

ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ ІЗ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ РАДІАЦІЙНОЇ ТА ХІМІЧНОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Козачок М.М.

Українська військово-медична академія

Резюме. На сьогоднішній день має місце підвищення частоти захворюваності на хронічний токсичний панкреатит, а лікування даної категорії хворих залишається складним і недостатньо вирішеним завданням. В доступній літературі відображено обмежена кількість досліджень, присвячених взаємозв'язку хронічного токсичного панкреатиту із екзокринною недостатністю підшлункової залози і дисбактеріозу кишечника.

Ключові слова: екзокринна недостатність, дисбактеріоз кишечника, креон, панцитрат, лікреаза.

Вступ. При кишковому дисбактеріозі зі зниженням росту сахаролітичної і підвищенням росту протеолітичної флори розвиваються деструктивно-дегенеративні зміни в тканині підшлункової залози та підвищується утворення ендотоксину – специфічного ліпополісахариду, який через систему цитокінів та інтерлейкінів сприяє підтриманню й інтенсифікації імунно-запальних процесів у підшлунковій залозі при ХТП і веде до послідуочної фібротизації тканини залози [1,3]. У 95% хворих військовослужбовців на хронічний токсичний панкреатит із екзокринною недостатністю підшлункової залози середнього і важкого перебігу має місце ДК I-III ступеня, при якому слід призначати фармакотерапію і дієтотерапію не тільки для лікування ХТП, а й для усунення кишкового дисбактеріозу.

Для корекції екзокринної недостатності підшлункової залози слід надавати перевагу мікросферованим і мікротаблетованим препаратам (креон, панцитрат, лікреаза), так як вони, змішуючись з їжею, довше зберігають ферментну активність в просвіті тонкої кишки, ніж ентросолюбільні таблетовані [2,4,5].

Мета роботи - обґрунтування лікування військовослужбовців, хворих на хронічний токсичний панкреатит із екзокринною недостатністю і наявністю кишкового дисбактеріозу лікувальних комбінацій, до складу яких входили препарати, що усували екзокринну недостатність підшлункової залози, покращували мікроциркуляцію і усували спазм сфінктера Одді, а також пре- і пробіотики, спрямовані на нормалізацію мікробного пейзажу товстої кишки.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 48 хворих. 1 група – 16 військовослужбовців, хворих на ХТП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози і супутнім ДК I-II ступеня, у 8 хворих мала місце гіпомоторна дискінезія жовчного міхура. Всім хворим цієї групи призначалась замісна терапія поліферментними препаратами підшлункової залози – креоном (у 8 хворих) і фесталом (у 8 хворих) без додаткового призначення препаратів для корекції кишкового дисбактеріозу.

2 група – 20 військовослужбовців, хворих на ХТП із екзокринною недостатністю підшлункової залози і супутнім ДК I-III ступеня. Всім хворим цієї групи призначався креон у поєднанні з препаратами для корекції кишкового дисбактеріозу.

3 група – 12 військовослужбовців, хворих на ХТП із екзокринною недостатністю підшлункової залози, гіпомоторною дискінезією жовчного міхура і ДК I-III ступеня. Всім хворим цієї групи призначався фестал у поєднанні з препаратами для корекції кишкового дисбактеріозу.

Для лікування хворих, на ХТП протягом 1 місяця застосовувалась замісна терапія у вигляді креону чи фесталу у поєднанні з кавінтоном (вінпоцетіном), а при наявності абдомінального больового синдрому, пов'язаного зі спазмом сфінктера Одді, гастроцепіном. Для лікування ДК I-III ступеня пре- і пробіотики призначались за схемами, в залежності від ступеня і виду дисбактеріозу. Креон призначали при недостатності підшлункової залози в залежності від показників її зовнішньо секреторної функції - помірно чи виражено знижених по 1-2 капсули (в капсулі 25000 од. ліпази) 3 рази в день під час прийому їжі протягом 1 місяця. Фестал призначали вибірково хворим на ХТП, які мали дискінезію жовчного міхура гіпотонічного типу або ХХ з гіпотонічною дискінезією в дозі 1-2 драже під час їжі протягом 1 місяця. Вінпоцетін чи кавінтон (5 мг) по 1таблетці 3 рази в день 1 місяць призначали з метою покращання мікроциркуляції, зниження фібротизації тканини підшлункової залози; для зняття спазму сфінктера Одді, зниження абдомінального больового синдрому і покращання мікроциркуляції в залозі застосовувався гастроцепін в мінімальній терапевтичній дозі 25 мг вранці та ввечері протягом 10-20 днів тільки тим хворим, у яких був виражений больовий синдром, що передбачав наявність спазму сфінктера Одді.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих 1 групи, яким призначався креон і кавінтон (8 чол.), фестал і кавінтон (8 чол.), 2 хворим з вираженим абдомінальним больовим синдромом був призначений гастроцепін 25 мг вранці і ввечері, при цьому зниження клінічних проявів захворювань - абдомінального болю з ірадіацією в спину, метеоризму, бурчання, нестійкого стільця, зменшення частоти дефекацій з 5-10 до 2-3 мали місце у 8 хворих на 11-15 день. Трьом хворим для усунення вираженого діарейного синдрому був призначений імодіум (лоперамід) по 1капсулі 3 рази в день протягом 2 днів, 5 хворим – діоктагідраль смектит (смекта) по 1 пакетику 3 рази протягом 10 днів. Як відомо, препарат смекта є не тільки антидіарейним і сорбуючим засобом у відношенні до токсичних продуктів у кишечнику, але також володіє цитопротекторною дією по відношенню до слизової оболонки тонкої і товстої кишки, при цьому зменшується наявність запально-дистрофічних змін в самих ентеро- і колоноцитах, а також зменшується кількість запально-інфільтративних клітинних і позаклітинних утворень [2,4]. Після проведеного лікування зникнення клінічних проявів спостерігалось у 10 із 16 хворих на 19-23 день, у 6 хворих мало місце зниження клінічних проявів захворювань. Ультрасонографічні ознаки, характерні для ХТП: ущільнення тканини підшлункової залози (16 хворих), нерівність контурів органу (14 хворих), дрібні

вогнища фіброзу (9 хворих), наявність візуалізації протоки підшлункової залози (у 4 хворих) не змінювались після лікування. При вивченні зовнішньосекреторної функції підшлункової залози по визначенню в порції А дуоденального вмісту гідрокарбонатної лужності і активності ліпази було виявлено, що після лікування 8 хворих креоном і кавінтоном об'єм секрету та гідрокарбонатна лужність залишалась без суттєвих змін, в той час як активність ліпази у порівнянні з рівнем до лікування достовірно підвищувалась в базальному секреті до $53,1 \pm 5,28$ мкмоль/мл/год (при нормі $72,5 \pm 8,25$ мкмоль/мл/год, $P < 0,01$), після стимуляції суфіліном до $223,6 \pm 8,25$ мкмоль/мл/год (при нормі $234,6 \pm 8,81$ мкмоль/мл/год, $P < 0,01$); до лікування активність ліпази у цих хворих складала відповідно $29,1 \pm 2,56$ мкмоль/мл/год і $164,8 \pm 8,6$ мкмоль/мл/год, що можна пояснити створенням під впливом застосування креону тимчасового фізіологічного спокою панкреатитам, що й обумовило після відміни замісної терапії підвищення їх ферментативної активності, тобто екзокринної функції підшлункової залози. При застосуванні у 8 хворих кавінтону і фесталу, що являє собою поєднання панкреатичних ферментів високої концентрації і жовчі в ентеросолюбильній таблетці, після відміни останнього зовнішньосекреторна функція підшлункової залози не підвищувалась, а навіть незначно знижувалась: в базальному секреті до $25,4 \pm 2,24$ мкмоль/мл/год, $P > 0,05$, після стимуляції суфіліном – $149,2 \pm 9,8$ мкмоль/мл/год, $P > 0,05$; до лікування активність ліпази у цих хворих складала $28,8 \pm 3,4$ мкмоль/мл/год і $162,9 \pm 9,3$ мкмоль/мл/год відповідно у базальному і стимульованому секреті. Це можна пояснити тим, що вивільнення із фесталу ферментів підшлункової залози і жовчі в дванадцятипалу кишку із-за високої концентрації їх в препараті по типу зворотнього зв'язку пригнічує власний синтез панкреатичних ферментів. При дослідженні копрограми у 9 хворих зникали, у 7 – зменшувались явища стеато-, креато- і амилореї (наявність крапель нейтрального жиру, м'язових волокон і зерен крохмалу в калі). При дослідженні бактеріограми калових мас (БГКМ) у хворих цієї групи на початку лікування виявлено наявність кишкового дисбактеріозу I ступеня у 9 хворих, II ступеня – у 7 хворих, після проведеного лікування виявлено деяке покращання бактеріологічної картини у вигляді підвищення титру біфідо- і лактобактерій та зниження загальної кількості кишкової палички (в межах 1 порядку) у 8 хворих, які приймали креон, що ймовірно пов'язано із достатнім перетравлюванням харчових інгредієнтів у тонкій кишці і зниженням подразливого ефекту метаболітів їжі на бактеріальні ензими товстої кишки, а у 8 інших хворих замісна терапія фесталом не впливала на показники БГКМ. Це підкреслює необхідність при ХТП із екзокринною недостатністю обов'язкового вивчення мікробного пейзажу калу на предмет наявності кишкового дисбактеріозу і призначення лікувальних комбінацій для відновлення інтестинальної мікрофлори. На тлі застосування лопераміду і смекти лише в поодиноких хворих не виникала діарея після їх відміни, тому ці препарати можуть бути віднесені до препаратів вибору у окремих хворих, а для призначення патогенетичного лікування пре-, пробіотиками і антимікробними препаратами потрібно досліджувати БГКМ.

2 група військовослужбовців та цивільних, хворих на ХТП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози і ДК, отримували креон і кавінтон 20 чоловік, 4 хворих при наявності абдомінального болю додатково приймали гастроцепін. При бактеріологічному дослідженні калових мас цієї групи хворих був виявлений ДК I ступеня у 6 хворих, II ступеня – у 7 хворих, III ступеня – у 7 хворих. При цьому титр *E.coli* мав тенденцію до підвищення (10^7 - 10^8 КУО/г) у 8 хворих, гемолітичні кишкові палички виявлялись у 3 хворих, *E.coli* зі зниженими ферментативними властивостями в титрі 15-70% від загальної кількості кишкової палички виявлялись у 6 хворих. З боку сахаролітичної флори у 5 хворих мало місце зниження біфідобактерій до 10^3 - 10^7 КУО/г, у 8 хворих біфідобактерії висівались в титрі 10^6 - 10^7 КУО/г фекалій, у 10 хворих був знижений титр лактобацил до 10^4 - 10^6 КУО/г, у 3 хворих відмічалось зниження вмісту фекального стрептокока ($<10^3$ КУО/г). У 6 хворих в калових масах був висіяний золотистий стафілокок в титрі 10^3 - 10^6 КУО/г; у 4 - знайдено ентеро- і цитробактери в титрі 10^5 - 10^6 КУО/г, у 2 хворих - клібсієли в титрі 10^5 - 10^6 КУО/г та у 5 хворих було виявлено підвищення титру *Candida albicans* до 10^4 - 10^6 КУО/г фекалій (табл.6.1). Для відновлення мікробного пейзажу товстої кишки цим хворим призначався хілак-форте по 40-60 крапель 3 рази в день (6 хворих), хілак у поєднанні з біфіформом – при значному зниженні біфідофлори - по 1-2 капсули 2 рази в день (7 хворих), хілак з лінексом – при значному зниженні біфідо- і лактобактерій по 1-2 капсули 3 рази в день (7 хворих). При помірному підвищенні титру золотистого стафілокока до 10^3 - 10^4 КУО/г фекалій і грибів *Candida albicans* до 10^5 КУО/г, умовно-патогенних ентеробактерій – цитро-, ентеробактера і клібсієл до 10^4 - 10^5 КУО/г призначався інтетрикс по 2 капсули двічі на день 7-10 днів (6 хворих), при значному підвищенні вмісту умовно-патогенної і патогенної флори призначався кларитроміцин (кларид) по 250 мг 2 рази в день протягом 7-10 днів (5 хворих). Після лікування у всіх хворих спостерігалось через 7-10 днів зменшення, а через 14-20 зникнення клінічних проявів: абдомінального болю у верхній і нижній половині живота, метеоризму, нудоти, зменшення кількості дефекацій з 3-10 до 1-2 на добу. Причому у хворих цієї групи мало місце при незмінній гідрокарбонатній лужності в порції А підвищення активності ліпази дуоденального вмісту в базальному секреті до рівня $53,2 \pm 5,2$ мкмоль/мл/год (при нормі $72,5 \pm 8,25$ мкмоль/мл/год, $P < 0,01$), у стимульованому секреті до $223,3 \pm 9,1$ мкмоль/мл/год (при нормі $234,6 \pm 8,81$ мкмоль/мл/год, $P < 0,01$); до лікування активність ліпази у цих хворих складала відповідно $29,2 \pm 2,55$ мкмоль/мл/год і $164,5 \pm 7,8$ мкмоль/мл/год відповідно. При вираженому абдомінальному болю у верхній половині живота у 4 хворих, що могло бути пов'язано зі спазмом сфінктера Одді, призначався гастроцепін протягом 10 днів у вищевказаній дозі, що приводило до усунення болю на 5-7 день. При дослідженні копрограми у 15 хворих зникали, у 5 зменшувались явища стеато-, креато- і амілореї. При дослідженні калу на дисбактеріоз у 18 (90%) хворих після лікування спостерігалась повна нормалізація БГКМ, у 2 (10%) - мало місце покращання, однак зберігалось незначне зниження лакто-і біфідобактерій і підвищення загального вмісту кишкової палички, що

обумовило необхідність подальшого призначення пребіотику хілаку протягом 2 тижнів.

3 група 12 військовослужбовців і цивільних, хворих на ХТП із зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози і ДК, отримували фестал і кавінтон. При бактеріологічному дослідженні калових мас цієї групи хворих був виявлений ДК I ступеня у 3 хворих, II ступеня – у 5 хворих, III ступеня – у 4 хворих. Титр *E.coli* мав тенденцію до підвищення (10^7 - 10^8 КУО/г) у 6 хворих, гемолітичні кишкові палички виявлялись у 2 хворих, *E.coli* зі зниженими ферментативними властивостями в титрі 15-65% від загальної кількості кишкової палички виявлялись у 4 хворих. При цьому у 2 хворих мало місце зниження біфідобактерій до 10^3 - 10^5 КУО/г, у 6 хворих біфідобактерії висівались в титрі 10^6 - 10^7 КУО/г фекалій, у 7 хворих був знижений титр лактобацил до 10^4 - 10^6 КУО/г, у 1 хворого відмічалось зниження вмісту фекального стрептокока ($<10^3$ КУО/г). У 5 хворих в калових масах був висіяний золотистий стафілокок в титрі 10^3 - 10^6 КУО/г; у 3 - знайдено ентеро- і цитробактери в титрі 10^5 - 10^6 КУО/г, у 4 – підвищення титру *Candida albicans* до 10^4 - 10^6 КУО/г фекалій. Для відновлення мікробного пейзажу товстої кишки цим хворим призначався хілак по 40-60 крапель 3 рази в день (3 хворих), хілак у поєднанні з біфіформом по 1-2 капсули 2 рази в день (4 хворих), хілак з лінексом по 1-2 капсули 3 рази в день (5 хворих), додатково 4 хворим призначався інтетрикс по 2 капсули двічі на день протягом 7-10 днів, і 3 хворим - кларитроміцин (клацид) по 250 мг 2 рази в день протягом 7-10 днів. У хворих цієї групи, не дивлячись на усунення клінічних проявів, зокрема діарейного синдрому, здуття живота, абдомінального болю мало місце незначне недостовірне зниження ліпази в базальних і стимульованих умовах (при незмінній гідрокарбонатній лужності) до рівня $24,9 \pm 2,2$ мкмоль/мл/год, проти $28,8 \pm 2,7$ мкмоль/мл/год, $P > 0,05$ (при нормі $72,5 \pm 8,25$ мкмоль/мл/год), після стимуляції еуфіліном - до $149,2 \pm 9,9$ мкмоль/мл/год, проти $162,9 \pm 8,5$ мкмоль/мл/год, $P > 0,05$ (при нормі $234,6 \pm 8,81$ мкмоль/мл/год) (табл.6.2). При дослідженні копрограми у 6 хворих зникали, у 4 зменшувались явища стеато-, креато- і амілореї. При дослідженні калу на дисбактеріоз у 10 (83%) хворих після лікування спостерігалась повна нормалізація БГКМ, у 2 (17%) - покращання, що обумовило продовження прийому хілаку цим хворим протягом 2 тижнів.

Висновки

Аналізуючи дані проведених досліджень можна прийти до висновку, що призначення комплексної терапії у хворих військовослужбовців на ХТП із екзокринною недостатністю підшлункової залози і супутнім ДК із включенням препаратів для відновлення кишкового мікробіоценозу сприяє швидкому зменшенню клінічної симптоматики, дозволяє відмовитись від застосування симптоматичних антидіарейних засобів, перешкоджає розвитку тяжких форм ХТП і таким чином покращує якість життя хворих.

Література

1. Ардатская М.Д., Дубинин А.В., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: современные аспекты изучения проблемы, принципы диагностики и лечения // Тер. архив. – 2001.-Т.73, № 2. – С. 67-72.
2. Баярмаа Н., Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т. Новые возможности ферментной терапии хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2000.-Т.10, № 2. – С. 54-58.
3. Дегтярёва И.И., Мирошниченко С.В. Лучевые поражения органов пищеварения // В книге «Заболевания органов пищеварения.» -К.: Демос, 1999.-С.112-134.58.
4. Дегтярєва І.І., Скопиченко С.В., Осьодло Г.В., Скрипник І.М., Потяженко В.М. Сучасний погляд на патогенетичне лікування хворих на гострі та різні форми хронічного панкреатиту // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.- Київ.2000.- Вип.9, кн. 4.-С.510-517.
5. Дегтярєва І.І., Скрыпник І.Н., Скопиченко С.В., Осєдло Г.В., Потяженко В.М. Консервативное лечение острых панкреатических атак и компенсация внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика.- Київ.2000.- Вип.9, кн. 4.- С.644-648.

ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОКСИЧНЫМ ПАНКРЕАТИТ ИЗ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ РАДИАЦИОННОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ ЭТИОЛОГИИ

Козачок Н.Н.

Резюме. На сегодняшний день имеет место повышение частоты заболеваемости на хронический токсичный панкреатит, а лечение данной категории больных остается сложным и недостаточно решенным заданием. В доступной литературе отображено ограниченное количество исследований, посвященных взаимосвязи хронического токсичного панкреатита с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы и дисбактериоза кишечника.

Ключевые слова: *экзокринная недостаточность, дисбактериоз кишечника, креон, панцитрат, липкреаз.*

THERAPY OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS WITH TOXIC FAILURE PANCREAS THE EXTERNAL RADIATION AND CHEMICAL ETIOLOGY **N. Kozachok**

Summary. For today the increase of frequency of morbidity takes a place on a chronic toxic pancreatitis, and treatment of this category of patients remains a difficult and not enough decided task. In accessible literature it is represented the limited amount of researches, devoted intercommunication of chronic toxic pancreatitis with eccrine insufficiency of pancreas and dizbacteriosis to the intestine.

Keywords: *eccrine insufficiency, dizbacteriosis to the intestine, kreon, pancitrate, licrease.*