепразола на продукцию амилазы, изолированной ацинарной тканью ПЖ [21]. Авторы не обнаружили супрессивного влияния омепразола на панкреатическую секрецию. J. Wang и соавт. (2015) по результатам экспериментального исследования пришли к выводу, что ИПП не назначают в тех случаях, когда функциональное состояние ПЖ нарушено [43]. J. H. Joо и соавт. (2012) провели пилотное проспективное рандомизированное исследование, в котором оценили эффективность пантоприазола при ОП [44]. Пациенты основной группы получали пантоприазол внутривенно в дозе 40 мг 2 раза в сутки на протяжении 7 дней, а затем перорально по 40 мг 2 раза в сутки до выписки из стационара. Больные, составившие контрольную группу, ИПП не получали. Исследователи не выявили статистически значимых отличий в сроках купирования болевого синдрома и изменении степени тяжести панкреатита по шкале АРАСНЕ II. A. Murata и соавт. (2015) по результатам ретроспективного популяционного исследования (10 400 пациентов с тяжелым ОП) также не обнаружили статистически значимого уменьшения летальности у больных, получавших ИПП [33]. Кроме того, описаны редкие случаи развития лекарственно-ОП, связанного с приемом омепразола [45].

Есть и положительные результаты лечения панкреатитов ИПП. Так, T. Hackert и соавт. (2010) зафиксировали при экспериментальном ОП значительное снижение продукции провоспалительных факторов, активации лейкоцитов и тромбоцитов, а также уменьшение гистологических признаков воспаления в ткани ПЖ при введении животным пантоприазола [26]. Интересны результаты ретроспективного популяционного когортного исследования H. C. Lin и соавт. (2016). Авторы обследовали 388 тыс. пациентов с патологией пищевода, желудка и ДПК и зафиксировали дозозависимое снижение риска развития сахарного диабета под влиянием ИПП [30]. Важный вывод о возможности купирования боли при ХП посредством ИПП сделан в проспективном рандомизированном исследовании A. K. Rujahari (2017) [36]. 137 больных распределили на две группы: контрольную (традиционное лечение панкреатической боли анальгетиками) и основную (назначение омепразола по 60 мг 2 раза в сутки на протяжении года). В течение 2 нед болевой синдром был купирован у 68,1 % пациентов контрольной группы

и у 96,96 % — основной ($p < 0,05$). В конце года оказалось, что больные из группы омепразола чаще прибавляли в весе (95 %) по сравнению с пациентами контрольной группы (69,5 %; $p < 0,05$). Все псевдокисты ПЖ в группе омепразола разрешились. Осложнений на фоне терапии этим ИПП не зафиксировано.

Таким образом, результаты купирования боли и других проявлений (биохимических, функциональных и т. д.) панкреатита посредством применения ИПП крайне противоречивы. Как свидетельствует наш опыт, в клинической практике, назначая ИПП больному ХП, врач чаще получает положительные результаты.

Какой же ИПП выбрать при наличии упомянутых показаний для лечения ХП? Наиболее обоснованным, эффективным и безопасным является пантоприазол. ИПП поступают в организм человека в виде предшественников, а затем проходят определенную активацию, превращаясь в канальцах париетальных клеток в тетрациклический сульфенамид, который необратимо блокирует активность протонной помпы в результате связывания с молекулами цистина. Пантоприазол связывается с цистином в положении 813 и 822. Именно такая связь имеет ключевое значение для торможения активности транспортной системы. В отличие от пантоприазола омепразол связывается с цистином в положении 892 и 813, лансоприазол — в положении 321, 813 и 892 [40, 42]. Пантоприазол является единственным ИПП, связывающимся с цистином 822, который располагается глубоко в транспортном домене протонной помпы и становится недоступным для глутатиона и дитиотреитола, способных устранить ингибирование. Поэтому предполагается, что пантоприазол оказывает более продолжительное действие по сравнению с другими ИПП [1, 40, 42]. Данной особенностью обусловлена большая длительность периода, необходимого для восстановления секреции кислоты после приема данного ИПП. Время восстановления желудочной секреции для лансоприазола составляет около 15 ч, для омепразола и рабепразола — около 30 ч, пантоприазола — примерно 46 ч [37]. Таким образом, пантоприазол обеспечивает наиболее продолжительный кислотоснижающий эффект [9]. Именно эта особенность определяет большую клиническую эффективность препарата по сравнению с другими ИПП, оцененную по доле пациентов ГЭРБ с купированной изжогой и общей частоте успешного лечения ГЭРБ [35, 40, 42].

В нейтральной среде с умеренной кислотностью ($pH\ 3,5-7,4$) *in vitro* пантоприазол стабильнее омепразола, лансоприазола и особенно рабепразо-

ла. При рН 5,1 полупериод химической активации пантопризола (4,7 ч) больше, чем у омепризола, лансопризола и рабепризола (1,4, 1,5 и 0,12 ч соответственно), при этом все четыре лекарственных вещества в сильнокислой среде (рН 1,2) быстро преобразовываются в активные формы (полупериод активации 4,6, 2,8, 2,0 и 1,3 мин соответственно). Более высокая рН-селективность пантопризола означает, что он в отличие от омепризола, лансопризола и рабепризола с меньшей вероятностью будет накапливаться в организме или активироваться в умеренно кислой среде (рН 3–5), например, в лизосомах, поздних эндосомах и микросреде под поверхностью адгезивных макрофагов и остеокластов [32].

Таким образом, селективность пантопризола объясняет меньшее количество побочных эффектов и большую безопасность препарата по сравнению с другими ИПП [40, 42]. Эти качества пантопризола объясняются еще и особенностями его метаболизма. Метаболизм ИПП происходит преимущественно в печени при участии цитохрома P450, основными изоферментами которого являются CYP1A, CYP2C8-10, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Ключевыми изоферментами деактивации ИПП считают CYP2C19 и CYP3A4, обеспечивающие процессы гидроксилирования и деалкилирования. Образующиеся метаболиты неактивны и выводятся из организма с мочой (80%). Пантопризол является исключением: его метаболизм проходит посредством конъюгации (в первую очередь сульфатирования) без участия указанных изоферментов, что обуславливает минимальное влияние препарата на метаболизм других лекарственных средств. Этим же, вероятно, объясняется постоянная биодоступность пантопризола после первого применения [15]. У здоровых добровольцев не отмечали клинически значимых лекарственных взаимодействий между пантопризолом и другими лекарственными средствами [40, 42].

Отсутствие «перекреста» метаболизма пантопризола и других препаратов является значительным преимуществом. При назначении пантопризола врач может быть уверен в отсутствии риска передозировки или уменьшения эффекта других препаратов. В ряде исследований доказано, что пантопризол не влияет на метаболизм клопидогреля, глибенкламида, нифедипина, диазепама, диклофенака, карбамазепина, варфарина, теофиллина и других препаратов. В связи с этим пантопризол считают наиболее безопасным ИПП [23, 40, 42]. Пантопризол эффективен для купирования и профилактики язвенных кровотечений и НПВП-гастропатий [4, 16].

Пантопризол является высокоэффективным и безопасным ИПП. При этом пантопризол, в частности «Нольпаза» (KRKA, Словения), обладает оптимальным соотношением цена/эффективность, что важно для отечественных больных [3]. Биоэквивалентность оригинального пантопризола и «Нольпазы» (KRKA) доказана. Таким образом, пантопризол («Нольпаза»), на наш взгляд, является оптимальным ИПП для лечения ХП, когда заболевание характеризуется упорным течением, резистентностью к терапии, наличием сопутствующей патологии печени. Такие больные, как правило, нуждаются в назначении ряда препаратов, метаболизм которых не будет страдать при приеме пантопризола.

Клинический случай

Приводим клиническое наблюдение пациентки с ХП и тяжелой ВНПЖ в сочетании с эрозивным эзофагитом, обусловленным дуоденогастроэзофагеальным рефлюксом.

Больная Ф., 44 года, не работает, инвалид III группы. Поступила в гастроэнтерологическое отделение 10.03.2014 г. с жалобами на периодические ноющие боли в левом подреберье, усиливающиеся через 30–40 мин после еды (особенно после погрешностей в диете: приема жирного, жареного, острого), иррадиирующие в спину по типу «левого полупояса». Периодически беспокоит тошнота и изжога, проходящая после приема антацидов. Состояние улучшается натошак, аппетит сохранен. Опорожнение кишечника — 1–2 раза в сутки, стул кашицеобразный, иногда с остатками непереваренной пищи. На протяжении последнего месяца похудела на 3 кг.

Анамнез болезни. Считает себя больной с 1987 г., когда впервые появились боли в эпигастриальной области и рвота, приносящая облегчение. Диагностирована язвенная болезнь ДПК, течение которой ежегодно обострялось в весенне-осенний период. С 1991 г. интенсивность абдоминальной боли в животе уменьшились, пациентка за медицинской помощью не обращалась. Ухудшение состояния отмечает с января 2003 г., когда появились боли опоясывающего характера в верхних отделах живота. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) органов брюшной полости обнаружены конкременты в желчном пузыре. Прошла курс стационарного лечения в хирургическом отделении по месту жительства по поводу хронического калькулезного холецистита и вторичного панкреатита. Инфузионная и спазмолитическая терапия нивелировали болевой синдром. От оперативного удаления желчного пузыря пациентка отказалась.

лась. При проведении фиброгастроуденоскопии (ФГДС) диагностирован рефлюкс-эзофагит, умеренно выраженный поверхностный гастродуоденит. Отмечено повышение уровня глюкозы в крови до 7,7 ммоль/л, обнаружены следы глюкозы в моче. После выписки из стационара периодически беспокоили боли в правом подреберье, возникавшие после погрешностей в диете и уменьшавшиеся на фоне приема спазмолитиков. Сохраняющийся болевой синдром явился основанием для выполнения лапароскопической холецистэктомии 26.05.2005. После оперативного вмешательства на протяжении полугода принимала «Урсофальк» (750 мг/сут) с положительным эффектом: при последующих контрольных УЗИ сладж в холедохе не выявлялся. Биохимические показатели стабильно находились в пределах нормативных значений. В дальнейшем вновь стали беспокоить боли в левом подреберье, сухость во рту, кашицеобразный стул до 2 раз в сутки. Неоднократно госпитализировалась по поводу обострения ХП, получала «Гордокс», «Мезим», «Омез», «Церукал», 5-фторурацил без четкого эффекта. Пациентка тщательно соблюдала диету.

В апреле 2006 г. во время УЗИ органов брюшной полости впервые выявлены единичные мелкие кальцификаты в ткани ПЖ и мелкие линейные фиброзные включения по всей паренхиме. В ноябре 2006 г. вновь отметила ухудшение самочувствия, спровоцированное нарушением диеты, появились боли в эпигастриальной области, левом подреберье, изжога, тошнота, кашицеобразный стул с остатками непереваренной пищи до 3–4 раз в сутки, в течение 1 мес похудела на 8 кг. В ходе стационарного лечения по месту жительства во время УЗИ отмечено расширение панкреатического протока, в проекции тела ПЖ выявлена группа кальцинатов, зафиксирована неоднородность паренхимы железы: на фоне повышенной экзогенности обнаружены участки гидрофильности неопределенной формы, а также мелкие фиброзные включения по всей паренхиме. Диагностирована гипергликемия — уровень глюкозы в крови составил 18,0 ммоль/л. Установлен диагноз: вторичный панкреатогенный сахарный диабет 2 типа, течение средней тяжести, стадия субкомпенсации. Пациентке назначен инсулин, который она получает до настоящего времени. Инициирована терапия минимикросферическим ферментным препаратом 10 000 ЕД (1 капсула 3 раза в сутки). При малейшей попытке снизить дозу препарата отмечалось учащение стула до 4–5 раз в сутки с изменением его консистенции (жид-

кий) и появлением остатков непереваренной пищи. Выраженный болевой синдром в эпигастрии, левом подреберье заставил пациентку длительное время принимать обезболивающие и спазмолитические препараты («Найз», «Спазмолгон»). Часто беспокоили изжога, отрыжка воздухом, тошнота. Пациентка 2–3 раза в год лечилась в стационаре с диагнозом «хронический обструктивно-кальцифицирующий панкреатит, сахарный диабет 2 типа, вторично инсулин-зависимый» и получала лечение минимикросферическим ферментным препаратом, «Омезом», «Дуспаталином», «Гастроцепином», протафаном, актрапидом. В 2006 г. признана инвалидом III группы.

В дальнейшем возник болевой синдром под мечевидным отростком, усилилась изжога. При ФГДС (03.04.2008) в нижней трети пищевода выявлены эрозии. Назначение «Омега» позволило уменьшить интенсивность изжоги, но не добиться восстановления слизистой оболочки пищевода — эрозии сохранялись на протяжении двух лет. С мая 2008 г. рекомендован прием минимикросферического ферментного препарата 25 000 ЕД по 3 капсулы 3 раза в сутки совместно с основными приемами пищи, минимикросферического ферментного препарата 10 000 ЕД по 2 капсулы 2 раза в сутки при промежуточных приемах пищи. Данная рекомендация позволила добиться улучшения самочувствия, нормализации консистенции каловых масс (1–2 раза в сутки), стабилизации массы тела. Пациентка стала реже обращаться за медицинской помощью, лечилась в стационаре 1 раз в год.

Анамнез жизни. Пациентка имеет вредные привычки (курит). В анамнезе жизни имеются упоминания о частых острых респираторных заболеваниях, пояснично-крестцовом радикулите, хроническом бронхите. Наследственный анамнез отягощен по желчнокаменной болезни (со стороны матери пробанда), язвенной болезни ДПК (со стороны отца).

Объективный осмотр. На фоне приема вышеуказанных доз минимикросферического ферментного препарата при проведении антропометрии отмечены нормальные значения индекса массы тела (24,9 кг/м²; рост — 164 см, масса тела — 67 кг). Температура тела — 36,7 °С. Общее состояние удовлетворительное, следы немедицинских инъекций отсутствуют. Периферические лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Щитовидная железа обычной формы и размеров. Перкуторно над всей поверхностью легких определяется ясный легочный звук, аускультатив-

Таблица. Результаты лабораторного обследования

Показатель	Дата исследования	Результат	Норма	Примечание
Панкреатическая эластаза-1, мкг/г	16.03.2014	58,1	200–500	
Количество жира в кале за 72 ч, г	22–24.03.2014	154,0	До 21	Без «Креона»
Коэффициент абсорбции жира, %	22–24.03.2014	72,57	≥ 95	Без «Креона»
Копроскопия	26.03.2014	Нейтральный жир ++		С «Креоном»
Гликемический профиль, ммоль/л	14.03.2014	8:00 – 5,01, 12:00 – 6,21, 17:00 – 4,9		
Гликозилированный гемоглобин, %	14.03.2014	6,6	< 7	

но – дыхание везикулярное, единичные сухие хрипы. Границы относительной сердечной тупости соответствуют возрастной норме. Тоны сердца ритмичные, звучные. Артериальное давление – 125/80 мм рт. ст., пульс – 80 ударов в минуту. Язык влажный, у корня обложен белым налетом. На передней поверхности живота визуализируются послеоперационные рубцы в правой подвздошной области (аппендэктомия) и правом подреберье (лапароскопическая холецистэктомия). При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, в области проекции поджелудочной железы – умеренно болезненный. Нижний край печени выступает из-под края правой реберной дуги на 1 см, плотный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

Результаты лабораторно-инструментального исследования (таблица). В клинических анализах крови и мочи патологии не выявлено; уровень амилазы и липазы – в пределах нормативных значений.

При ФГДС (15.03.2014) в нижней трети пищевода обнаружена эрозия, размером до 3 мм с налетом фибрина (рис. 1А), дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс.

При проведении УЗИ органов брюшной полости (11.03.2014) отмечено увеличение размеров ПЖ (головка – 4,1 см, тело – 2,2 см), хвост четко не визуализировался. Контуры железы волнистые, структура ее крупнозернистая, неоднородная, с наличием кальцификатов (преимущественно расположенных в головке) размером до 1,1 см, эхогенность паренхимы снижена, вирсунгов проток расширен до 0,7–0,8 см. Полученные данные расценили как проявления хронического калькулезного панкреатита (рис. 2А).

Пациентка консультирована эндокринологом (29.03.2014), который подтвердил наличие эндокринологической патологии. На основании жалоб больной, данных анамнеза болезни и жизни, результатов объективного осмотра и лабораторно-инструментального обследования, консультаций специалистов, установлен заключительный диагноз.

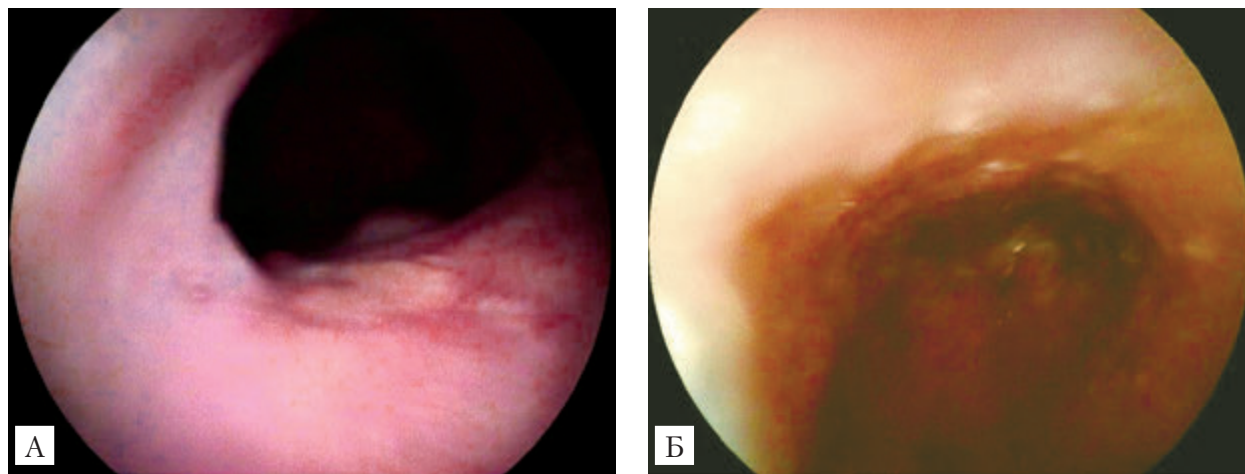


Рис. 1. Результаты ФГДС пациентки Ф. при начальном исследовании (А) и в процессе лечения (Б) (объяснение в тексте)

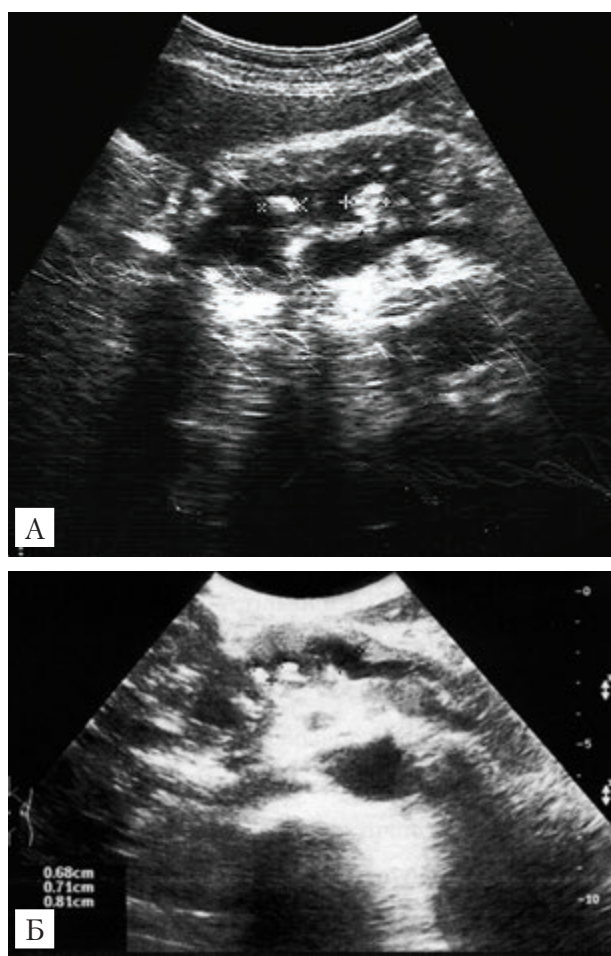


Рис. 2. Результаты УЗИ поджелудочной железы пациентки Ф. при начальном исследовании (А) и в процессе лечения (Б) (объяснение в тексте)

Клинический диагноз. Хронический кальцифицирующий панкреатит с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы в стадии нестойкой ремиссии. Эрозивный эзофагит, стадия А, на фоне дуоденогастроэзофагеального рефлюкса.

Осложнения. Вторичный панкреатогенный сахарный диабет 2 типа (вторично инсулин-зависимый), течение средней тяжести, состояние медикаментозной компенсации. Диабетическая ангио-, полинейропатия нижних конечностей. Синдром избыточного бактериального роста.

Сопутствующий диагноз. Желчнокаменная болезнь. Состояние после лапароскопической холецистэктомии (2005) по поводу хронического калькулезного холецистита.

Пациентке назначена следующая терапия:

- минимикросферический ферментный препарат 25 000 ЕД (3 капсулы 3 раза в сутки с основными приемами пищи) или 40 000 ЕД (2 капсулы 3 раза в сутки), а также минимикросферический ферментный препарат 10 000 ЕД (2 кап-

сулы 2 раза в сутки с промежуточными приемами пищи);

- «Урсофальк» (3 капсулы в сутки);
- «Нольпаза» (40 мг внутривенно капельно на 200,0 мл физиологического раствора 2 раза в сутки на протяжении 5 дней, затем еще на протяжении 5 дней – утренняя инфузия в сочетании с вечерним пероральным приемом 40 мг препарата и последующим двукратным пероральным приемом 40 мг пантопразола на протяжении суток до выписки из стационара);
- «Мотилиум» (1 таблетка 3 раза в сутки);
- инсулинотерапия (9:00 – 10 ЕД протафана, 4 ЕД актрапида; 17:00 – 6 ЕД протафана, 4 ЕД актрапида).

Назначенная терапия способствовала значительному улучшению состояния пациентки: явления абдоминально-болевого и диспепсического синдрома полностью купированы, признаки мальабсорбции и мальдигестии отсутствовали (в кале не обнаружены остатки непереваренной пищи, нейтральный жир). При контрольной ФГДС (30.03.2014) отмечено восстановление целостности слизистой оболочки пищевода (рис. 1Б), а при УЗИ (31.03.2014) констатировано уменьшение размеров ПЖ (головка – 3,8 см, тело – 2,0 см, вирсунгов проток – 0,4 см) при сохранении кальцификатов в паренхиме (рис. 2Б).

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс у пациентки, вероятно, являлся результатом дуоденостаза, который, как правило, формируется при тяжелой ВНПЖ, а также после холецистэктомии [18].

В данном случае назначение «Нольпазы» было обусловлено необходимостью оптимизации результатов ЗФТ и создания «функционального покоя» ПЖ. Кроме того, зафиксирована эффективность препарата в отношении эрозивных повреждений слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта, в частности, ассоциированных с приемом НПВП.

При выписке из стационара пациентка получила следующие рекомендации: длительно принимать минимикросферический ферментный препарат в подобранной дозе, продолжить прием «Нольпазы» (20 мг утром и вечером на протяжении 1 мес, затем по 20 мг только утром – длительно), «Урсофалька» (1 капсула 3 раза в сутки в течение 2 мес), «Мотилиума» (1 таблетка 3 раза в сутки на протяжении 2 мес), инсулина в прежней дозировке.

В настоящее время связь с больной поддерживаем по телефону, пациентка чувствует себя удовлетворительно и постоянно принимает ЗФТ, ин-

сулин. Один-два раза в год состояние больной несколько ухудшается (появляется абдоминальная боль, изжога). Для улучшения самочувствия она принимает «Нольпазу», итоприд.

Мы разобрали патогенетическое обоснование и показания к применению ИПП при ХП. Однако каждый пациент имеет особенности, поэтому врач никогда не должен лечить по шаблону, ис-

пользуя только формальные стандарты и протоколы терапии. В заключение приводим высказывание выдающегося терапевта М.Я. Мудрова, которое всегда будет путеводным для знающего клинициста: «Каждый больной, по различию сложения своего, требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же... Лечить надо не болезнь, а больного» [13].

Статья опубликована при поддержке ООО «КРКА Украина».

Участие авторов: концепция и дизайн исследования — Н. Г.;

сбор и обработка материала — Н. Б., А. К., А. С.; написание и редактирование текста — Н. Г., П. Ф.

Список литературы

1. Баланцова Э.Л. Сравнительная оценка эффективности двух вариантов терапии больных с хроническим панкреатитом и эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны на фоне избыточной массы тела // *Вестн. неотложной и восстановительной хирургии.* — 2011. — Т. 12, вып. 1. — С. 48—51.
2. Губергриц Н.Б., Крюк М.А. Опыт патогенетически обоснованной терапии больных хроническим панкреатитом в сочетании с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и ожирением // *Сучасна гастроентерол.* — 2008. — № 1. — С. 45—54.
3. Губергриц Н.Б., Фоменко П.Г., Голубова О.О., Беляева Н.В. Рациональний вибір інгібітора протонної помпи для лікування хронічного панкреатиту у поєднанні з медикаментозними ураженнями печінки // *Сучасна гастроентерол.* — 2016. — № 1. — С. 63—81.
4. Зак М.Ю., Пасишвили Л.М., Кныш М.Ю. Особенности течения и выбор терапии хронического гастрита при приеме селективных НПВП по поводу остеоартроза // *Сучасна гастроентерол.* — 2014. — № 6. — С. 121—128.
5. Коротько Г.Ф. Посттрандуальная секреция поджелудочной железы. — Краснодар: ЭДВИ, 2017. — 115 с.
6. Коротько Г.Ф. Секреция поджелудочной железы. — Краснодар: Изд-во Кубан. гос. мед. ун-та, 2005. — 312 с.
7. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // *Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол.* — 2005. — № 6. — С. 35—41.
8. Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит как кислото-зависимое заболевание // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2010. — № 9. — С. 107—115.
9. Логинов А.Ф. Возможности использования пантопразола в терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Фарматека.* — 2012. — № 2. — С. 29—33.
10. Маев И.В., Бурков С.Г., Юренев Г.Л. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь и ассоциированная патология. — М.: Литтерра, 2014. — 352 с.
11. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильно взаимосвязь? // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2008. — № 3. — С. 4—14.
12. Маев И.В., Самсонов А.А., Андреев Д.Н. Болезни желудка. — М.: Гэотар-Медиа, 2015. — 976 с.
13. Мудрые мысли о медицине и врачевании / Сост. Я.С. Циммерман. — М.: Гэотар-Медиа, 2015. — 256 с.
14. Старостин Б.Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебоконтролируемое пилотное исследование) // *Эксперим. клин. гастроэнтерол.* — 2003. — № 3. — С. 58—65.
15. Ткач С.М., Кузнецко Ю.Г., Марусанич Б.Н. Цитохром р450 и метаболизм ингибиторов протонной помпы // *Сучасна гастроентерол.* — 2006. — № 1. — С. 50—55.
16. Ткач С.М., Сизенко А.К. Эффективность ингибиторов протонной помпы в профилактике и лечении НПВП-гастропатий с позиций доказательной медицины // *Укр. тер. журн.* — 2012. — № 1. — С. 93—102.
17. Фадесенко Г.Д., Гриднев А.Е. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: пищеводные, внепищеводные проявления и коморбидность. — К.: Библиотека «Здоровье Украины», 2014. — 376 с.
18. Циммерман Я.С. Гастроэнтерология / Я.С. Циммерман. — М.: Гэотар-Медиа, 2015. — 816 с.
19. Antigua A. D., Tran J., Lemon S. J., Zhang Y. challenges of administering pancrelipase in pancreatitis patients // *J. Am. Coll. Nutr.* — 2016. — Vol. 35, N 4. — P. 334—338.
20. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control Konturek S. J., Pepera J., Zabielski K. et al. // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 54. — P. 293—317.
21. Cai J., Zhou W., Luo H.S., Peng L.V. Effect of proton pump inhibitor on amylase release from isolated pancreatic acini // *In Vitro Cell. Dev. Biol. Anim.* — 2007. — Vol. 43, N 1. — P. 25—27.
22. Carroccio A., Pardo F., Montalto G. et al. Use of famotidine in severe exocrine pancreatic insufficiency with persistent maldigestion on enzymatic replacement therapy. A long-term study in cystic fibrosis // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 1441—1446.
23. Cheer S. M., Prakash A., Faulds D., Lamb H. M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // *Drugs.* — 2003. — Vol. 63, N 1. — P. 101—133.
24. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M. et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // *Gut.* — 2006. — Vol. 55. — P. 1056—1057.
25. Geus W. P., Eddes E. H., Gielkens H. A. et al. Post-prandial intra-gastric and duodenal acidity are increased in patients with chronic pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 937—943.
26. Hackert T., Tudor S., Felix K. et al. Effects of pantoprazole in experimental acute pancreatitis // *Life Sci.* — 2010. — Vol. 87, N 17—18. — P. 551—557.
27. Hauge T., Persson J., Sjolund K. Neuropeptides in the duodenal mucosa of chronic alcoholic heavy drinkers // *Alcohol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 213—218.
28. Lankisch P. G., Lembcke B., Goke B. et al. Therapy of pancreatic steatorrhea: does acid protection of pancreatic enzymes offer any advantage? // *Z. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 24. — P. 753—757.
29. Li J. P., Chang T. M., Wagner D. et al. Pancreatic phospholipase A2 from the small intestine is a secretin-releasing factor in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. 526—532.
30. Lin H. C., Hsiao Y. T., Lin H. L. et al. The use of proton pump inhibitors decreases the risk of diabetes mellitus in patients with upper gastrointestinal disease: A population-based retrospective cohort study // *Medicine (Baltimore).* — 2016. — Vol. 95, N 28. — e4195.
31. Lohr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU) // *United Eur. Gastroenterol. J.* — 2017. — Vol. 5, N 2. — P. 1—47.
32. Mullin J. M., Gabello M., Murray L. J. et al. Proton pump inhibitors: actions and reactions // *Drug. Disc. Today.* — 2009. — Vol. 14, N 13—14. — P. 647—660.

33. Murata A., Ohtani M., Muramatsu K., Matsuda S. Effects of proton pump inhibitor on outcomes of patients with severe acute pancreatitis based on a national administrative database // *Pancreatol.* — 2015. — Vol. 15, N 5. — P. 491—496.
34. *Pancreatitis: medical and surgical management* / Ed. by D. B. Adams et al. — Chichester: Wiley Blackwell, 2017. — 326 p.
35. Pilotto A., Franceschi M., Leonardo G. Comparison of four proton pump inhibitors for the short-term treatment of esophagitis in elderly patients // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13, N 33. — P. 4467—4472.
36. Pujahari A. K. A novel method for pain relief in chronic pancreatitis: an old drug in a new pack: a controlled study // *Indian J. Surg.* — 2017. — Vol. 79, N 6. — P. 549—554.
37. Sachs G. Synthesis or rupture: duration of acid inhibition by proton pump inhibitors // *Drugs of Today.* — 2003. — Vol. 39, suppl. A. — P. 11—14.
38. Sander-Struckmeier S., Beckmann K., Janssen-van Solingen G. et al. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON (R)) in patients with pancreatic exocrine insufficiency // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 983—989.
39. Scarpignato C., Gatta L., Zullo A. et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases — A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression // *BMC Med.* — 2016. — Vol. 14, N 1. — P. 179.
40. Strand D.S., Kim D., Peura D.A. 25 Years of proton pump inhibitors: A comprehensive review // *Gut Liver.* — 2017. — Vol. 11, N 1. — P. 27—37.
41. Thiagarajan P., Jankowski J. A. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 26. — P. 197—206.
42. Tosetti C., Nanni I. Use of proton pump inhibitors in general practice // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2017. — Vol. 8, N 3. — P. 180—185.
43. Wang J., Barbuskaite D., Tozzi M. et al. Proton pump inhibitors inhibit pancreatic secretion: Role of gastric and non-gastric H⁺/K⁺-ATPases // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10, N 5. — e0126432.
44. Yoo J.H., Kwon C.I., Yoo K.H. et al. Effect of proton pump inhibitor in patients with acute pancreatitis — pilot study // *Korean J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 60, N 6. — P. 362—367.
45. Youssef S.S., Iskandar S.B., Scruggs J., Roy T.M. Acute pancreatitis associated with omeprazole // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 43, N 12. — P. 558—561.

Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляєва, О. Є. Ключков, О. О. Супрун, П. Г. Фоменко

Донецький національний медичний університет, Лиман

Місце інгібіторів протонної помпи у лікуванні хронічного панкреатиту. Огляд та власні спостереження

Проаналізовано дані літератури щодо ролі кислотопродукувальної функції шлунка в панкреатичній секретії. Пояснено показання до призначення інгібіторів протонної помпи при хронічному панкреатиті на підставі міжнародних рекомендацій і результатів доказових досліджень. Описано переваги пантопразолу («Нольпаза»). Як приклад ефективності «Нольпази» при хронічному панкреатиті наведено власне клінічне спостереження пацієнтки з кальцифікуючим панкреатитом, вираженим больовим синдромом і тяжкою зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози.

Ключові слова: хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, патогенез, лікування, інгібітори протонної помпи.

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva, O. Ye. Klochkov, O. O. Suprun, P. G. Fomenko

Donetsk National Medical University, Lyman

The role of proton pump inhibitors in the treatment of chronic pancreatitis. Review and own observation

The article presents analysis of the literature data on the role of acid-producing gastric function in pancreatic secretion. The indications for prescribing the proton pump inhibitors upon chronic pancreatitis are explained on the basis of international recommendations and results of evidence-based trials. Advantages of pantoprazole (*Nolpaza*) are described. As an example of the effectiveness of *Nolpaza* in chronic pancreatitis, the authors presented own clinical observation of a patient suffering from calcifying pancreatitis with severe pain syndrome and exocrine pancreatic insufficiency.

Key words: chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, pathogenesis, treatment, proton pump inhibitors. □

Контактна інформація

Губергріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., проф. кафедри внутрішньої медицини №2

E-mail: profnbg@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 16 лютого 2018 р.