

Іміджі хронічного панкреатиту — підказки для лікаря

Н. Б. Губергриц, Н. В. Бєляєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, етіологічні варіанти, фенотип, діагностика, Креон®

Розширений фенотип:

довга рука гена.

Ричард Докінз, англійський біолог

Хронічний панкреатит (ХП) — складне для діагностики захворювання. Ми поставили за мету допомогти практичному лікарю зорієнтуватися на прийомі щодо можливого ХП і його етіології, щоб правильно визначити напрямок обстеження пацієнта. Спробуємо уявити фенотипові образи різних етіологічних варіантів ХП. Перш за все потрібно визначитися, що таке генотип і фенотип, у чому між ними різниця.

Генотип — сукупність генів даного організму. Генотип, на відміну від поняття «генофонд», характеризує особину, а не вид. У більш вузькому сенсі під генотипом розуміють комбінацію алелей гена або локусу у конкретного організму. Процес визначення генотипу називають генотипуванням. Генотип разом з факторами зовнішнього середовища визначає фенотип організму. При цьому особини з різними генотипами можуть мати однаковий фенотип, а особини з однаковим генотипом можуть в різних умовах відрізнитися одна від одної [2].

Фенотип — сукупність характеристик, властивих індивіду на певній стадії розвитку. Фенотип формується на основі генотипу, опосередкованого низкою факторів зовнішнього середовища, — феногенезу. Фенотип — сукупність зовнішніх і внутрішніх ознак організму, надбаних в результаті онтогенезу (індивідуального розвитку) [10]. Відмінності генотипу від фенотипу наведені в табл. 1.

Почнемо з опису фенотипових особливостей алкогольного ХП як найбільш частого варіанта захворювання. За даними M. W. Buchler et al., алкогольний ХП становить близько 90% випадків ХП [8]. Перш за все важливо запитати хворого про тривалість і дози прийнятого алкоголю, хоча відповідь може бути неширою. Чесно кажучи, інформація про панкреотоксичні дози алкоголю варіює. M. W. Buchler et al. вважають панкреотоксичною дозою 80 г етанолу щодня протягом 5–15 років. Латентний період до клінічних проявів ХП становить 10–20 років: якщо зловживання алкоголем почалося в підлітковому віці, то прояви панкреатиту починаються у віці 20–30 років; якщо прийом алкоголю почався пізніше — то в 35–40 років. Для жінок панкреотоксична доза етанолу

Таблиця 1. Відмінності між генотипом і фенотипом (за R. Dawkins, 1982 [10])

Ознаки	Генотип	Фенотип
Визначення	Генетична композиція певних ознак	Об'єктивне відображення певних ознак
Вплив факторів оточуючого середовища	Мінімальний	Виражений
Видимі зовнішні ознаки	Ні	Так
Вплив один на одного	На генотип не впливає фенотип	На фенотип впливає генотип
Зміни у часі	Генотип не змінюється протягом життя	Фенотип може змінюватися протягом життя
Опис	Tt, TT, tt, HH, hh тощо	Високий, низький, блакитний, чорний тощо

в 2 рази менша, ніж для чоловіків — 40 г на добу [8]. А. І. Хазанов вказує дещо інші дози. Він вважає, що безпечні дози — 210 мл етанолу на тиждень, небезпечні дози — 80–160 мл етанолу на добу, дуже небезпечні дози — більше ніж 160 мл етанолу на добу (тривалість прийому алкоголю не вказана) [3].

Виділяють фактори, що повинні викликати настороженість щодо можливого зловживання алкоголем [9]:

1. Соціальні фактори:

- дисгармонія і насильство в сім'ї;
- недостатня увага дітям;
- кримінальна поведінка;
- помилкові дзвінки в екстрені служби;
- безладні статеві зв'язки;
- фінансові проблеми.

2. Фактори, пов'язані з трудовою діяльністю:

- повторні прогули, особливо до і після вихідних днів;

- зниження продуктивності праці, нещасні випадки на виробництві;
- часта зміна місця роботи.

3. Психічні:

- амнезія, порушення пам'яті, деменція;
- агресія, емоційне збудження;
- схильність до депресій;
- патологічні ревнощі;
- галюцинації;
- неефективність психотропної терапії при її проведенні за іншими показаннями;
- епізоди членушкодження.

4. Медичні:

- часті травми голови;
- диспепсія;
- діарея;
- панкреатит;
- патологія печінки;
- аритмія;
- артеріальна гіпертензія;
- кардіоміопатія;
- периферична нейропатія, атаксія мозочка;
- імпотенція.

Пропонуються різні опитувальники для встановлення факту зловживання алкоголем.

Тест FAST [9]

Ступінь 1

Одна доза алкоголю = $\frac{1}{4}$ літра пива, або 1 склянка вина, або доза будь-якого іншого алкогольного напою, відповідна 8 г етанолу

1. Чоловіки: Як часто ви приймаєте ВІСІМ і більше доз алкоголю поспіль?

Жінки: Як часто ви приймаєте ШІСТЬ і більше доз алкоголю поспіль?

- FAST негативний, якщо відповідь – «ніколи».
- FAST позитивний, якщо відповідь – «щотижня/щодня/майже щодня».
- Наступні питання необхідно поставити, якщо відповідь на перше питання – «рідше, ніж раз на місяць» або «один раз на місяць».

Ступінь 2

2. Як часто протягом останнього року ви не могли пригадати, що відбувалося після того, як напередодні ви прийняли алкоголь?

3. Як часто протягом останнього року ви не могли виконувати звичайні для вас дії через вживання алкоголю?

4. Чи припускав хто-небудь з родичів, друзів, лікар або інший медпрацівник, що ви зловживаєте алкоголем, або радив припинити прийом алкоголю?

Питання 2, 3, 4

- FAST негативний, якщо відповіді на питання 2, 3 – «ніколи» і на питання 4 – «ні».
- FAST позитивний при будь-якій іншій відповіді або при невпевненості у відповіді.

Опитувальник CAGE (Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener) з додатковим питанням [9]

- Чи важко вам відмовитися від алкоголю?
- Чи дратує вас, коли оточуючі критикують прийом вами алкоголю?
- Чи відчуваєте ви почуття провини у зв'язку з прийомом алкоголю?

- Чи є у вас необхідність похмелитися?

Додаткове питання

- Яка максимальна доза алкоголю в звичайний день (не святковий тощо)?

Якщо ця доза менше ніж 70 г (для чоловіка)/50 г (для жінки), то чи перевищує доза за тиждень 170 г (для чоловіка)/130 г (для жінки)?

Підвищений ризик алкоголізму: максимальна доза на добу більше 70 г/50 г, на тиждень більше за 170 г/130 г.

Тест ймовірно позитивний: одна позитивна відповідь + перевищення зазначених вище доз алкоголю; дві або більше позитивні відповіді.

Дуже важливо з'ясувати у пацієнта, чи палить він, як довго і скільки сигарет за добу викурює. Паління в даний час має велике значення в розвитку ХП, а в поєднанні зі зловживанням алкоголем воно збільшує прогресування захворювання [5, 7].

При огляді необхідно звернути увагу на так звані стигми, тобто «малі» ознаки тривалого зловживання алкоголем, хронічної алкогольної інтоксикації:

- гіперемія обличчя з розширеною мережею шкірних капілярів (обличчя Gulzow) – рис. 1;
- збільшення навколоушних залоз;
- збільшення печінки;
- тремор пальців рук;
- полінейропатія;
- венозне повнокров'я кон'юнктиви;
- м'язова атрофія (особливо м'язів кінцівок);
- татування;
- контрактура Дюпюїтрена;
- пальмарна еритема;
- телеангіектазії;
- гінекомастія;
- дефіцит маси тіла;
- транзиторна артеріальна гіпертензія;
- гіпергідроз;
- ожиріння (кушингоїдне);
- тонке тьмяне волосся;
- розшарування нігтів тощо.

У пацієнтів з алкогольним ХП швидше, ніж при біліарному ХП, розвивається функціональна недостатність підшлункової залози (ПЗ), тому вони нерідко худі, мають симптоми гіповітамінозу, набряки тощо. У деяких випадках можна побачити сліди ін'єкцій



Рис. 1. Пацієнт з алкогольним ХП. Обличчя Gulzow (власне спостереження).

інсуліну. Крім того, можливі симптоми ураження печінки (жовтушність, підшкірні крововиливи, пальці у вигляді «барабаних паличок» тощо).

При додатковому обстеженні визначаються як ознаки зловживання алкоголем (табл. 2, 3), так і показники, що відображають зниження зовнішньосекреторної функції ПЗ (стеаторея, значне зниження результатів фекального еластазного тесту, тригліцеридного дихального тесту, нутритивного статусу), а також цукрового діабету.

Таблиця 2. Біохімічні тести для об'єктивізації прийому алкоголю (за J. Chik et al., 2007 [9])

Тест	Рівень доказовості	Актуальність тесту після прийому алкоголю
Етанол у крові/сечі/видихуваному повітрі	C	0–12 ч
Етилглюкуронід (метаболіт етанолу)	C	12–24 ч
Співвідношення карбогідрат-дефіцитного трансферину та загального трансферину крові	A	3 тижні
γ-глутамілтранспептидаза	A	3 тижні
Середній об'єм еритроцита	A	4 тижні
Аспартатамінотрансфераза/аланінаміно-трансфераза >2	C	3 тижні

Таблиця 3. Чутливість основних тестів для визначення регулярного зловживання алкоголем при дозі >70 г етанолу на добу (за J. Chik et al., 2007 [9])

Тест	Чутливість, %	Причини помилково-позитивних результатів	
		Метаболічні	Лікарські
γ-глутаміл-транспептидаза	60	Вагітність (верхня межа норми нижча у віці <30 років), супутні захворювання печінки, наприклад гепатит С	Протисудомні препарати, статини, антидепресанти
Середній об'єм еритроцитів	33	Дефіцит вітаміну B ₁₂ або фолатів, гіпотиреоз	Протисудомні препарати
Співвідношення карбогідрат-дефіцитного трансферину та загального трансферину крові	55	Нещодавня виражена втрата маси тіла	Невідомі



Рис. 2. Пацієнт з алкогольним ХП. Комп'ютерна томограма (КТ). Кальцифікація й зменшення розмірів ПЗ (власне спостереження).



Рис. 3. Пацієнт з алкогольним ХП. КТ. Протоки ПЗ заповнені кальцинатами (власне спостереження).

При візуалізації ПЗ з певною ймовірністю на алкогольну етіологію панкреатиту вказують кальцифікації паренхіми (рис. 2) і кальцинати в протоках (рис. 3). Безумовно, можуть бути наявні й інші ознаки ХП: псевдокісти, розширення головної і бічних проток, підвищення ехогенності та неоднорідність паренхіми.

Хворі з біліарним ХП – у більшості випадків жінки, які скаржаться і мають анамнез патології жовчних шляхів, переважно жовчнокам'яної хвороби. Фактори ризику жовчнокам'яної хвороби визначаються за формулами Deaver (п'ять F) [12] і Torek (сім F) [цит. за Дадвані С. А. зі співавт., 2000 [1]]:

- 1) Female (жінка).
- 2) Fat (огрядна).
- 3) Forty (40 років і старше).
- 4) Fertile (мала вагітність).
- 5) Fair (блондинка).
- 6) Flabby (з відвислим животом).
- 7) Flatulent (страждає від газів).

Відповідно до цих факторів ризику, пацієнтка з біліарним ХП зазвичай пишнотіла білявка старше 40 років, яка має дітей, з животом, збільшеним як від надлишку жиру, так і від здуття. Можливі ксантоми на повіках. При обстеженні нерідко наявні

гіпер- і дисліпідемія. Функціональний стан ПЗ страждає меншою мірою і пізніше, ніж при алкогольному ХП. Однак нерідко розвивається вторинна біліогенна панкреатична недостатність через дефіцит жовчних кислот і порушення емульгування жирів, унаслідок чого ступінь їх гідролізу знижений. У великій частині випадків біліарний ХП асоціюється з неалкогольною жировою хворобою печінки. При ультразвуковому дослідженні діагностують жовчнокам'яну хворобу або іншу біліарну патологію. Однією з частих причин біліарного панкреатиту є біліарний сладж, який призводить до стенозуючого папіліту (рис. 4).

Автоімунний панкреатит. При цьому варіанті ХП складно виділити специфічні фенотипові особливості. Найчастіше це чоловіки старше 50 років, захворювання у яких, на перший погляд, ідіопатичне, тобто немає зв'язку з прийомом алкоголю і біліарною патологією. У багатьох випадках розвивається жовтяниця, можливий вторинний бактеріальний холангіт, схуднення. Часто виявляють підвищення рівня СА 19-9 у крові. Як правило, у лікаря виникає підозра щодо раку ПЗ.

Що змушує задуматися про відсутність злоякісного захворювання? Відсутність метастазів, незважаючи на відносно тривалий анамнез (явно довше, ніж при раку ПЗ); стабільні, хоча й трохи підвищені показники СА 19-9; можлива наявність іншої автоімунної патології (склерозуючого холангіту, сіалоаденіту, дакріоаденіту, лімфаденопатії тощо). Скринінговим тестом, який необхідно виконати при підозрі на автоімунний панкреатит, є визначення в сироватці крові IgG4 (діагностичне значення має підвищення рівня в 2 і більше рази). Більш специфічні результати методів візуалізації, особливо КТ: дифузне збільшення ПЗ за типом



Рис. 4. Біліарний панкреатит. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія. Симптом «щурячих хвостів» — конусоподібні звуження проксимальних відділів загальної жовчної протоки і вірсунгіанової протоки при стенозуючому папіліті (за M. W. Buchler et al., 2004 [8]).

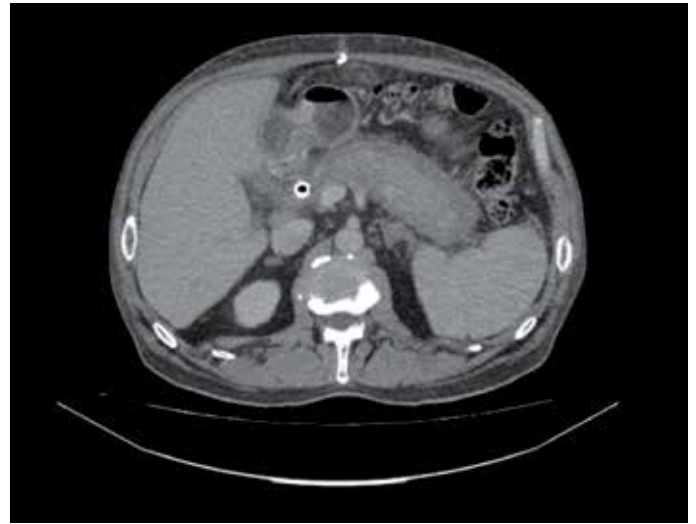


Рис. 5. КТ пацієнта з автоімунним ХП. Дифузне збільшення ПЗ за типом «сосиски», вогнищеве утворення в ділянці гачкоподібного відростка, чітка (капсулоподібна) межа ПЗ з оточуючими тканинами (власне спостереження).

«сосиски»; можливе локальне збільшення, вогнищеве утворення ПЗ; характерне зниження щільності ПЗ при КТ, пізніше контрастування ПЗ; чітка (капсулоподібна) межа ПЗ з оточуючими тканинами (рис. 5). Подальше обстеження для підтвердження діагнозу потребує виконання ендоскопічної ендосонографії з біопсією ПЗ і імуногістохімічним дослідженням на IgG4 [13].

Спадковий панкреатит. Звертає на себе увагу молодий (або дитячий) вік пацієнта. Панкреатит часто ідіопатичний, тобто не пов'язаний з прийомом алкоголю або біліарною патологією. Однак патогенез захворювання полягає в схильності до панкреатиту, а його реалізація настає «від піднесеного сірника», тобто від вживання навіть невеликих доз алкоголю, куріння тощо. У дітей і підлітків слід звернути увагу на можливість не спадкового, а посттравматичного панкреатиту, обумовленого велосипедною травмою, тобто внаслідок тупої травми від удару керма велосипеда. Спадковий анамнез далеко не завжди надає допомогу в встановленні діагнозу спадкового ХП, тому що тип успадкування може бути різним. Однак спадковий і сімейний анамнез завжди потрібно ретельно аналізувати. Перебіг ХП зазвичай тяжкий, прогресуючий. Розвивається кальцифікація ПЗ, псевдокісти. Характерна резистентність до лікування. У молодих пацієнтів з ХП обов'язково потрібно проводити генетичне тестування щодо мутацій гена катіонічного трипсिनогену, інгібітору Казала, а при асоціації з патологією органів дихання — і щодо муковісцидозу. Приклад КТ 21-річної пацієнтки зі спадковим ХП (мутацією гена катіонічного трипсिनогену) поданий на рис. 6.

Гіпертригліцеридемічний панкреатит — рідкісний варіант ХП, пов'язаний із сімейним дефіцитом ліпопротеїнази (ДЛПЛ). Він становить собою генетичне захворювання, що характеризується тяжкою гіпертригліцеридемією (ГТГ) (більше від 1000 мг/дл) і хіломікронемією з рецидивуючими епізодами гострого панкреатиту. В анамнезі звертає на себе увагу спадковий характер захворювання, перебіг за типом рецидивуючого гострого панкреатиту (тип А панкреатичного болю) (рис. 7). При огляді — «вулканічні»

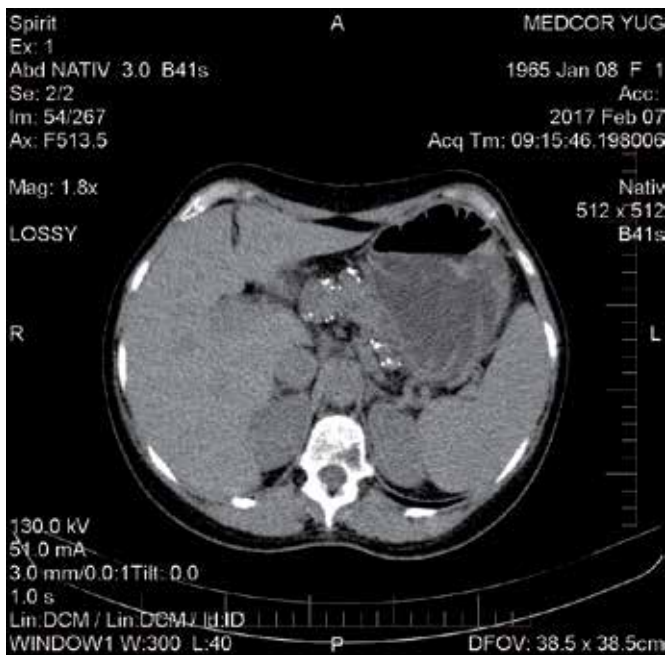


Рис. 6. КТ пацієнтки зі спадковим ХП (21 рік, мутація катіонічного трипсिनотену). ПЗ дещо збільшена. Структура неоднорідна через кальцифікати та дрібні кісти. По верхньому контуру в ділянці тіла ПЗ поодинокі дрібні кісти 5–6 мм без чіткого зв'язку з панкреатичною протокою. Діаметр протоки в ділянці тіла ПЗ до 5 мм. Контури ПЗ чіткі. Вільна рідина в черевній порожнині не визначається (власне спостереження).

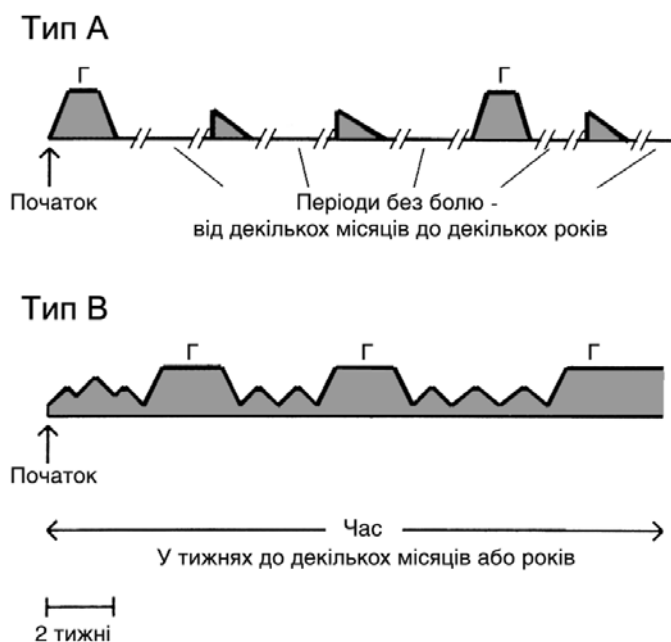


Рис. 7. Типи панкреатичного болю (за R. W. Ammann et al., 1999 [6]).

ксантоми (великі жовтувато-помаранчеві до червонувато-коричневого кольору) (рис. 8).

Причини вторинної (надбаної) ГТГ включають неадекватно контрольований цукровий діабет, вагітність, ожиріння, надмірне споживання алкоголю та застосування деяких лікарських препаратів. Вторинна ГТГ сама по собі не є чинником ризику панкреатиту; однак у пацієнтів із базисною дисліпідемією вторинна ГТГ може призвести до клінічно значимого



Рис. 8. «Вулканічні» ксантоми (власне спостереження).

підвищення рівня тригліцеридів, що є причиною епізодів гострого панкреатиту [11].

При дослідженні крові часто визначається виражений хілоз, який перешкоджає визначенню будь-яких показників. Якщо ж дослідження можливе, то необхідно з'ясувати рівень тригліцеридів крові, особливості ліпідограми і наявність мутації ДЛПЛ. Крім цієї мутації, можливі й інші мутації, що впливають на зміну складу ліпідів у крові, які визначають у спеціалізованих генетичних центрах. Але першою необхідною визначити мутацію ДЛПЛ.

При візуалізації ПЗ визначаються наслідки низки панкреатичних атак, наприклад, у вигляді псевдокіст (рис. 9) (іноді необхідно диференціювати з полікістозом ПЗ).



Рис. 9. КТ пацієнта з гіпертригліцеридемічним панкреатитом (рівень тригліцеридів крові 1000–1200 мг/дл). Головка ПЗ значно збільшена через велику кількість псевдокіст (власне спостереження).

Обструктивний ХП. Ця форма ХП є не етіологічною, а патогенетичною формою захворювання і позначає ХП, при якому відбувається погіршення відтоку панкреатичного секрету в просвіт дванадцятипалої кишки. Такі складнощі можуть розвинутиися при алкогольному, біліарному, аутоімунному, спадковому й інших (більш рідкісних) етіологічних варіантах захворювання. Запідозрити обструктивний ХП можна за наявності у пацієнта болю типу В (рис. 7), а головне – за результатами методів візуалізації ПЗ, коли визначається розширення головної і/або бічних панкреатичних проток. Крайнім варіантом є обструкція



Рис. 10. Пацієнт з алкогольним обструктивним ХП. Ендоскопічна ретроградна холангіопанкреатографія. Чергування ділянок звуження й розширення панкреатичної протоки — симптом «ланцюга озер» (власне спостереження).

протокової системи, що призводить до формування симптому «ланцюга озер», коли звуження головної протоки чергуються з її розширеннями (рис. 10). Своєчасне розпізнавання обструкції дуже важливе, тому що медикаментозно її ліквідувати неможливо; пацієнта необхідно направити до ендоскопіста або хірурга для проведення ендоскопічної (папілотомія, стентування тощо) або оперативної декомпресії (дренуючі операції). У разі більш-менш тривалого існування протокової гіпертензії чиниться тиск на оточуючу протоку/протоки паренхіму. Це прискорює її атрофію і прогресування функціональної недостатності ПЗ.

При будь-якому варіанті ХП розвивається функціональна недостатність ПЗ, що вимагає призначення

замісної терапії. Золотим стандартом ферментної замісної терапії є мінімікросферичний препарат Креон®.

Було показано, що мінімікросфери діаметром 1,0–1,2 мм евакууються зі шлунка одночасно з хімузом і мають більш високу терапевтичну ефективність порівняно з мікросферами 1,8–2,0 мм, які, тим не менш, працюють задовільно. Креон® — єдиний ферментний препарат в мінімікросферах. На відміну від таблетованих ферментних препаратів, Креон® забезпечує максимально наближене до фізіологічного травлення при ХП, що сприяє швидкому полегшенню симптомів і нормалізації лабораторних показників. Оболонка Креон® розчиняється при рН, що характерна для дванадцятипалої кишки, причому ферменти з мінімікросфер вивільнюються швидко. Креон® має найвищу активність ліпази серед усіх ферментних препаратів. Дуже важливо, що для препарату Креон® характерна висока відтворюваність результатів. Креон® має велику доказову базу і забезпечує високу ефективність при дозі 40–50 тис. FIP на основний прийом їжі, 20–25 тис. FIP при перекусі. І, нарешті, Креон® першим із ферментних препаратів був схвалений FDA [7].

Ми описали фенотипові образи хворих із різними етіологічними варіантами ХП, щоб допомогти, підказати лікарю, як діяти вже при першій зустрічі з пацієнтом (табл. 4). Закінчуємо словами академіка В. Х. Василенко: «Перша зустріч лікаря і пацієнта — завжди багатозначна подія для обох. Лікар, розмовляючи із хворим, вдивляється в його обличчя, аналізує його мовлення, сприймає вигляд людини в цілому. Ця зустріч підпорядкована першій лікарській установці — розпізнаванню страждання за головними скаргами, рисами обличчя, поведінкою хворого» [4].

Таблиця 4. Характеристики різних етіологічних варіантів ХП

Характеристики	Алкогольний ХП	Біліарний ХП	Автоімунний ХП	Спадковий ХП	Гіпертригліцеридемічний ХП	Лікарський панкреатит	Обструктивний ХП
Вік пацієнтів	Старші від 40 років, рідко молодші	Старші від 40 років, рідко молодші	Старші від 40–50 років	Діти, підлітки, молоді особи	Часто починається з молодого віку	Будь-який вік	Будь-який вік
Стать, м/ж	Набагато частіше у чоловіків	Набагато частіше у жінок	1-й тип 2:1 2-й тип 1:1	Будь-яка стать	Будь-яка стать	Будь-яка стать	Будь-яка стать
Індекс маси тіла	Знижений	Підвищений	Будь-який, у міру розвитку захворювання знижується	Будь-який, у міру розвитку захворювання знижується	Частіше підвищений	Будь-який	Поступово знижується через прогресування функціональної недостатності ПЗ
Огляд, спеціальні опитувальники	Стигми зловживання алкоголем, позитивні результати опитувальників FAST, CAGE тощо	5 F (Female — жінка; Fat — оgridна; Forty — 40 років і старше; Fertile — мала вагітність; Fair — білявка). 7 F (5 F + Flabby — з відвислим животом; Flatulent — страждає від газів)	Жовтяниця	Без особливостей	«Вулканічні» ксантоми	Без особливостей	Без особливостей

Креон® №1 у СВІТІ СЕРЕД ПАНКРЕАТИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ¹



Тільки Креон® містить у своєму складі унікальні* мінімікросфери™ з панкреатичними ферментами, адекватні дози яких дозволяють знизити ризик рецидивів хронічного панкреатиту²

РОЗУМНЕ РІШЕННЯ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ТРАВЛЕННЯ^{3,4}

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТИ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Реєстраційні посвідчення МОЗ України № UA/9842/01/01, № UA/9842/01/02, № UA/9842/01/03 від 22.02.2019 р. дійсні безстроково.
Склад: 1 капсула містить панкреатин в гастрорезистентних гранулах (мінімікросферах™). Креон® 10 000 — 150 мг панкреатину (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ, протеази 600 од. ЄФ); Креон® 25 000 — 300 мг панкреатину (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ, протеази 1000 од. ЄФ); Креон® 40 000 — 400 мг панкреатину (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ, протеази 1600 од. ЄФ).

Лікарська форма. Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами.

Код АТХ A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати.

Показання. Лікування екзокринної недостатності підшлункової залози у дорослих і дітей, яка спричинена різними захворюваннями і станами, в тому числі зазначеними нижче, але не обмеженими цим переліком: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастректомія; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад, гастроентеростомія за Більротом II); синдром Швахмана-Даймонда; стан після атаки гострого панкреатиту та відновлення ентерального або перорального харчування.

Протипоказання. Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату.

Особливості застосування. У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину, спостерігалися звуження ілеоцекального відділу кишкового тракту (фіброзуюча колонопатія). Як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або змін характеру абдомінальних симптомів звернутися за медичною консультацією, щоб виключити можливість фіброзуючої колонопатії, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 од. ліпази/кг/добу.
Застосування у період вагітності або годування груддю. При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування.

Діти. Креон® можна застосовувати дітям.

Спосіб застосування та дози. Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня тяжкості захворювання та складу їжі. Капсули і мінімікросферичні гранули слід ковтати цілими, не розламуючи та не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини під час або після прийому їжі. Якщо пацієнт не може проковтнути капсулу цілою (наприклад, діти і пацієнти літнього віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до м'якої їжі з кислим середовищем (pH < 5,5), що не вимагає розжовування, або до рідини з кислим середовищем (pH < 5,5). Це може бути яблуку пюре або йогурт, або фруктовий сік з pH < 5,5, наприклад, яблучний, апельсиновий або ананасовий сік. Таку суміш слід зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є вживання достатньої кількості рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити забори.

1. Internal calculations based IMS Health data - IMS Health Analytics Link MAT12 2016.

2. Л.И. Буторова с соавт. Хронический панкреатит: особенности клинического проявления заболевания и сравнительная оценка эффективности дозозависимой терапии полиферментными препаратами лечения и профилактики рецидивов заболевания // РМЖ. — 2008. — Т. 9, № 7. — С. 513—523.

3. Lohr J.-M. et al. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. — 2009. — Vol. 21. — P. 1024-1031 (через 15 минут инкубации минимикросфер препарата Креон® 25000 при pH 6,0 максимальная активность липазы составила 74-82% от исходной дозы).

4. Інструкція для медичного застосування препарату Креон® 10 000, Креон® 25 000.

* Креон® — єдиний препарат панкреатину, зареєстрований в Україні, капсули якого містять мінімікросфери, згідно з даними Державного реєстру лікарських засобів на 01.04.2020.

Дозування при муковісцидозі: початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 од. ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не повинна перевищувати 10000 од. ліпази на кілограм маси тіла на добу або 4000 од. ліпази на грам спожитого жиру.

Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози: дозу слід підбирати індивідуально, залежно від ступеня порушення травлення і жирового складу їжі. При прийомі їжі необхідними є дози від 25000 до 80000 од. ЄФ ліпази та половина індивідуальної дози при легкій закусці.

Побічні реакції. Дуже часто відмічалась біль у животі; часто — нудота, блювання, запор, здуття живота, діарея.

* Розлади шлунково-кишкового тракту головним чином були пов'язані з існуючим захворюванням. Про діарею та біль у животі повідомлялося з частотою, подібною або меншою, ніж при застосуванні плацебо.

Нечастими були висипання; з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, гіперчутливість (анафілактичні реакції). Повідомлялося про звуження ілеоцекального відділу кишкового тракту і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія) у хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози препаратів панкреатину.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій. Дослідження взаємодій не проводилися.

Категорія відпуску. Без рецепта.

Виробник. Абботт Лабораторізі ГмБХ, Німеччина.

Повна інформація про препарати знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів Креон® 10000, Креон® 25000, Креон® 40000 від 13.09.2019 р.

Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників, розповсюджуються на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

За додатковою інформацією Ви можете звернутися ТОВ Абботт Україна: 01010, м. Київ, вул. Московська 32/2, 7 поверх. Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

Характеристики	Алкогольний ХП	Біліарний ХП	Автоімунний ХП	Спадковий ХП	Гіпертригліцеридемічний ХП	Лікарський панкреатит	Обструктивний ХП
Клініка	Спочатку переважає біль, потім прогресує функціональна недостатність ПЗ, у тому числі часто цукровий діабет	Переважає біль; функціональна недостатність ПЗ нетяжка	Жовтяниця, помірний больовий синдром, поступово прогресує функціональна недостатність ПЗ	Переважає больовий синдром	Череда гострих панкреатичних атак	Зв'язок панкреатичних атак з першим і наступним прийомом певного лікарського препарату	Спочатку переважає біль, потім прогресує функціональна недостатність ПЗ
Лабораторна діагностика	Маркери зловживання алкоголем (табл. 2, 3), супутнього алкогольного ураження печінки	Маркери холестазу, менш виражений цитоліз, часто маркери неалкогольної жирової хвороби печінки	Підвищення рівня IgG4 (при типі 1) у крові в 2 рази і більше	Мутації катіонічного трипсिनогену, інгібітору Казаля, трансмембранного регулятора кістозного фіброзу тощо	Підвищення рівня тригліцеридів у крові більше за 1000 мг/дл; ознаки гострого панкреатиту; ДЛПЛ	Ознаки гострого панкреатиту	Переважає зниження показників функціональних тестів ПЗ
Інструментальна діагностика	Кальцифікати й кальцинати ПЗ, обструкція протокової системи ПЗ на різних рівнях	Обструкція протокової системи ПЗ на рівні головної протоки, стенозуючий папіліт	Стенози головної та/або бокових проток без супрастенотичного розширення, збільшення ПЗ за типом «сосиски», пізніше контрастування ПЗ; чітка (капсулоподібна) межа ПЗ з оточуючими тканинами, можливе вогнищеве утворення	Безпричинні (за відсутності зовнішніх факторів) панкреатичні атаки, часто кальцифікати й кальцинати ПЗ	Череда панкреатичних атак, часто велика кількість псевдокіст після них	Ознаки гострого панкреатиту	Панкреатична протокова гіпертензія на різних рівнях, супрастенотичне розширення, симптом «ланцюга озер»
Ключові моменти	Припинення (але не оборотний розвиток) прогресування ХП при повній відмові від алкоголю, значне поліпшення стану при ЗФТ (Креон® в адекватних дозах)	За наявності ЖКХ обов'язкова холецистектомія, при стенозуючому папіліті — папілотомія; ЗФТ препаратом Креон® бажано поєднувати з Дуспаталіном і УДХК	Значне і швидке поліпшення при призначенні кортикостероїдів	Лікування симптоматичне, повна відмова від алкоголю і паління, обстеження родичів	Лікування гіпертригліцеридемії, плазмаферез, обстеження пацієнта і родичів щодо сімейного ДЛПЛ	Лікування ГТГ, плазмаферез, обстеження пацієнта і родичів щодо сімейного ДЛПЛ	Прогресування функціональної недостатності ПЗ; необхідна оперативна і/або ендоскопічна декомпресія. Важлива адекватна ЗФТ препаратом Креон®. Бажано поєднувати з Дуспаталіном

Примітка. ЗФТ — замісна ферментна терапія.

Література:

1. Дадвани С. А., Ветшев П. С., Шулутко А. М., Прудков М. И. Желчнокаменная болезнь. М.: Видар-М, 2000. 144 с.
2. Камшилов М. М. Фенотип и генотип в эволюции. *Русский орнитологический журнал*. 2008. Т. 416, № 17. С. 675–694.
3. Хазанов А. И. Хронический панкреатит. Новое в этиологии, патогенезе, диагностике. Современная классификация. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1997. № 1. С. 56–62.
4. Циммерман Я. С. Мудрые мысли о медицине и врачевании. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 256 с.
5. Adams D. B., et al. Pancreatitis: medical and surgical management. Chichester: Wiley Blackwell, 2017. 326 p.
6. Ammann R. W., Muellhaupt B., Zürich Pancreatitis Study Group. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1999. Vol. 116. P. 1132–1140.
7. Beger H. G., Warshaw A. L., Hruban R. H., et al. The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery. Oxford: Willey Blackwell, 2018. 1173 p.
8. Buchler M. W., Uhl W., Malferteiner P., Sarr M. G. Diseases of the Pancreas. Basel et al., 2004. 212 p.
9. Chik J., Kempainen E. Estimating alcohol consumption. *Pancreatology*. 2007. Vol. 7, № 2–3. P. 157–161.
10. Dawkins R. The Extended Phenotype. Oxford (UK): Oxford University Press, 1982. 307 p.
11. de Pretis N., Amodio A., Frulloni L. Гипертриглицеридемический панкреатит: эпидемиология, патофизиология и лечение. *Вестник Клуба панкреатологов*. 2019. № 1. С. 10–17.
12. Deaver J. Gallbladder Disease. *Journal of Medicine*. 1929. Vol. 200, No 4. P. 159–164.
13. Löhr J.-M., Beuers U., Vujasinovic M., Alvaro D., Frøkjær J. B., Buttgerit F., Capurso G., et al. European Guideline on IgG4-related digestive disease — UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterology Journal*. 2020. Vol. 8, No 6. P. 637–666.

УДК 616.37-002.2:575.21]-07
doi: 10.33149/vkr.2021.02.05

UA Іміджі хронічного панкреатиту — підказки для лікаря

Н. Б. Губергріц, Н. В. Беляєва

Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, етіологічні варіанти, фенотип, діагностика, Креон®

Для з'ясування алкогольної етіології хронічного панкреатиту (ХП) необхідно звертати увагу на соціальні, пов'язані з трудовою діяльністю, психічні, медичні фактори, «малі» ознаки, що стосуються вживання алкоголю, використовувати опитувальники FAST, CAGE, а також лабораторні дослідження, які вказують на часте вживання алкоголю. У пацієнтів з алкогольним ХП швидше, ніж при біліарному ХП, розвивається функціональна недостатність підшлункової залози, тому вони нерідко худі, мають симптоми гіповітамінозу, набряки та ін. У деяких випадках можна побачити сліди ін'єкцій інсуліну. Крім того, можливі симптоми ураження печінки (жовтушність, підшкірні крововиливи, пальці у вигляді «барабаних паличок» та ін.).

Хворі на біліарний ХП — у більшості випадків жінки, які скаржаться і мають анамнез патології жовчних шляхів, переважно жовчнокам'яної хвороби. Фактори ризику жовчнокам'яної хвороби визначаються за формулами Deaver (п'ять F) і Torek (сім F). Пацієнтка з біліарним ХП зазвичай пишнотіла білявка старше 40 років, що має дітей, з животом, збільшеним як від надлишку жиру, так і від здуття.

Хворі на автоімунний ХП — частіше чоловіки старше 50 років, захворювання у яких, на перший погляд, ідіопатичне, тобто немає зв'язку з вживанням алкоголю і біліарною патологією. У багатьох випадках розвивається жовтяниця, можливий вторинний бактеріальний хо-

лангіт, схуднення. Часто виявляють підвищення рівня СА 19-9 у крові. Як правило, у лікаря виникає підозра щодо раку підшлункової залози.

При спадковому ХП звертає на себе увагу молодий (або дитячий) вік пацієнта. Панкреатит часто ідіопатичний, тобто не пов'язаний з вживанням алкоголю або біліарною патологією. Однак патогенез захворювання полягає у схильності до панкреатиту, а його реалізація настає «від піднесеного сірника», тобто від вживання навіть невеликих доз алкоголю, куріння та ін. У молодих пацієнтів з ХП обов'язково потрібно проводити генетичне тестування щодо мутацій гена катіонічного трипсिनотому, інгібітору Казалія, а при асоціації з патологією органів дихання — щодо муківісцидозу.

Гіпертриглицеридемічний панкреатит — рідкісний варіант ХП, пов'язаний з сімейним дефіцитом ліпопротеїніпази. Він являє собою генетичне захворювання, що характеризується тяжкою гіпертриглицеридемією (понад від 1000 мг/дл) і хіломікронемією з рецидивуючими епізодами гострого панкреатиту. В анамнезі звертає на себе увагу спадковий характер захворювання, перебіг за типом рецидивуючого гострого панкреатиту. Обструктивний ХП є не етіологічною, а патогенетичною формою захворювання і позначає ХП, при якому відбувається ускладнення відтоку панкреатичного секрету у просвіт дванадцятипалої кишки. Таке ускладнення може траплятися при алкогольному, біліарному, автоімунному, спадковому та інших (більш рідкісних) етіологічних варіантах захворювання. Запідозрити обструктивний ХП можна за наявності у пацієнта постійного болю, головне — за розширенням головного та/або бічних панкреатичних проток при візуалізації підшлункової залози. Своєчасне розпізнавання обструкції є дуже важливим, тому що медикаментозно її ліквідувати неможливо — пацієнта необхідно направити до ендоскопіста або хірурга для проведення ендоскопічної (папілотомія, стентування та ін.) або оперативної декомпресії (дренуючі операції).

За будь-якого варіанта ХП розвивається функціональна недостатність підшлункової залози, яка вимагає призначення замісної терапії. Золотим стандартом ферментної замісної терапії є мінімікросферичний препарат Креон®.

УДК 616.37-002.2:575.21]-07
doi: 10.33149/vkr.2021.02.05

RU **Имиджи хронического панкреатита — подсказки для врача**

Н. Б. Губергриц, Н. В. Беяева

Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, этиологические варианты, фенотип, диагностика, Креон®

Для выяснения алкогольной этиологии хронического панкреатита (ХП) необходимо обращать внимание на социальные, связанные с трудовой деятельностью, психические, медицинские факторы, «малые» признаки, настораживающие в отношении употребления алкоголя, использовать опросники FAST, CAGE, а также лабораторные исследования, указывающие на частое употребление алкоголя. У пациентов с алкогольным ХП быстрее, чем при билиарном ХП, развивается функциональная недостаточность поджелудочной железы, поэтому они нередко худые, имеют симптомы гиповитаминозов, отеки и т. д. В некоторых случаях можно увидеть следы инъекций инсулина. Кроме того, возможны симптомы поражения печени (желтушность, подкожные кровоизлияния, пальцы в виде «барабанных палочек» и др.).

Больные с билиарным ХП — в большинстве случаев женщины, которые предъявляют жалобы и имеют анамнез патологии желчных путей, преимущественно желчнокаменной болезни. Факторы риска желчнокаменной болезни определяются по формулам Deaver (пять F) и Torek (семь F). Пациентка с билиарным ХП обычно пышнотелая блондинка старше 40 лет, имеющая детей, с животом, увеличенным как от избытка жира, так и от вздутия.

Больные аутоиммунным ХП — чаще мужчины старше 50 лет, заболевание у которых, на первый взгляд, идиопатическое, т. е. нет связи с приемом алкоголя и билиарной патологией. Во многих случаях развивается желтуха, возможен вторичный бактериальный холангит, похудание. Часто обнаруживают повышение уровня СА 19-9 в крови. Как правило, у врача возникает подозрение относительно рака поджелудочной железы.

При наследственном ХП обращают на себя внимание молодой (или детский) возраст пациента. Панкреатит часто идиопатический, т. е. не связан с приемом алкоголя или билиарной патологией. Однако патогенез заболевания состоит в предрасположенности к панкреатиту, а его реализация наступает «от поднесенной спички», т. е. от употребления даже небольших доз алкоголя, курения и т. д. У молодых пациентов с ХП обязательно нужно проводить генетическое тестирование в

отношении мутаций гена катионического трипсиногена, ингибитора Казалея, а при ассоциации с патологией органов дыхания — и в отношении муковисцидоза.

Гипертриглицеридемический панкреатит — редкий вариант ХП, связанный с семейным дефицитом липопротеинлипазы. Он представляет собой генетическое заболевание, характеризующееся тяжелой гипертриглицеридемией (более 1000 мг/дл) и хиломикронемией с рецидивирующими эпизодами острого панкреатита. В анамнезе обращает на себя внимание наследственный характер заболевания, течение по типу рецидивирующего острого панкреатита.

Обструктивный ХП является не этиологической, а патогенетической формой заболевания и обозначает ХП, при котором имеет место затруднение оттока панкреатического секрета в просвет двенадцатиперстной кишки. Такое затруднение может развиваться при алкогольном, билиарном, аутоиммунном, наследственном и других (более редких) этиологических вариантах заболевания. Заподозрить обструктивный ХП можно при наличии у пациента постоянной боли, главное — по расширению главного и/или боковых панкреатических протоков при визуализации поджелудочной железы. Своевременное распознавание обструкции очень важно, т. к. медикаментозно ее ликвидировать невозможно — пациента необходимо направить к эндоскописту или хирургу для проведения эндоскопической (папиллотомия, стентирование и др.) или оперативной декомпрессии (дренирующие операции).

При любом варианте ХП развивается функциональная недостаточность поджелудочной железы, требующая назначения заместительной терапии. Золотым стандартом ферментной заместительной терапии является миниимикросферический препарат Креон®.

EN **Chronic pancreatitis images — tips for the doctor**

N. B. Gubergrits, N. V. Byelyayeva

Multifield Clinic “Into-Sana”, Odessa, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, etiological variants, phenotype, diagnostics, Creon®

To elucidate the alcoholic etiology of chronic pancreatitis (CP), it is necessary to pay attention to social, job-related, mental, medical factors, “minor signs” warning about alcohol abuse, use questionnaires FAST, CAGE, as well as laboratory tests indicating frequent alcohol consumption. Functional pancreatic insufficiency develops faster in patients with alcoholic CP than in biliary CP, therefore they are often thin, with symptoms of hypovitaminosis, edema, etc. In some cases, traces of insulin injections are visible. In addition, there may be symptoms of liver failure (yellowness, subcutaneous hemorrhage, “drumsticks”-shaped fingers, etc.).

Patients with biliary CP are in most cases women who have complaints and history of biliary tract pathology, mainly cholelithiasis. Risk factors for gallstone disease are determined by the Deaver (“5F”) and Torek (“7F”)

formulas. The patient with biliary CP is usually a full blonde over 40, with children, with a flabby belly due to both excess fat and flatulence.

Patients with autoimmune CP are mostly men over 50, whose disease, at first glance, is idiopathic, i. e. there is no connection with alcohol intake and biliary pathology. In many cases, jaundice occurs, as well as secondary bacterial cholangitis, weight loss. An increase in CA 19-9 in the blood is often detected. Typically, the doctors suspect pancreatic cancer.

In hereditary CP, attention is drawn to the young (or children's) age of the patient. Pancreatitis is often idiopathic, i. e. not associated with alcohol intake or biliary pathology. However, the pathogenesis of the disease consists in a predisposition to pancreatitis, and its occurrence starts "from a match brought up", i. e. from taking even small doses of alcohol, smoking, etc. In young patients with CP, it is imperative to carry out genetic testing for mutations in the gene of cationic trypsinogen, the Casal inhibitor, and cystic fibrosis if there is an association with respiratory pathology.

Hypertriglyceridemic pancreatitis is a rare variant of CP associated with familial lipoprotein lipase deficiency. It is

a genetic disorder characterized by severe hypertriglyceridemia (>1000 mg/dL) and chylomicronemia with recurrent episodes of acute pancreatitis. In the anamnesis, attention is paid to the hereditary nature of the disease, resembling a course of the recurrent acute pancreatitis.

Obstructive CP is not an etiological, but a pathogenetic form of the disease and denotes CP with complicated outflow of pancreatic secretion into the duodenal lumen. Such a complication can occur in alcoholic, biliary, autoimmune, hereditary and other (more rare) etiological variants of the disease. Obstructive CP can be suspected if the patient has constant pain; the main thing is the expansion of the main and/or lateral pancreatic ducts during imaging of the pancreas. Timely recognition of the obstruction is very important as it is impossible to eliminate it with medication – the patient must be referred to an endoscopist or surgeon for endoscopic (papillotomy, stenting, etc.) or surgical decompression (drainage surgeries).

Functional pancreatic insufficiency develops in any variant of CP, requiring the appointment of replacement therapy. The "gold standard" of enzyme replacement therapy is the minimicrospherical drug Creon®.