

**РЕГИОНАЛЬНОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ДВИЖЕНИЕ
«АДАПТАЦИОННАЯ МЕДИЦИНА И ПРЕВЕНТОЛОГИЯ,
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АЛЬЯНС»**

Президент академик РАН А.В. Шабров

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИЙ
КЛУБ «МЕТАБОЛИКА»



**Заболевания поджелудочной железы:
методы эффективной диагностики и коррекции**

*Печень и поджелудочная железа – гастроэнтерологический
вектор болезней избытка и зависимости*

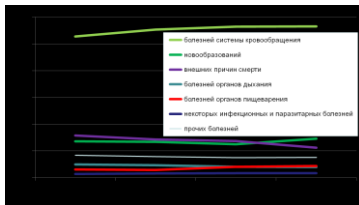
Ю.П. Успенский
В.П. Новикова
И.А. Горбачева
Ю.А. Фоминых
В.А. Рыжих



Проф. Ю.П. Успенский

**Хронический панкреатит
у взрослых**

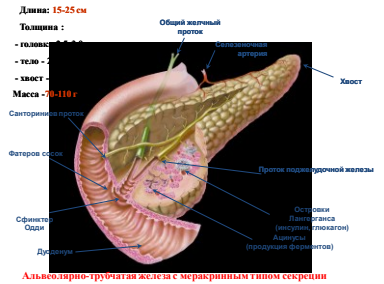
**Показатели смертности населения
по основным классам причин смерти**



**Заболеваемость населения России
в 2011 году**

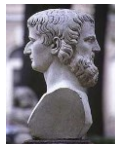
	Зарегистрировано на 100 тыс. населения			
	Впервые установленный диагноз		Всего	
	2008	2009	2008	2009
Важнейшая болезнь: ишемическая болезнь сердца	103.9	103.1	1127.2	1099.6
Системные заболевания	488.5	485.9	2617.2	2633.5
Неинфекционный диабет и ожирение	100.8	102.1	301.5	298.4
Болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей	336.1	334.4	1902.5	1894.6
Болезни поджелудочной железы	95.0	101.9	693.6	730.6
Болезни органов пищеварения	3458.9	3454.4	11358.3	11314.8

Источники: Федеральное статистическое ведомство Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Департамент развития медицинской помощи и профилактики ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт гастроэнтерологии и гепатологии» (Санкт-Петербург). Федеральное государственное учреждение «Федеральный центр диагностики и профилактической кардиологии» (Санкт-Петербург). Федеральное государственное учреждение «Федеральный центр диагностики и профилактической кардиологии» (Санкт-Петербург). Федеральное государственное учреждение «Федеральный центр диагностики и профилактической кардиологии» (Санкт-Петербург).

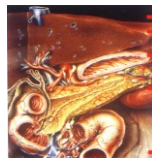


**Хронический панкреатит
встречается значительно
чаще, чем принято думать,
но диагностируется
врачами редко**

А.А. Шелагуров



Хронический панкреатит



- Частота – **5,1-20%** среди заболеваний органов пищеварения
- Общмировая тенденция увеличения заболеваемости (**в 2 раза за последние 30 лет**)
- Распространенность в России среди взрослых за последние 10 лет увеличилась **в 3 раза**, среди подростков **в 4 раза**

В настоящее время панкреатит принято рассматривать как **единое заболевание**, которое имеет две фазы течения: острый панкреатит; обострение хронического рецидивирующего панкреатита (**гиперферментная фаза**), который в поздней стадии постепенно трансформируется в **гипоферментную фазу**. Можно, с достаточным основанием, предположить, что в ряде случаев дебит патологического процесса в поджелудочной железе, протекающий как острый панкреатит, в действительности представляет собой обострение до этого латентно протекавшего ХП. Соотношение острых и хронический панкреатитов составляет 1:5

Хазанов А.И. 1999

Панкреатит и холелитиаз

Учитывая широкую распространенность в отечественной литературе термина «билиарный хронический панкреатит» необходимо отметить, что в зарубежной литературе также понятие «панкреатит» не встречается! В современных публикациях холелитиаз (желчнокаменная болезнь) не упоминается среди возможных причин ХП.

Определение «билиарный» используется для характеристики острого и/или хронического рецидивирующего панкреатита, обусловленного миграцией конкрементов по желчевыводящим путям (ЖВП). Билиарный острый панкреатит, в отличие от алкогольного, практически никогда не прогрессирует в хронический.

Холелитиаз ассоциирован с ХП примерно в 10% случаев, однако это не является доказательством его этиологической роли, поскольку при ХП ЖВП могут вовлекаться в процесс вторично либо вообще возможно простое сосуществование холелитиаза и ХП.

Тем не менее, есть данные, что структурные и функциональные отклонения со стороны ПЖ у лиц, страдающих холелитиазом, встречаются чаще, чем в контроле. Таким образом, не исключено, что у больных с холелитиазом развиваются изменения в поджелудочной железе, однако их клиническая значимость пока остается неясной.

Проф. В.П. Новикова

Экзокринная недостаточность
у хронического панкреатита у детей

Основная проблема детской панкреатологии - внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

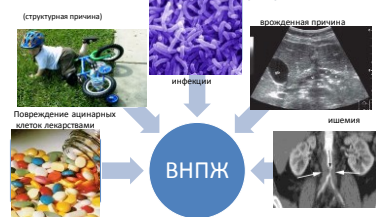
- Ее можно классифицировать на первичную и вторичную,
- на врожденную и приобретенную в зависимости от причины развития,
- а также на абсолютную или относительную в зависимости от степени сохранности секреторного аппарата поджелудочной железы (ПЖ).

Муковисцидоз	Повышение концентрации хлорида пота, генетическое исследование
Синдром Шахмана-Даймонда	гипоплазия ПЖ нарушение функции костного мозга с нейтропенией (базофилия, в сочетании с анемией, тромбоцитопенией) низкий рост и костные аномалии.
Врожденная липаза недостаточность	нарушение исключительно липолизативной функции
синдром Мокксона-Блара	тяжелое наследственное заболевание с экзокринной недостаточностью ПЖ, двусторонней глухотой, зубными кальцификациями, возможной атлазией кожи, крыльях носа и другими врожденными нарушениями строения органов и систем
врожденная изолированная недостаточность амилазы	диарея с амилореей
изолированная недостаточность трипсина	диарея с креатореей, гипопроteinемией и гипопроteinемическим отеками.

Вторичная внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы

- резекция ПЖ,
- панкреатит,
- снижение продукции холецистокинина при патологии слизистой оболочки тонкой кишки,
- нарушение активации трипсина при недостаточности энтерокиназы,
- ингибирование ферментов кислым кишечным содержимым при желудочной гиперсекреции или дисахаридной недостаточности
- снижение функции органа при нутритивной недостаточности любого происхождения.
- Может быть врожденной и приобретенной; абсолютной и относительной.

Механизмы, приводящие к развитию экзокринной недостаточности ПЖ у детей, отличаются у взрослых.



Причины панкреатитов у детей

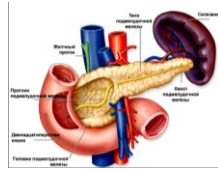
1. **Нарушение целостности панкреатического секрета:**
 - аномалии протоков ПЖ, аномалии ПЖ, сдавление протоков опухолью, образование их камней;
 - патология двенадцатиперстной кишки (наблюдается примерно у 40% больных), повышенное интрадуodenальное давление различного происхождения;
 - патология желчевыводящих путей (наблюдается примерно у 40% больных).
 2. **Повышение (абсолютное или относительное) активности панкреатических ферментов в ткани ПЖ:**
 - избыточная стимуляция ПЖ, в первую очередь опосредованная каротинемией;
 - наследственный панкреатит (преждевременная активация ферментов).
 3. **Инфекционный фактор:**
 - вирус эпидемического паротита, вирус папиллы, энтеровирусы, цитомегаловирус, герпесвирусы, микоплазменная инфекция, сальмонеллы, инфекционный мононуклеоз и др.
- К этой же группе можно отнести развитие панкреатита при геликобактериозе (описторхоз, стронгилоидоз, аскаридоз и др.), а также панкреатит при сепсисе.

Причины панкреатитов у детей

4. **Травма ПЖ.**
5. **Системные процессы:**
 - болезни соединительной ткани;
 - эндокринная патология;
 - гиперлипидемия;
 - гипопитиреоз;
 - гиперпаратиреоз;
 - гиперкальциемия различного происхождения;
 - хроническая почечная недостаточность;
 - муковисцидоз.

- Описаны случаи возникновения панкреатита, проявляющегося экзокринной недостаточностью ПЖ на фоне болезни Крона или язвенного колита, желчнокаменной болезни, вследствие приема сульфасалазина, кортикостероидов, 6-меркаптопурина и азатиоприна.
- Возникновение панкреатита при болезни Крона объясняют результатом двенадцатиперстно-кишечного рефлюкса или обструкцией сосочка.
- По данным К.Е. Evans и соавт., около трети больных целиакией имеют выраженную экзокринную недостаточность поджелудочной железы.
- Выраженность экзокринной недостаточности зависит от степени атрофии ворсинок тонкой кишки, что подтверждается увеличением содержания эластазы-1 в кале на фоне безглютеновой диеты.

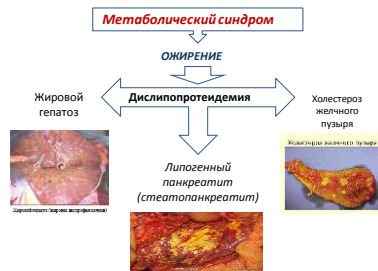
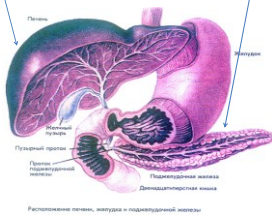
- Частота панкреатитов у детей с заболеваниями органов пищеварения по данным различных авторов колеблется от 5 до 25%.
- Такой значительный разброс связан как с диагностическими сложностями, так и с отсутствием четкого терминологического определения предмета изучения. В повседневной практике обычно фигурируют четыре диагноза, так или иначе вписывающихся в тему настоящего обсуждения: острый панкреатит, хронический рецидивирующий панкреатит, хронический латентный панкреатит, реактивный панкреатит (и/или вторичные панкреатиты).



«Как нежная пантера, уложила она голову в изгиб двенадцатиперстной кишки, расластала тонкое тело на аорте, убаюкивающей ее мерными движениями, а чуть изогнутый хвост бесечно склонился в ворота селезенки — застывшийся красивый хищник, который неожиданно при болезни может нанести непоправимый вред: такова поджелудочная железа — прекрасна, как ангел небесный, как демон, коварна и зла».
Толубев А. А.

Проф. Ю.П. Успенский
 Есть ли стеатопанкреатит и чем он отличается от панкреатита обычного?

Печень и поджелудочная железа - органы - мишени МС



Стеатоз поджелудочной железы представляет собой диффузный процесс развития жировой ткани во всех отделах ПЖ, сочетающийся с вялотекущим воспалением органа под воздействием панкреатогенных факторов (алкоголь, ЖКБ и др.)



Патогенез СПЖ



- ✓ Развитие **стеатоза ПЖ** чаще всего происходит на фоне наличия **метаболического синдрома**.
- ✓ Клинически **стеатоз ПЖ** часто сочетается с **избыточной массой тела** или ожирением, со **стеатозом печени, ГЭРБ, ИБС**.
- ✓ По сравнению с больными хроническим воспалительным панкреатитом у пациентов со **стеатозом ПЖ** отмечается **более высокий уровень гликемии, триглицеридемии**.

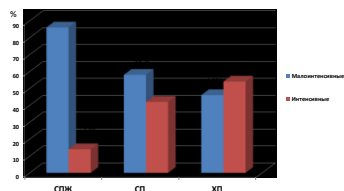
Изучения клинических особенностей течения болезни у больных стеатозом ПЖ

- ✓ Обследовано 240 пациентов, направленных на лечение с диагнозом «ХП», предъявлявших жалобы на боли в верхней половине живота, возникающие или усиливающиеся через 30-40 мин после еды, а также после приема алкоголя
- ✓ На основании изменений, выявленных при КТ, 49 больным поставлен диагноз СПЖ (снижение денситометрических показателей плотности ткани ПЖ, выраженные жировые прослойки), у 17 - диагноз **стеатопанкреатита (СП)** (нечеткость контуров ПЖ при наличии пониженных денситометрических показателей плотности ПЖ), остальным - ХП алког. или бил. этиологии без СПЖ
- ✓ У больных со СПЖ и СП - избыточная масса тела, при СПЖ чаще диагностировались ГЭРБ и стеатоз печени .
- ✓ Производилась оценка ГГТп, ТГ, ЛПОНП, гликемии

Шифрин О.С., Ивашкин В.Т., Соколова И.А., 2008

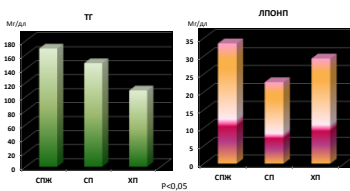
В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, 2006

Выраженность абдоминальных болей у больных обследованных групп



В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, 2006

Уровень триглицеридов и ЛПОНП в сыворотке крови у больных обследованных групп



В.Т. Ивашкин, О.С. Шифрин, 2006

Особенности ВСНПЖ при СПЖ

- ✓ **ВСНПЖ** (особенно на фоне МС) **проявляется** главным образом в виде **нарушения продукции липазы, бикарбонатов и жидкой части секрета**.
- ✓ **Наиболее выраженные изменения** **внешнесекреторной функции ПЖ** у пациентов с СПЖ встречаются при **дислипидемии II типа и наличии панкреатогенного сахарного диабета**

Дмитриев А.Н., 2003;

Егорова Е.Г., Зенцовгородская Л.А., Лазебник Л.Б., 2009

«Стеатоз поджелудочной железы способствует распространению и летальности от рака поджелудочной железы»

Представленные на Южном хирургической ассоциации сто двадцатого ежегодного заседания, Уэст-Палм-Бич, Флорида, декабрь 2008 года.
 Абишак Матхур, MD, Николас Дж. Зуомски, MD, FACS, Генри А. Питт, MD, FACS, Хайдер аль-Азави, MD, Юлиан J. Уолкер, MD, Ромил Саксена, MD, Кейл D. Лиллмоэ, MD, FACS

Исследование «случай-контроль». Проведен анализ у пациентов, перенесших резекцию поджелудочной железы по поводу аденокарцинома (n=40)

Journal of the American College of Surgeons Volume 208, Issue 5, Pages 989-994, May 2009

Этапы заболевания хроническим панкреатитом

- ✓ **Начальный этап болезни** (в среднем 1-5 лет, иногда до 10 лет). Наиболее частое проявление - боль различной интенсивности и локализации: в верхней части правой половины живота при поражении головки ПЖ, в эпигастриальной области при поражении тела, в левом подреберье при поражении хвоста; боли опоясывающего характера встречаются нечасто. Диспепсический синдром имеет явно сопутствующий характер.
- ✓ **Развернутая картина болезни** выявляется позднее и продолжается в основном 5-10 лет. Основные проявления: боль, как правило, слабая; признаки внешнесекреторной недостаточности; элементы **интерстициальной недостаточности (повышение уровня сахара крови)**. Признаки внешнесекреторной недостаточности выходят на первое место.
- ✓ **Осложненный вариант течения ХП** (в любом периоде). Стихание активного патологического процесса или развитие осложнений чаще возникает через 7-15 лет от начала болезни. У 2/3 больных наблюдается стихание патологического процесса за счет адаптации большого к ХП (длительная абстиненция, санация билиарной системы, соблюдение диеты), у 1/3 развивается осложнение.

Дисбиоз кишечника у больных хроническим панкреатитом. Пробиотики: как отличить зерна от плевел?

Доцент Ю.А. Фоминых



«Каскадный принцип организации **пищеварительного конвейера**, в котором нарушено ключевое звено, **обеспечиваемое панкреатическими ферментами**, неминуемо приводит к дефектам секреторной, моторной и, особенно, эвакуаторной функции желудка, расстройству холекинетики, пассажа химуса по тонкой кишке, **явлениям мальабсорбции и глубоким нарушениям эндоэкологии кишечника**».

Г.А. Короткий

Механизмы развития дисбиоза кишечника у больных хроническим панкреатитом



Хронический панкреатит и дисбиоз

- ✓ заселение верхних отделов ЖКТ различными микроорганизмами, в частности стрептококками, энтерококками и другими бактериями, развитие признаков дисбактериоза, которые характеризуются снижением бифидобактерий и лактобактерий, увеличением общего числа аэробной флоры, в том числе кишечной палочки с патогенными свойствами и энтерококков
- ✓ С размножением патогенных микроорганизмов связаны **нарушения моторики, пищеварения**, появление токсических веществ. Все это вместе с проявлениями внешнесекреторной недостаточности при ХП приводит к развитию **кишечной диспепсии**, иммунным нарушениям с появлением аутоантител к слизистой оболочке кишечника, прогрессированию и хронизации процесса расстройства обмена веществ.
- ✓ Изменения иммунитета при дисбиозе вторично могут поддерживать основное заболевание, создает «порочный круг» с постоянной сменой причинно-следственных связей. Нарушение кишечного микробиоценоза развивается как за счет имеющейся внешнесекреторной недостаточности ПЖ, изменяющей оптимальные для сапрофитной флоры условия адаптации, так и вследствие **развития моторно-эвакуаторных нарушений кишечника**.



Pulverer G., Lise Ko H., Beuth J., 1997; Румянцев В.Г., 1999; Залотина А.Р., 1999

Дисбактериоз кишечника

Клинико-лабораторный синдром, связанный с изменением качественного и/или количественного состава микрофлоры кишечника с последующим развитием:

- метаболических нарушений;
- иммунологических нарушений;
- с возможным развитием клинической симптоматики.

OCT 91500.11.004-2003
40

Терапия дисбиоза при хроническом панкреатите (МЕЗИМ или ПАНГРОЛ)

при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ часто требуется **коррекция дозы ферментного препарата с целью восстановления нутритивного статуса и коррекции дисбиотических расстройств**, тогда как доза препарата, купирующая стеаторею и диарею, не всегда является достаточной.



Каковы легитимные основания у практического врача для назначения средств коррекции кишечного микробиоценоза?

Инструкция по применению:

- ✓ **показания к применению:** рекомендуется в качестве источника пробиотических микроорганизмов (бифидо-, лактобактерий);
- ✓ **клиническая фармакология:** способствует защите от кишечных расстройств на трех уровнях - способствует защите от размножения болезнетворных бактерий, нормализует баланс микрофлоры кишечника, активизирует иммунитет, увеличивая уровень иммуноглобулинов.

Классификация препаратов, регулирующих состав и активность микробиоты

- ✓ **Пребиотики** - неперевариваемые в кишечнике ингредиенты различного происхождения, способные оказывать благоприятный эффект на организм человека через селективную стимуляцию роста и/или активности представителей нормальной микрофлоры кишечника;
- ✓ **Пробиотики** - живые микроорганизмы, которые при естественном введении способны оказывать благоприятное влияние на организм человека через оптимизацию его кишечной микрофлоры;
- ✓ **Синбиотики** – комбинация «пробиотик+пребиотик»;
- ✓ **Симбиотики** – комбинация «пробиотик+пробиотик».

41



Пробиотики или пребиотики?

- ✓ целесообразность для использования в клинической практике имеется как у тех, так и у других;
- ✓ **пробиотики** действуют медленно, способствуют росту собственной индигенной микрофлоры (пул которой может быть истощен или дефектен), следовательно область применения пребиотиков - это оптимизация эндоэкологии кишечника при легких степенях ее нарушения;
- ✓ **пробиотики** - это средства профилактики и лечения как легких, так и тяжелых форм дисбиоза кишечника, профилактики и терапии ААД, развития рецидива ААД, когда требуется немедленная мобилизация возможности бактериального антагонизма.

42

Исследования пробиотиков дают возможность предположить о наличии у них многих дополнительных эффектов для здоровья человека. Тем не менее, конкретный эффект может быть приписан только исследуемому штамму (штаммам), но не видам и не целой группе или другим пробиотикам.

Штамм-специфичность эффектов пробиотиков:

1. На каждый специфический штамм, перед поступлением продуктов с ним в продажу, должна иметься документация, подтверждающая его положительные эффекты для здоровья.
2. Результаты исследований и обзорные статьи по специфическим штаммам не могут использоваться как доказательство эффективности неисследованных штаммов.
3. Исследования, показавшие эффективность определенного штамма в определенной дозе не могут служить доказательством его эффективности в дозе меньшей.

43



Назначение средств коррекции микробиоценоза с доказательной базой эффективности и безопасности, т.к. **можно не улучшить, а усугубить тяжесть состояния пациента !!!**

44

Available online at www.sciencedirect.com

ELSEVIER

SCIENCE @ DIRECT®

INTERNATIONAL JOURNAL OF Food Microbiology

International Journal of Food Microbiology 96 (2004) 219–231

www.elsevier.com/locate/jfoodmicro

Review article

Пробиотики, содержащие несколько видов бактерий, более эффективны

H.M. Timmerman^{a,*}, C.J.M. Koning^b, L. Mulder^c, F.M. Rombouts^d, A.C. Beynen^a

^aDepartment of Nutrition, Faculty of Veterinary Medicine, Ghent University, P.O. Box 90122, 9000 Ghent, The Netherlands

^bDepartment of Gastroenterology and Medical Microbiology, University Hospital St. Elizabeth, 21 000, AZ Middelheim, The Netherlands

^cWageningen UR, Laboratory for Food Microbiology, Wageningen University, P.O. Box 315, 6700 HB Wageningen, The Netherlands

^dLaboratory of Food Microbiology, Department of Food Safety and Food Quality, Wageningen University, P.O. Box 315, 6700 HB Wageningen, The Netherlands

Received 4 September 2003; received in revised form 4 February 2004; accepted 3 May 2004

РИОФЛОРА БАЛАНС

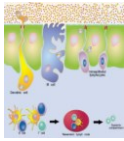
содержащий несколько видов бактерий-сапрофитов, представителей облигатной микрофлоры (**2.5×10⁹ КОЕ/канс**)

- *Bifidobacterium lactis*
- *Bifidobacterium bifidum*
- *Lactobacillus acidophilus* W37
- *Lactobacillus acidophilus* W55
- *Lactobacillus plantarum*
- *Lactobacillus rhamnosus*
- *Lactobacillus paracasei*
- *Lactobacillus salivarius*



45

Пробиотическая терапия – механизмы защиты организма человека



- ✓ **уровень 1** – в просвете кишечника (защита от патогенных микробов)
- ✓ **уровень 2** – стенка кишечника (восстановление плотного соединения клеток эпителия)
- ✓ **уровень 3** – иммунная система (активизация выработки секреторного IgA здоровой микрофлорой)

15



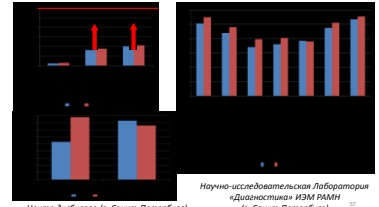
Отечественные исследования

В 2011-2012гг. в г. Санкт-Петербурге была проведена работа по оценке эффективности и безопасности препарата.



16

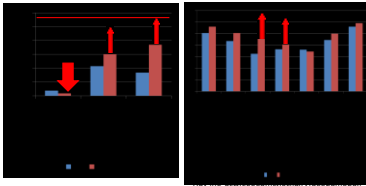
Пробиотик РИОФЛОРА БАЛАНС по 2 капсулы 2 раза в сутки, 14 дней после АБТ



Центр дисбиозов (г. Санкт-Петербург)

Научно-исследовательская Лаборатория «Диагностика» ИЗМ РАМН (г. Санкт-Петербург)

Пробиотик РИОФЛОРА БАЛАНС по 2 капсулы 2 раза в сутки параллельно с АБТ, 14 дней



Центр дисбиозов (г. Санкт-Петербург)

«Диагностика» ИЗМ РАМН (г. Санкт-Петербург)

18

Применение **мультивидовых мультштаммовых пробиотиков РИОФЛОРА БАЛАНС** является наиболее обоснованным;

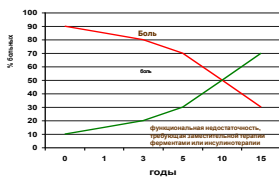
максимально оправданным является **одновременное** назначение пробиотиков с антибактериальными препаратами.



ИЗМ РАМН

Проф. Ю.П. Успенский
Панкреатит-заболевание целостного организма?

Динамика развития хронического панкреатита



PG. Lankisch et al. (1997)

При осмотре больных хроническим панкреатитом (в период обострения) можно выявить:

- обложенность языка беловатым налетом
- снижение массы тела и тургора кожи
- признаки гиповитаминоза («заеды» в области угла рта, сухость и шелушение кожи, ломкость волос, ногтей и т. д.)
- «рубиновые капельки» на коже груди и живота.

Симптомы нарушения пищеварения и всасывания и механизмы их развития у больных ХП

Клинические признаки	Механизм развития
Нарастающая боль в костях, тетания, остеопороз	Снижение всасывания Ca ⁺⁺ и витамина Д
Мышечные судороги	Избыточная потеря K ⁺ и Mg ⁺⁺
Геморрагический синдром	Снижение всасывания витамина К
Глоссит, стоматит, хейлит	Дефицит витамина В ₁₂ , фолиевой кислоты и др. витаминной группы В
Акродерматит	Дефицит цинка

Прогноз у больных с тяжелой экзокринной недостаточностью поджелудочной железы:

При тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы среди больных, продолжающих потреблять алкоголь, высок уровень смертности (около 50% больных умирают в течение 5–12 лет) и осложнений (уменьшение массы тела, повышенная утомляемость, дефицит витаминов и пристрастие к наркотикам).

Проф. И.А. Горбачева

При панкреатите-диабет, дисбиоз, синдром мальабсорбции и... голливудская улыбка?!



Факторы патогенетического единства полиморбидной патологии внутренних органов и воспалительных заболеваний пародонта

Горбачева И.А. – д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета

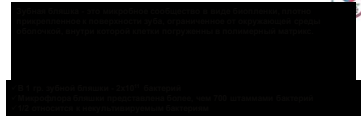
Воспалительные заболевания пародонта

Воспалительные заболевания пародонта – одна из главных проблем в современной стоматологии (Petersen PE et al. Bull World Health Organ 2005, 83:661–669).

Хронический пародонтит, по некоторым данным, поражает до 35% взрослого населения в возрасте >30 лет и более 50% в возрасте старше 50 лет (Keller JI et al. Arthritis Rheum. 2013 Jan;65(1):167-73).



Бактериальная флора зубной бляшки – первичный фактор возникновения заболеваний



Микроорганизмы, участвующие в этиологии и патогенезе воспалительных заболеваний пародонта и атеросклероза

- микроорганизмы - представители пародонтопатогенной микрофлоры (*Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Bacteroides forsythus* и др.).
- хламидии (*Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*),
- *Helicobacter pylori*,
- вирусы (*Virus influenza*, *measles virus*, *Cytomegalovirus*, *Herpesviruse*), *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacillus anthracis* и пр.

ЮА2

Ассоциация основных пародонтопатогенов с различными формами ВЗП

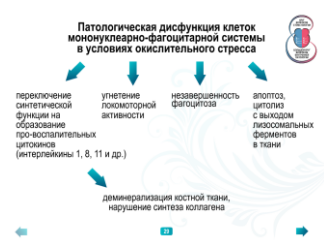
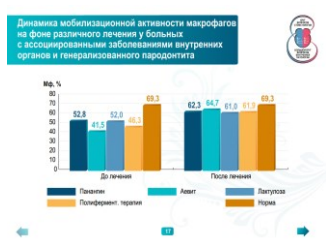
ГИГИГИТИ «Яет и организация бистона»: повышение первичных и вторичных колонизаторов		<i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Veillonella parvula</i> <i>Campylobacter rectus</i> <i>Treponema spp.</i>
ХРОНИЧЕСКИЙ ПАРОДОНТИТ «Возрастает колонизатор»: Гр(+) анаэробных бактерий		<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Peptostreptococcus forsythii</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Fusobacterium nucleatum</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Spirochaetaceae</i> (<i>Treponema denticola</i>)
АГРЕССИВНЫЙ ПАРОДОНТИТ «Преобладает каталонный»: Гр(+) бактерии		<i>Aggregatibacter actinomycetemcomitans</i> <i>Porphyromonas gingivalis</i> <i>Prevotella intermedia</i> <i>Eikenella corrodens</i> <i>Wolbachia rista</i>



НО...бактериальный фактор самостоятельно не может объяснить:

- ✓ Быстрое разрушение тканей пародонта при минимальном образовании бактериальной бляшки
- ✓ Фазы обострения и ремиссии в развитии заболеваний пародонта
- ✓ Поражение особых участков зубного ряда
- ✓ Наличие особенностей течения ВЗП внутри различных популяций

Вирусная коинфекция или Суперинфекция





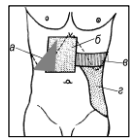
Симптомы поражения поджелудочной железы

Трудности диагностики

- Нормальная поджелудочная железа небольшого размера, глубоко расположена, труднодоступна для объективного исследования
- Располагает огромными физиологическими резервами, Большинство энзимов дублированы, нарушения функции диагностируются поздно
- В широкой практике мало высокоинформативных методов

Боли при заболеваниях поджелудочной железы

- Боли в эпигастрии:**
- Опоясывающие, иррадирующие в спину
 - Могут быть постоянны
 - Усиливаются или возникают после приема жирной, жареной, грубой, холодной пищи
 - «поздние Боли» ослабевают в положении сидя, нагоне вперед, или коленно-локтевом положении
- Объективно:**
- Болезненность в эпигастрии
 - В зоне Шофара
 - В точке Мейо-Робсона
 - В точке Дюжардена
 - Кожная гиперестезия (рис.)



- а) при поражении головки поджелудочной железы
- б) при поражении тела поджелудочной железы
- в) при поражении верхней части хвоста поджелудочной железы
- г) при поражении нижней части хвоста поджелудочной железы

Проф. В.П. Новикова
Принципы диагностики в панкреатологии

Основные симптомы при остром панкреатите

- Симптом Керте** – локальное мышечное напряжение над пупком сегментов левой и правой прямых мышц соответственно проекции поджелудочной железы на переднюю брюшную стенку
- Симптом Капа** – редкая болезненность у наружного края уплотненной левой прямой мышцы живота на уровне 4-7 см выше пупка
- Симптом «косо идущего пика»** - напряжение нижнего отдела левой наружной косой мышцы живота, определяемой в виде уплотненного, болезненного, косо идущего тяжа от середины левой реберной дуги к наружному краю левой прямой мышцы (этот симптом сохраняется в течение 2-3 недель после стихания острых явлений)
- Симптом Менделя** – болезненность в левом верхнем квадранте живота, выявляемая при перкуссии его кончиками пальцев (признак раздражения брюшины)
- Симптом Куляева** – желтовато-цианотичная окраска кожи в области пупка
- Симптом Хальстеда** – цианоз отдельных участков передней стенки живота
- Симптом Гронвальда** – эриемия и петехии вокруг пупка, на ягодицах

Основные симптомы при обострении хронического панкреатита

- Симптом Мейо-Робсона** - болезненность (и припухлость) при пальпации в левом реберно-позвоночном углу
- Симптом Воскресенского** - болезненность, выявляемая при нанесении ударов перкуSSIONНЫМИ молоточком на уровне XII грудного-II поясничного позвонков (область прилегания поджелудочной железы к позвоночному столбу)
- Симптом Барваина-Кавья** - гиперестезия: кожи в области слева от пупка до левого реберно-позвоночного угла
- Положительный Френкисус-симптом** слева
- Симптом Гропта** – сплаженность окружности живота в верхнем левом квадранте за счет атрофии подкожно-жировой клетчатки

Клинические проявления ВНПЖ

Симптомы кишечной диспепсии

- Плохая переносимость жирной пищи, особенно жареной и копченой.
- Появление после ее потребления чувства тяжести в животе и обильного кашицеобразного «жирного» стула.
- Частота испражнений обычно не превышает 3-6 раз в сутки.
- Вадутие живота и коликообразные боли в нем.
- Уменьшение симптомов при ограничении приема жирной пищи, или приеме пищеварительных ферментов

Проявления дефицита жирорастворимых витаминов и питательных веществ

- **витамин D** - боли в костях, повышенная их ломкость и склонность к судорожным сокращениям мышц
- **витамин K** - нарушения в системе свертывания крови в виде кровотечения
- **витамин A** - расстройства сумеречного зрения, или «ночная слепота», повышение сухости кожи
- **витамин E** - склонность к инфекциям, снижение либидо, потенции
- **витамин B12** - бледность кожных покровов, одышка, учащенное сердцебиение, быстрая утомляемость, снижение работоспособности
- **Снижение массы тела.**

Определение содержания панкреатических ферментов в крови и в моче

- при остром панкреатите повышение уровня амилазы в крови и моче в 5-10 раз, причем особенно это касается изофермента амилазы в моче;
- уровни амилазы в моче при обострении хронического панкреатита могут быть нормальными или кратковременно повышенными в 1-2 раза;
- «гиперамилаземия» после проведения прозерина, панкреолиминала, гомеопатии свидетельствует о нарушении оттока или о воспалении поджелудочной железы;
- повышение амилазы 1 в плазме крови и ее повышение отражает тяжесть воспаления при панкреатите;
- повышение уровня трипсина в сыворотке крови, снижение его ингибитора и уменьшение отношения ингибитор/трипсин свидетельствуют об обострении панкреатита;
- при прогрессирующем течении хронического панкреатита снижается уровень иммунореактивного трипсина, а соотношение «трипсин/ингибитор» указывает на фазу болезни.

Феномен уклонения ферментов
Об остроте процесса свидетельствуют:
 - **повышение уровня амилазы в крови и моче**
 - **повышение уровня изоамилазы**
О прогрессирующем течении свидетельствуют:
 - **повышение уровня трипсина**
 - **снижение уровня ингибитора трипсина**
О тяжести (жировой панкреонекроз)
 - **повышение уровня липазы**

Гиперферментемия

Амилаза	Липаза
Панкреатит	Панкреатит
Применение сытной	Применение сытной
Механическая поджелудочной железы	Механическая поджелудочной железы
Парф-Феррисицил	Парф-Феррисицил
Слабительная	Слабительная
Индуктор	Индуктор
Регуляторная панкреатит	Регуляторная панкреатит
Увеличение тяжести панкреатита	Увеличение тяжести панкреатита
Панкреатит	Панкреатит
Хронический	
Средняя тяжесть	
Средняя	
Панкреатическая ферментемия	
Умеренная ферментемия	
Резкая ферментемия	

Чувствительность и специфичность методов

Диагностические методы	Чувствительность, %	Специфичность, %
УЗИ	48-90	75-90
УЗИ с пищевой нагрузкой	93	82
Кальциевая томография	59-95	85-90
ЭРХПГ	88-98	88-97
Эндоскопическое УЗИ	88-100	90-100
Определение фекальной амилазы 1	50-88	62-88
Секретин-панкреозимин тест	80-90	90-95

К.М.Н. В.А. Рыжих
Инновационные, высокоспецифичные и высокочувствительные методы диагностики в панкреатологии

Инструментальные методы диагностики:

- 1. Лучевые методы диагностики:
 - а) Рентгенологический
 - б) Ультразвуковой
 - в) Компьютерная томография, МРХПГ
- 2. Эндоскопические методы диагностики:
 - а) Эндоскопия
 - б) ЭРХПГ
- 3. Комбинированные:
 - а) Эндосонография (Эндо-УЗИ).

Характеристика методов

Методы	Достоинства	Недостатки
Лучевые	Визуализация структурных изменений	Недостаточная визуализация патологии протоковой системы
Эндоскопические	Визуализация патологии протоковой системы	Недостаточная визуализация структурных изменений, осложнения до 7%
Эндосонография	Визуализация патологии структуры и протоков	Операции: Билърот 1 и 2, грубая деформация 12п кишки.

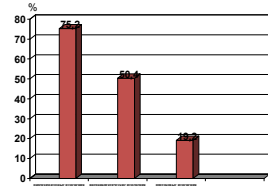
Морфологические изменения выявляемые при хронической патологии поджелудочной железы

- Паренхиматозные изменения:
 - атрофия паренхимы.
 - бужалиция паренхимы.
 - эктазия, неоднородность
 - образование
- Протоковые изменения:
 - атрофия протоковой системы.
 - дилатация протоковой системы.
 - везикуляризация
 - структура БДС.
- Внепанкреатические изменения:
 - адреналиновый холангит.
 - билиарная обструкция.
 - везикулярная холангит.
 - наличие сладжа в просвете желчевыводящих путей.
 - дилатация.

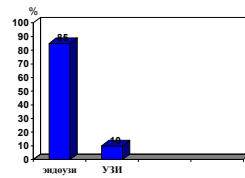
Специфические возможности эндосонографии:

- Определение патологии БДС. (эндоскопия, МРХПГ)
- Определение патологии желчевыводительной системы и установление ее причин. (УЗИ, ЭРХПГ)
- Определение микролитиаза, сладжа.

Частота встречаемости морфологических изменений при патологии поджелудочной железы



Сравнительная характеристика трансабдоминального УЗИ и эндосонографии в визуализации протоковой системы ПЖ на протяжении



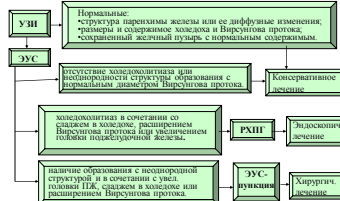
Корреляционная зависимость между фрагментацией в визуализации протоковой системы и наличием образований в поджелудочной железе



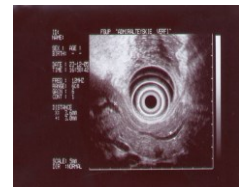
Последовательность инструментальной диагностики хронического панкреатита (традиционные) (прогностическая точность 83,1%; p<0,00001)



Этапы инструментальной диагностики хронического панкреатита (прогностическая точность 91,3%, p<0,00001)



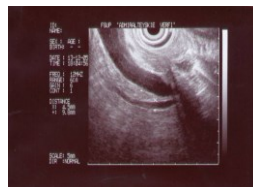
Визуализация протоковой системы поджелудочной железы по данным эндосонографии



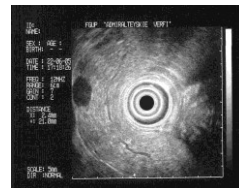
Визуализация протоковой системы поджелудочной железы по данным эндосонографии



Визуализация протоковой системы желчевыведения и фатерова соска по данным эндосонографии



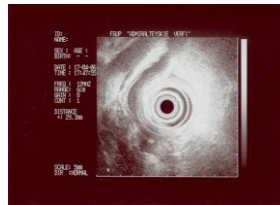
Хронический панкреатит



Киста поджелудочной железы



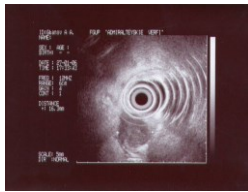
Образование поджелудочной железы



Органическая структура БДС



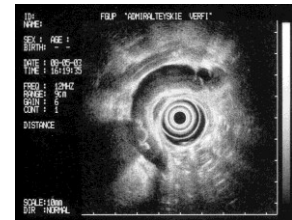
Образование фатерова соска



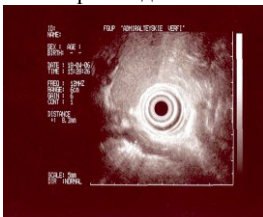
Состояние протоковой системы при органической структуре фатерова соска



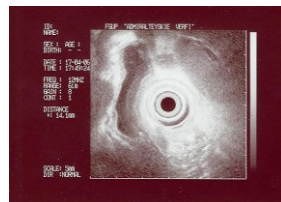
Холедохолитиаз



Микрохоледохолитиаз



Стриктура холедоха



Диагностическая точность эндосонаграфии в определении состояний сопровождающих хроническую патологию поджелудочной железы

диагноз	Чувствительность, %	Специфичность, %	Предельная чувствительность (у регулята)	Предельная чувствительность (у дилатата)	Общая точность, %
Фиброзный панкреатит	98	83	93	96	94
Хронический панкреатит	100	99	95	100	99
Киста поджелудочной железы	100	98	86	100	98
Образование поджелудочной железы	92	99	95	98	97
Стриктура БДС	91	98	84	99	96
скала	90	92	55	99	92
Калькулезный холедохолитиаз	92	99	95	98	97

Проф. Ю.П. Успенский

*Хронический панкреатит:
как обеспечить функциональный покой
поджелудочной железы и купировать
основные синдромы*



«Ну, заболел.
Подумаешь, беда
какая. Пухнет, видите
ли, у него живот и
дышать трудно. Ну,
потерпи! Ну, бутылку с
горячей водой
приложи к брюху...».
М.М. Зощенко. «Медик»,
1926г.

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

- ОБЕСПЕЧИТЬ
ФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ПОКОЙ
ОРГАНА
- КУПИРОВАТЬ БОЛЬ
- ВОССТАНОВИТЬ
ПИЩЕВАРИТЕЛЬНУЮ
ФУНКЦИЮ



**Этиотропным лечением
ХАП является
категорический отказ от
употребления алкоголя!**

«**Был нездоров я вчера и предстал
предо мною зловредный
Врач-погубитель, и мне нектар
вина запретил он.
Воду он пить приказал.
Слова твои на ветер, неуч!**»
Македоний (2-й век н.э.)

- Создание функционального покоя: **Диетотерапия**
- ✓ Полное прекращение приема пищи с переводом на ограниченное пероральное питание (механически и химически щадящее, малокалорийное).
 - ✓ Питание начинают со слизистых супов, жидких протертых каш, овощных пюре и киселей. Пища вареная, на пару, жидкая:
- 1) дробно в небольших количествах (4-6 раз в сутки), общий калораж 2500-2800 ккал/сут.
 - 2) низкое содержание животных жиров с заменой их растительными жирами (50-80 г/сут)
 - 3) белки (соевый) (120-140 г/сут)
 - 4) углеводы до 350 г/сут, за счет простых легкоусвояемых.
 - 5) избегать пищи, богатой клетчаткой

Фармакологические группы препаратов,
использующиеся для купирования абдоминальной
боли у больных хроническим панкреатитом:

- Анальгетики;
- Спазмолитики;
- Синтетические аналоги сандостатина;
- Антисекреторные средства

**Полипрагмазия (от поли... и греч.
pragma – предмет, вещь)
одновременное назначение
больному множества лекарственных
веществ**

Энциклопедический словарь

Вероятность развития побочных эффектов в зависимости
от числа одновременно принимаемых препаратов

Число препаратов	% побочных эффектов
5	4
5-10	10
10-16	28
16-20	60

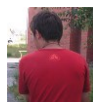
Комплаинс (compliance)

Степень **приверженности** больных к назначенному лечению (склонность пациента к **выполнению врачебных рекомендаций**), которая связана в первую очередь с **эффективностью** лечения и **переносимостью** проводимой терапии.

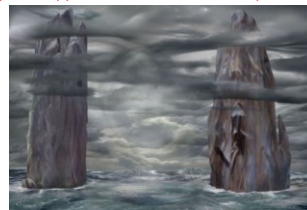


И самое лучшее лекарство не поможет больному, если он отказывается его принять

М. Сервантес
16 ВЕК



Сцилла **Харибда**
отсутствие эффективного лечения полипрагмазия



Комплексная терапия панкреатитов — как избежать полипрагмазии? Хронический панкреатит как кислотозависимое заболевание-антисекреторная и антирефлюксная терапия

Доцент Ю.А. Фоминых



Известный австрийский хирург К. Schwartz:
«**Без кислоты нет язвы**».

Schwartz K., 1910.

С современных позиций развития гастроэнтерологии:
«**Без кислоты нет не только язвы, но и других кислотозависимых заболеваний**».

Кислотозависимые заболевания

- ✓ Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)
- ✓ Хронический гастрит (гастродуоденит)
- ✓ Язвенная болезнь
- ✓ **Хронический панкреатит (ХП)**
- ✓ Синдром Золлингера-Эллисона

История изучения хронического панкреатита как кислотозависимого заболевания

- ✓ **1894-1896гг.** - И.Л. Долинский, Л.Д. Попельский доказали тесную сопряженность панкреатической секреции и продукции желудком соляной кислоты как стимулятора секреторной деятельности поджелудочной железы.

- ✓ **1902г.** - У. Байлис, Э.Г. Старлинг выделили химическую субстанцию (гормон секретин), активирующую продукцию панкреатического сока под действием соляной кислоты, поступающей из желудка в тонкую кишку.



Хронический панкреатит

В общей клинической практике 0,2-0,6%, в структуре патологии органов ЖКТ занимает **5,1-9%**.

Мавв И.В., Кавалкин А.Н., Кучерный Ю.А., 2005

Общепризнанная тенденция к увеличению заболеваемости, **рост распространенности** среди взрослых составляет 27,4-50 случаев на 100 тысяч населения, среди подростков и лиц молодого возраста.

Манушалин О.Н., 2001

Клиническое значение ХП связано с риском развития **осложнений, летальность** при которых составляет до **5,5%**.

Нестеренко Ю.А., 2000

Какова рациональная терапия боли при ХП?

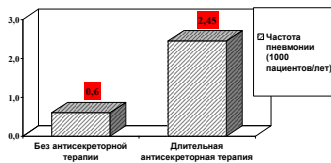
-Воздержание от приема алкоголя

1. **Купирование нарушений сфинктера Одди, разрешение внутривисцеральной гипертензии**
2. **Подавление секреции железы, создание функционального покоя**
 - 2.1. Купирование болевого абдоминального синдрома
 - 2.2. Коррекция внешнесекреторной недостаточности
3. **Улучшение реологии панкреатического секрета**

Эволюция кислотосупрессивной эффективности антисекреторных препаратов

Группа антисекреторных препаратов	Годы появления на фармацевтическом рынке	Подавление базальной желудочной кислотопроизводства, %
Неселективные холинолитики (препараты красавки)	1930е	25-30
Селективные холинолитики (гастроцепин)	1960е	35-45
H ₂ -гистаминоблокаторы	1972	50-70
Ингибиторы протонной помпы	1980е	90-99

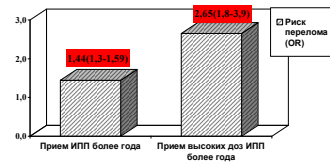
Длительный прием ИПП увеличивает риск развития пневмонии



Когортное исследование: 5551 эпизодов у 364683 лиц

Laheij R., Stukenboom M., Nassing R. et al. Risk of community-acquired pneumonia and use gastric acid-suppressive drugs. JAMA, 2004, 292, 1955-1960

Длительный прием ИПП увеличивает риск перелома шейки бедра



Исследование случай-контроль: 13556 эпизодов, 135386 контроль

Yang Y, Lewis J, Epstein S, Metz D. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. JAMA, 2006, 296, 2947-2953

«В цитоплазме многих клеток человеческого организма локализуется близкий по биохимическому строению фермент-вакуолярная H⁺-АТФ-аза, активность которого в той или иной степени может быть подавлена при использовании ИПП».

Suzuki M., Suzuki H., Hibi T.// J. Clin. Biochem. Nutr. 2008; Vol.42 (2), 87: 71-75

Значение pH-селективности ИПП

Ингибиторы протонной помпы, активирующиеся при кислых значениях pH (<3) (ПАНТОПРАЗОЛ), имеют самый высокий профиль безопасности. В то же время ИПП, активирующиеся при более высоких значениях pH (рабепразол), могут блокировать протонные помпы, расположенные вне желудка (например, фагоцитов, osteoclastов) и вызывать серьезные побочные эффекты.

Ю.П. Успенский (из личного архива)

Преимущества оригинальных лекарственных средств являются (среди производных ПАНТОПРАЗОЛА - КОНТРОЛОК!):

- доказанная эффективность;
- доказанная безопасность;
- инновационность;
- воспроизводимость эффекта;
- жесткий контроль качества.



Показания к назначению парентеральных форм ИПП

лечение повреждений слизистой верхнего отдела ЖКТ

у больных в критических состояниях:

- невозможность перорального использования ИПП (нарушение глотания, проходимость пищевода, ранний n/o период на органах брюшной полости – парез кишечника, трахеопищеводный свищ и т.п.)
- у больных с продолжающимся кровотечением или с угрозой рецидива кровотечения для достижения скорейшего эффекта.

Сравнительная характеристика основных фармакокинетических особенностей ИПП

Параметры	Омепразол 20 мг	Эзомепразол 40 мг	Лансопризол 30 мг	Пантопризол 40 мг	Рабепразол 20 мг
Биодоступность (%)	30 – 65	64 – 89	80 – 85	77	52
C _{max} (мг/л)	0,56-1,67		0,75-1,15	1,1-3,1	
AUC (нмоль·ч) ⁰⁻²⁴	1,11-2,23	4,32-11,21	5,01	9,93	2,12
T _{1/2} (ч)	0,5 – 1,2	1,2	1,3 – 3,0	1,0 – 1,9	1,0 – 2,0
T _{max} (ч)	0,5 – 3,5		1,7	1,1 – 3,1	2,0 – 5,0
Выявление с мочой (%)	77		14 – 23	71 – 80	90

Hubber R. et al., 1996; Weijge L.S., Berardi R.R., 2000; Andersson T. et al., 1996; Spencer C.M., Faulds D., 2000; Yasuda S. et al., 1994

Преимущества пантопризола перед другими ИПП

1. Наименее всего склонен к взаимодействию с другими лекарственными средствами.
2. Среди всех ИПП только пантопризол не способен связываться с другими цистинами в протонной помпе, которые не влияют на продукцию соляной кислоты (нет риска снижения содержания концентрации препарата, доступной для взаимодействия с активными центрами фермента, и развития нежелательных системных эффектов).

«Пантопрозол метаболизируется печеночными ферментами CYP2C19 и CYP3A4, но имеет более низкую афинность к этим ферментам по сравнению с другими ИПП, что объясняет более ограниченные потенциальные возможные взаимодействия».

H. Blume et al., 2006

У пантопрозола меньшее средство к ферментной системе печеночных цитохрома CYP_{2C19} → меньшая вероятность лекарственных взаимодействий

	Ритонавир	Симvastин	Есимvastин	Лансозол	Рабепразол
Aspirin	●	●	●	●	●
Caffeine	●	●	●	●	●
Carbamazepine	●	●	●	●	●
Carbamazepine (oral)	●	●	●	●	●
Clonidine	●	●	●	●	●
Diazepam	●	●	●	●	●
Diclofenac	●	●	●	●	●
Digoxin	●	●	●	●	●
Ethanol	●	●	●	●	●
Orlistat/lamivudine	●	●	●	●	●
Metoprolol	●	●	●	●	●
Nefopam	●	●	●	●	●
Nifedipine	●	●	●	●	●
Phenytoin	●	●	●	●	●
Ramipril	●	●	●	●	●
Ticlopidine	●	●	●	●	●
Theophylline	●	●	●	●	●

● Слабая ингибированность ● Средняя ингибированность ● Сильная ингибированность ● Нет взаимодействия

ИПП и клопидогрель

В мае 2009 года на конференции Общества сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательства (SCAI) были представлены данные, свидетельствующие, что одновременное использование клопидогреля и ИПП значительно повышает риск возникновения инфаркта миокарда, инсульта, нестабильной стенокардии, необходимости повторных коронарных вмешательств и коронарной смерти.

Согласно рекомендациям FDA, опубликованным в 2009г. AGA, не рекомендуется одновременный прием омепразола или эзомепразола с клопидогрелем из-за особенности метаболизма последнего и нарушения образования его активной формы.

Преимущества пантопрозола (КОНТРОЛОК) в достижении кислотосупрессии

- ✓ снижает уровень базальной и стимулированной (независимо от вида раздражителя) секреции соляной кислоты в желудке;
- ✓ единственный из ИПП вызывает необратимую блокаду протонной помпы, а не временное прерывание химической связи, при этом кислотность восстанавливается за счет синтеза новых протонных помп; подавление секреции соляной кислоты сохраняется примерно в течение 3 суток;
- ✓ Единичная доза внутривенно обеспечивает быструю (в течение 1 ч.) дозозависимую ингибицию кислотной продукции: при введении 40 мг кислотная продукция уменьшается на 86%, 60 мг - на 98%, 80 мг - на 99%, причем уменьшается не только кислотная продукция, но и объем желудочной секреции;
- ✓ После внутривенного введения стандартной дозы пантопрозола 80 мг время для возбуждения изолевой кислотности составляет для лансопрозола около 15 ч, для омепразола и рабепразола - около 30 ч, для пантопрозола - примерно 46 ч.

СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КИСЛОТЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (четвертое Московское соглашение).

Стандарты приняты X съездом НОФР 5 марта 2010 года

Для контроля симптомов и лечения осложненной ГЭРБ (рефлюкс-эзофагит, пищевод Барретта) наиболее эффективны ингибиторы протонной помпы (омепразол 20 мг, пантопрозол 30 мг, пантопрозол 40 мг, рабепразол 20 мг или эзомепразол 40 мг), назначаемые 1-2 раза в сутки за 20-30 минут до приема пищи. Длительность основного курса терапии составляет не менее 6-8 недель. У пожилых больных с эрозивным рефлюкс-эзофагитом, а также при наличии внепищеводных синдромов его продолжительность увеличивается до 12 недель. Эффективность всех ИПП при длительном лечении ГЭРБ сходна. Особенности метаболизма в системе цитохрома P450 обеспечивают уменьшенный профиль лекарственных взаимодействий пантопрозола, что делает его наиболее безопасным при необходимости приема препаратов для лечения сопутствующей патологии (клопидогрель, дигоксин, нифедипин, фенитоин, теофиллин, R-варфарин и др.).

Кислотозависимые заболевания

- ✓ Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)
- ✓ Хронический гастрит (гастродуоденит)
- ✓ Язвенная болезнь
- ✓ Хронический панкреатит (ХП)
- ✓ Синдром Золлингера-Эллисона



XXI век – век ГЭРБ

- ✓ Распространенность ГЭРБ у взрослого населения стран Западной Европы и Северной Америки достигает 10 - 20%, в странах Азии – 5%.
Dent J., El-Serafy H.B., 2005
- ✓ Распространенность ГЭРБ в Москве – 23,6%, в крупных городах (Санкт-Петербург, Красноярск, Кемерово, Саранск, Казань и Рязань) - **13,3%**.

Многочетное исследование МЭГРЕ, Лазебник Л.Б., Машиарова А.А., Бордин Д.С. и др., 2005-2007

Ретроспективный анализ результатов обследования и лечения 150 больных в возрасте от 28 до 74 лет, госпитализированных в специализированный стационар ЦНИИ гастроэнтерологии в 2000г., показал, что **хронический панкреатит** сочетается с ГЭРБ в стадии рефлюкс-эзофагита - в 19% случаев.



Васильев Ю.В., Чурикова А.А., 2005; Васильев Ю.В., Машиарова А.А., Яков О.Е., 2005

Практически у всех пациентов, страдающих ХП, выявляется эзофагит той или иной степени выраженности.



Губергриц Н.Б., Крюк Н.А., 2007

Что первично? Хронический панкреатит или ГЭРБ?



Steer M.L., Waxman I., Freedmann S., 1995

Патогенетические особенности ХП развивается до ГЭРБ

- ✓ секреторная активность поджелудочной железы усиливается благодаря воздействию серотонина, гастрина, инсулина, солей желчных кислот и бромбензила. Благодаря наличию секретина, происходит усиление продукции жидкой части сока поджелудочной железы, а благодаря наличию **холецистокинина** - стимулируется ферментативная активность этого органа.
- ✓ Стимуляция панкреатической секреции происходит также и при повышении кислотообразования в желудке, что приводит к **ацидификации двенадцатиперстной кишки (ДПК)**, а затем к повышению синтеза секретина и холецистокинина.
- ✓ одной из ведущих причин **ацидификации ДПК** является экзокринная панкреатическая недостаточность;
- ✓ **Дуоденальная гипертензия** вначале является компенсированной, далее **субкомпенсированной** - следующим этапом сброса повышенного давления в просвете желудка и ДПК является развитие **гастроэзофагеального или дуоденогастроэзофагеального рефлюкса**.

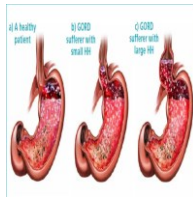
Патофизиология ГЭРБ

- ✓ При детальной оценке уровня pH в различных отделах желудка у **здоровых добровольцев**, было доказано, что **после приема пищи** на поверхности содержимого желудка в зоне **гастроэзофагеального соединения** образуется **слой мукобифицированной кислоты**, названный **«кислотным карманом»**;
- ✓ скопление несвязанных кислот, находящихся в прямом контакте с гастроэзофагеальным переходом и являющихся **источником посттранзиторного кислотного рефлюкса**;
- ✓ **Кислотный карман** является **источником кислоты, поступающей в дистальный отдел пищевода**.



Fletcher J., Witz A., Young J., Vallance R., McCall K.E., 2001

Положение кислотного кармана (по Beaumont и соавт., 2010)



Любое смещение кислотного кармана выше диафрагмы представляет собой значимый фактор риска усиления кислотного рефлюкса при ГЭРБ

Патогенез ГЭРБ: новое

- ✓ **кислотное просачивание** через **интактный нижнепищеводный сфинктер (НПС)** – **«внутрисфинктерный рефлюкс»**;
- ✓ данный феномен отмечается преимущественно **после еды**;
- ✓ «Основным различием между пациентами с рефлюксом и здоровыми лицами являлась толщина «влажного слоя» (жидкого слоя на поверхности слизистой), облегающего просачивание кислоты в дистальный отдел пищевода»;
- ✓ **дистальное открытие сфинктера без полного расслабления**;
- ✓ эксперты пришли к выводу о том, что **внутрисфинктерный рефлюкс может играть важную роль в развитии таких изменений как эрозия, язвы и метаплазия**.

Kahrilas P., 2012

Дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс

- ✓ **Компоненты дуоденального содержимого, повреждающие СО пищевода** - желчные кислоты, **лизолецитин** и **трипсин**
- ✓ **Конъюгированные желчные кислоты** (в первую очередь тауриновые конъюгаты) и **лизолецитин** обладают более выраженным повреждающим эффектом на СО пищевода **при кислом pH (pH 2 - 4)**, что определяет их синергизм с **соляной кислотой** в патогенезе эзофагита.
- ✓ **Неконъюгированные желчные кислоты** (нонизированные формы легче проникают через СО пищевода) и **трипсин** более **токсичны при нейтральном и слабощелочном pH (pH 5 - 7)**, т. е. их повреждающее действие в присутствии ДЭР усиливается на фоне медикаментозного подавления кислого рефлюкса.

Richter J.E., 2001; Nehra D., 2003

Патогенетические особенности ГЭРБ развивается до ХП

ГЭРБ сопровождается повышенной желудочной секрецией. При этом происходит **закисление** просвета не только пищевода, но и ДПК.

Modlin I.M., Sachs G., 2004

Избыточная секреторная стимуляция ПЖ, **постоянное «подстегивание» ПЖ**, что приводит к так называемому «реактивному», а затем и к полноценному ХП.

Губергриц Н.Б., Барынова Н.Е., Белова В.В. и др., 2002; Dominguez-Munoz J.E., 2005

Патогенетические особенности ГЭРБ развивается до ХП [2]

Закисление дуоденального просвета само по себе способствует precipitation желчных кислот, а значит, **мешает реализации действия панкреатической липазы** (липаза может полноценно гидролизовать жиры только совместно с желчными кислотами).

Белова В.А., Демин Н.Б., Катаева Н.Н. и др., 2000; Губергриц Н.Б., Барынова Н.Е., Белова В.В. и др., 2002

Это механизм формирования вторичной (гастронейной) панкреатической недостаточности из-за повышенной желудочной секреции. **Закисление просвета ДПК, особенно если это сочетается с инфекцией Helicobacter rubrum, вызывает дуоденит**, в состав которого входит и отек фатерова соска, то есть **палпалит**. Палпалит – угроза для ПЖ, так как при наличии отека фатерова соска **нарушается отток панкреатического секрета**.

Мащурин В.И., Паушин Ю.Ф., Плавунов Н.Ф., 2004

У пациентов развивается **дуоденостаз** и вступает в действие вышеописанный механизм развития **вторичной ГЭРБ**.

Белова В.А., Демин Н.Б., Катаева Н.Н. и др., 2000; Губергриц Н.Б., Кристин Т.Н., 2000; Матов И.В., Каспын А.И., Иурчевый Ю.А., 2005

Клиническая картина

Хронический панкреатит в период обострения "затушевывает" клиническую картину сопутствующей ему ГЭРБ.
В первую очередь это относится к ГЭРБ в "эндоскопически "негативной" стадии.

Васильев Ю.В., 2005

Клиническая картина (2)

- ✓ **возникновение или усиление метеоризма** у больных приводит к усугублению течения ГЭРБ, провоцируя появление **выраженной изжоги**, а также **чувства дискомфорта**, **болей** в эпигастрии и/или за грудиной, в области мечевидного отростка.
- ✓ у пожилых больных с длительным анамнезом ХП и ГЭРБ болевой синдром может отсутствовать, изредка появляется изжога, в то время как морфологические изменения поджелудочной железы и слизистой пищевода могут иметь выраженный характер.
- ✓ наблюдаются нарушения эвакуаторной функции желудка, проявляющиеся **чувством быстрого насыщения, тошнотой, рвотой.**



Диагностика сочетанного ХП и ГЭРБ

по данным суточной компьютерной рН-метрии чаще отмечается **нормальность желудочной секреции с дуоденогастральным рефлюксом**, возможно, за счет "разбавления" кислоты желудочного сока содержимым двенадцатиперстной кишки, ретроградно поступающим через привратник в желудок.

Васильев Ю.В., Маширова А.А., Янова О.Е., 2005

Подходы к терапии

- ✓ Является **комплексной**;
- ✓ Важно преодолеть **проблему полипрагмазии**, особенно актуальную при лечении пожилых пациентов и назначить **рН-селективные, не склонные к лекарственным взаимодействиям антисекреторные препараты – КОНТРОЛОК**;
- ✓ Оптимально использовать **препараты с суммационным клиническим эффектом- препараты альгиновой кислоты - ГЕВИСКОН.**



Успенский Ю.П., 2005

Альгинатные препараты ГЕВИСКОН: антирефлюксная терапия

- ✓ природные соединения;
- ✓ не всасываются, механизм действия имеет физическую природу;
- ✓ образуют гель, защищающий слизистую оболочку желудка и пищевода;
- ✓ **нейтрализуют соляную кислоту;**
- ✓ **адсорбируют и преципитируют пепсин, адсорбируют желчные кислоты;**
- ✓ **формируют прочный вязкий барьер-рафт (плот)**, т.е. длительное стойкое кислотопротективное действие ;
- ✓ реализуют цитопротективные эффекты;
- ✓ стимулируют секрецию бикарбонатов;
- ✓ обладает существенными временными рамками для поддержания интрагастрального рН>4 ед., что является неотъемлемым условием достижения клинико-эндоскопической ремиссии.



ГЕВИСКОН

Обладает **пребиотическими свойствами**; способствует поддержанию оптимального качественного и количественного состава кишечных микроорганизмов за счет увеличения содержания облигатных (бифидобактерии, лактобациллы) и уменьшения - условнопатогенных и патогенных бактерий.

Натриевая и кальциевая соли альгиновой кислоты уменьшают чрезмерную перистальтику кишечника способствуют уменьшению не только проявлений дисбиотического характера, но и **нормализации моторно-кинетических нарушений пищеварительного канала.**

ГЕВИСКОН



1. **не влияет на фармакокинетику совместно принимаемых лекарственных препаратов;**
2. **фармакологическая совместимость альгинатов с антисекреторными препаратами (с ИПП),** что создает реальные возможности для реализации их аддитивного эффекта, особенно в случаях необходимости выраженного подавления кислотопродукции в желудке.

Фиксированная комбинация альгинат + антацид ГЕВИСКОН ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- ✓ **Приводит к смещению или исчезновению кислотного кармана**
- ✓ способен **нейтрализовать «кислотный карман» у 75% больных;**
- ✓ **приводит к диспозиции «кислотного кармана»** от зоны гастрозофагеального соединения и замене «кислотного кармана» содержимым с менее кислым рН.

Kahrilas R.J., Sifrim D., 2008



Fox M., et al., 2011

Проф. Ю.П. Успенский

Еще немного о Гевисконе и продолжем бороться за обеспечение физиологического покоя поджелудочной железы

Tran T, Lowry A, El-Serag H Meta-analysis: the efficacy of gastro-oesophageal reflux disease drugs
 Aliment. Pharmacol. Ther. v25 12 p.143-53 2007

A meta-analysis of randomized controlled trials suggests **alginic acid may be the most effective** of non-prescription treatments with a number needed to treat.

Мета-анализы рандомизированных контролируемых исследований позволяют судить, что **альгиновая кислота может быть наиболее эффективным средством** безрецептурной терапии для нуждающихся в лечении

СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 (четвертое Московское соглашение).

Стандарты приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года

При **эндоскопически негативной ГЭРБ**, а так же при неэффективности ИПП, **возможна монотерапия альгинатами** (гевискон 20 мл или гевискон-форте 10 мл 4 раза в день: через 30-40 минут после приема пищи и вечером, перед сном) продолжительностью не менее 6 недель.

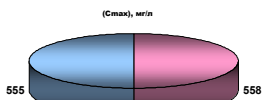
СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ КИСЛОТОЗАВИСИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
 (четвертое Московское соглашение).

Стандарты приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 года

Для ИПП характерен отсроченный эффект первой дозы, что не позволяет их использовать для быстрого купирования симптомов. Для быстрого облегчения изжоги следует использовать препараты **альгиновой кислоты (альгинаты)**. В начале курса терапии ГЭРБ рекомендуется комбинация ИПП с **альгинатами** (гевискон по 20 мл или гевискон форте 10 мл 4 раза в день: через 30-40 минут после приема пищи и вечером, перед сном) до достижения стойкого контроля симптомов (изжоги и рефургитации).

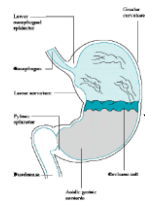
Влияние Гевискона на фармакокинетику ИПП

максимальная концентрация Омепразола в крови



□ Группа, получавшая омепразол
 □ Группа, принимавшая омепразол вместе с Гевискон форте

Detmar et al., 2004



Одновременный прием Гевискона и Омепразола не влияет на формирование и длительность функционирования альгинатного барьера Гевискона

Detmar et al., 2005

Наиболее распространенные мифы, связанные с полиферментной терапией:

- Полиферментная терапия показана только больным ХП с выраженными клиническими проявлениями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и не показана при болевой форме
- Длительное (более 3-х недель) применение заместительной полиферментной терапии приводит к снижению или утрате собственной ферментообразующей функции поджелудочной железы
- Незначительные количества панкреатических энзимов, содержащихся в препарате, вызывают клиническое улучшение



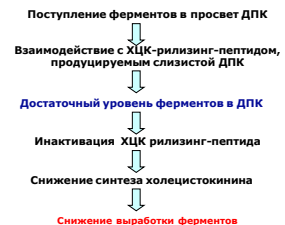
Г.Ф. Коротко, 2006г.

«Полиферментная терапия не только замещает дефицит панкреатических ферментов в кишечном пищеварении, но и минимизирует секреторную деятельность поджелудочной железы (создание физиологического покла) путем генерализованного торможения панкреатической секреции с двенадцатиперстной кишки по принципу обратной связи».

Физиологическая регуляция (по механизму обратной связи) выработки собственных ферментов pancreas



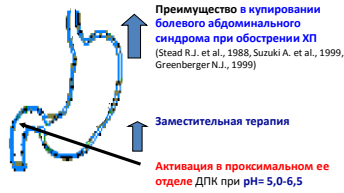
Физиологическая регуляция (по механизму обратной связи) выработки собственных ферментов pancreas



Две точки приложения полиферментной терапии больных с заболеваниями поджелудочной железы



Таблетированные препараты, содержащие панкреатин



Если для купирования боли панкреатического происхождения применяются микрокапсулированные полиферментные препараты в энтеросолюбильной оболочке?

«Ферменты не успевают активироваться в 12ти перстной кишке, низкая активность протеаз не позволяет превратить стимуляцию панкреатической секреции по механизму обратной связи вследствие чего не снижается давление в протоках и паренхиме поджелудочной железы».

Если для купирования боли панкреатического происхождения применяются таблетированные полиферментные препараты в кислотоустойчивой оболочке?

«Попадание ферментов поджелудочной железы (прежде всего трипсина) в 12ти перстную кишку разрушает рилизинг-пептиды секретина и холецистокинина и вызывает уменьшение панкреатической секреции, обеспечивая функциональный покой органа».

А.В. Осиповичкин
клиника пропедевтики ММА им. И.М. Сеченова
(руководитель АМН РФ В.Т.Ивашкин)

А.В. Осиповичкин
клиника пропедевтики ММА им. И.М. Сеченова
(руководитель АМН РФ В.Т.Ивашкин)

Мезим 10.000 или Мезим 20.000

- Оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции
липазы 10 000 ЕД
амилазы 7500 ЕД
протолазы 375 ЕД
- Кислотоустойчивость
 - Таблетки, покрытые кислотоустойчивой оболочкой, гарантирующей «выпуск» ферментов в ДПК
- Отсутствие в составе пепсина и желчных кислот
- Способствуют избыточной панкреатической секреции и усиливают абдоминальный синдром; усугубляют диарею, стимулируют перистальтику кишечника
- Возможность длительной терапии по доступной цене



Клиническое исследование эффективности препаратов Мезим 10 000 и капсулированного микрогранулированного панкреатина в аналогичной дозировке по липазе (Креон® 10 000) в лечении хронического панкреатита

(болеева форма, умеренные нарушения внешнесекреторной функции поджелудочной железы)

Клиника пропедевтики, гастроэнтерологии и гелатологии им. В. Х. Васильенко ММА, Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., 2009 г

Мезим® 10 000 более эффективен при лечении панкреатической боли, чем капсулированные формы панкреатина



215

216

Результаты исследования

- Мезим® 10 000** более эффективен при лечении панкреатической боли, чем капсулированные формы панкреатина ($p < 0,05$)
- Мезим® 10 000** обеспечивает сравнимую с капсулированными микрогранулированными препаратами панкреатина компенсацию недостаточности внешнесекреторной функции поджелудочной железы
- На фоне терапии **Мезимом 10 000** осложнения в виде запоров регистрируются существенно реже, чем при аналогичной терапии капсулированными микрогранулированными препаратами панкреатина ($p < 0,05$)

Указанные выводы позволяют рекомендовать Мезим® в качестве препарата выбора для больных хроническим панкреатитом (объемная форма с умеренными показателями внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы)

Клиника пропедевтики, гастроэнтерологии и гепатологии им. В. X. Василенко

217

Пангрол

Новый капсулированный ферментный препарат, содержащий минитаблетки одинакового размера 2*2 мм

Форма выпуска:

Пангрол 10 000 ЕД	20 капсул	50 капсул
Пангрол 25 000 ЕД	20 капсул	



Пангрол

Иновационная технология «Eurand Minitabs® Technology»

- Используется многократное прессование субстанции, лазерная резка плотных частиц размером 2*2 мм, которые называются минитаблетками. В каждой капсуле содержится стандартизированное количество минитаблеток. **1 минитаблетка ~ 500 ЕД липазы**
- Применение полимеров типа Eudragit® (инновационное галеновое решение) дает возможность получить минитаблетки с **функциональной мембраной и энтеросолюбильным покрытием**.
- Функциональная мембрана обеспечивает **модифицированное высвобождение липазы** (пролонгированное)



Пангрол® 10 000
Пангрол® 25 000

Преимущества

Минитаблетки препарата Пангрол произведены по технологии «EURAND MINITABS® TECHNOLOGY»

Высокий профиль безопасности компонентов соответствует требованиям Европейской Фармакопеи

- Минитаблетки имеют одинаковый размер 2 мм*2 мм
- 1 минитаблетка Пангрол® ~ 500 ЕД липазы
- Минитаблетки покрыты инновационной функциональной мембраной
- Контролируемое высвобождение липазы
- Равномерность перемешивания с пищей
- Оптимальная активация ферментов

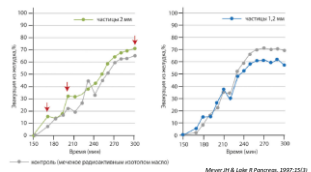


Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Panгрол 10,000, 25,000) Kobobojazsk MK, Zgodia MM

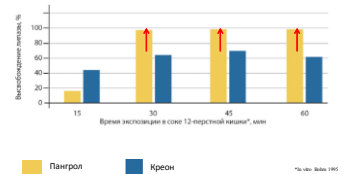
Пангрол® 10 000
Пангрол® 25 000

Преимущества минитаблеток

Минитаблетки обеспечивают одновременный пассаж с химусом из желудка в 12-ти перстную кишку.



Благодаря инновационной технологии обеспечивается **более полное Высвобождение липазы из минитаблеток (≥ 95%) и пролонгированное действие** в сравнении с аналогами



Пангрол® 10 000
Пангрол® 25 000

Преимущества

Отсутствует разница между минитаблетками и минимикросферами в отношении гастроинтестинального транзита и эффекта на клиническую симптоматику хронического панкреатита.

1. Eurand Minitabs – the innovative application formula of a pancreatic enzyme complex (Panгрол 10,000, 25,000) Kobobojazsk MK, Zgodia MM
2. J. Kozicki, L.C. Jock, S. Davis (Statistical analysis of non-disintegrating tablets in fed subjects, 1989).
3. Ibidem in volume 1995 «Статистика» et al. Black-Mod 1994/95

Пангрол® 10 000
Пангрол® 25 000

Эффективность минитаблеток

Достоверно снижается статорея на 5 день лечения у больных с тяжелой формой недостаточности ПЖ



Варианты, режимы дозирования и длительность приема

Клинический вариант ХП	Доза в МЕ	Длительность приема
1. С умеренными или преобладающим болевым синдромом	При умеренной выраженности боли: 10 000 3 р/д При выраженной боли: по 20 000 3 р/д (парку с приемом спазмолитиков, либо анальгетиков)	До купирования боли (в среднем 10-14 дней), затем – по требованию
2. С болевым синдромом и выраженной недостаточностью	В среднем по 25 000 3 р/д (может быть рекомендован пангрол)	От 10 дней до 1 месяца, затем – по требованию
3. С преобладающей внешнесекреторной недостаточностью	При легкой степени: пангрол 10 000 3 р/д; При умеренной: пангрол 25 000 3 р/д; При выраженной: пангрол 50 000 3 р/д	Длительность приема определяется количеством клинического эффекта вплоть до постоянного приема при необходимости

Следует ли назначать полиферментные препараты больным острым панкреатитом?

- Больным с острым отечным панкреатитом легкой степени полиферментные препараты показаны к назначению после купирования острой фазы воспаления (редукции отека, уклонения в кровь ферментов поджелудочной железы и пр.) в целях консолидации ремиссии;
- Больным, перенесшим атаку острого панкреатита тяжелого и средней тяжести полиферментные препараты показаны к назначению после достижения стойкой ремиссии в целях уменьшения явлений мальабсорбции и мальдигестии.
Тем и другим Мезим форте 10.000 может быть назначен 10-20.000 МЕ на прием пищи в течение 2-3 месяцев.

Следует ли назначать полиферментные препараты больным раком поджелудочной железы?

- Заместительная полиферментная терапия показана после резекции части поджелудочной железы по поводу опухоли в целях предотвращения развития экзокринной недостаточности органа, явлений мальдигестии и малабсорбции, трофологической недостаточности.



Всем ли больным с хроническим панкреатитом показана ферментная терапия? Единство формы и содержания с патофизиологических позиций. Клинические примеры.

Доцент Ю.А. Фоминых



Клинический случай №1

- Пациент М., 37 лет обратился за медицинской помощью к участковому врачу поликлиники;
- Жалобы: боли опоясывающего характера выраженной интенсивности в верхних отделах живота, усиление интенсивности болей связывает с приемом жирной пищи и алкоголя (пиво, энергетические напитки, водка).



Анамнез заболевания

- Считает себя больным в течение 5-6 мес., когда периодически стали возникать боли выраженной интенсивности в верхних отделах живота на фоне приема алкоголя.
- При полном отказе от алкоголя жалобы отсутствовали.
- Самостоятельно принимал антациды без эффекта.
- Ухудшение связывает с проведенным отпуском, когда в течение 2 нед. принимал жирную пищу, употреблял значительное количество разнообразного алкоголя, в результате чего возникли боли в животе, приобрели практически постоянный характер.

Анамнез жизни

- ✓ **Наследственность:** не отягощена.
- ✓ **Профессиональный анамнез:** работает слесарем.
- ✓ **Вредные привычки:** курит по 1 пачке сигарет в день, употребляет алкоголь (чаще пиво (до 2-3л.) или водку (300-500г.) вечером в пятницу и по выходным, по утрам 2-3 раза в неделю энергетические напитки).
- ✓ Живет один, питается нерегулярно, часто употребляет «fast-food».

Дозы алкоголя для печени и поджелудочной железы (ПЖ)

БЕЗОПАСНЫЕ ДОЗЫ АЛКОГОЛЯ	210 мл этанола (530 мл водки) в неделю
ОПАСНЫЕ ДОЗЫ АЛКОГОЛЯ	80-160 мл этанола (200-400 мл водки) в сутки
ОЧЕНЬ ОПАСНЫЕ ДОЗЫ АЛКОГОЛЯ	>160 мл этанола (>400 мл водки) в сутки

Опасная доза для поджелудочной железы в 2 раза меньше, чем для печени!

Клинические данные

- **Объективное обследование:** болезненность в зоне Шоффара и точке Мейо-Робсона.
- При **лабораторном обследовании:**
- ✓ **Биохимия крови** – повышение уровня **амилазы в 2 раза;**
- ✓ **Тест на фекальную эластазу** в норме.
- При **инструментальном обследовании:**
- ✓ **УЗИ органов брюшной полости** – поджелудочная железа не увеличена, контуры нечеткие, паренхима повышенной эхогенности, диффузно неоднородная.



Диагноз алкогольного панкреатита

- ✓ Молодой возраст пациента
- ✓ Злоупотребление алкоголем
- ✓ Короткий анамнез заболевания
- ✓ Наличие болевого синдрома
- ✓ Отсутствие экзокринной недостаточности, подтверждающееся данными эластазного теста



Диагностическая формулировка по МКБ-10

- **K86.0** - Хронический панкреатит алкогольной этиологии

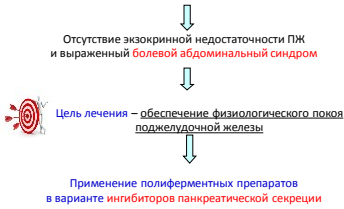


У пациента отсутствуют признаки экзокринной недостаточности поджелудочной железы, присутствует болевой абдоминальный синдром. Есть ли необходимость в ферментах?

- **Да**, потому что назначение ферментов вызывает **генерализованное торможение секреторной деятельности поджелудочной железы** и по механизму обратной связи обеспечивает **условия физиологического покоя ПЖ**.



Точка приложения полиферментной терапии при заболеваниях поджелудочной железы

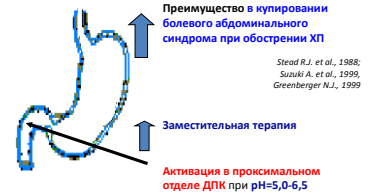


Следует ли назначать больным с гиперсекреторным типом хронического панкреатита комбинированный ферментный препарат с содержанием желчных кислот?

- ✓ Назначение желчесодежащих препаратов усиливает перистальтику, вызывает гиперосмотическую диарею.
- ✓ Кроме того, желчь сама по себе является стимулятором поджелудочной железы.
- ✓ При обострении и болевом синдроме данные лекарственные средства **не должны назначаться**, поскольку могут ухудшить состояние больного.



Таблетированные препараты, содержащие панкреатин



Фармакоэкономические преимущества

Клинический вариант ХП	Дозировка по липазе	Мезим® 10000 / Мезим® 20000	Стоимость терапии
			1 день, руб.*
✓ Внешнесекреторная недостаточность легкой степени; ✓ Болевой синдром легкой и средней степени	10 000 ЕД 1 таб. 3 раза в день	33,7	44,2-49,8
✓ Внешнесекреторная недостаточность средней и тяжелой степени; ✓ Болевой синдром тяжелой степени	20 000 ЕД 1 таб. 3 раза в день 20 000 ЕД 2 таб. 3 раза в день	48,4 96,9	78,4-98,9 156,7-197,8

*** Государственный реестр лекарственных средств содержит цены на лекарственные средства, относящиеся к федерально значимым необходимым и важнейшим лекарственным препаратам (включая НДС), по состоянию на 21.01.2013г.

Какие еще препараты могут использоваться для лечения больного с болевой формой хронического панкреатита?

- ✓ Ингибиторы протонного насоса (**ИПП-контролол**) - при гиперферментной форме заболевания.
- ✓ Селективные спазмолитики - при явлениях дуэктальной гипертензии.
- ✓ Синтетический аналог соматостатина - при некупируемом болевом синдроме.
- ✓ Поликомпонентные пробиотики с высоким содержанием бифидо- и лактобактерий.



Больному М. были назначены

1. Категорический отказ от алкоголя!!!!
2. Таблетированный ферментный препарат **МЕЗИМ ФОРТЕ** в дозе 20.000МЕ по липазе 3р/сут. до купирования боли (в среднем 10-14 дней), далее по требованию;
3. Ингибитор протонной помпы **контролол** по 20мг. 1 раз в день за 30 мин. до завтрака
4. Пробиотик поликомпонентный мультиштаммовый **РИОФЛОРА БАЛАНС** по 2 капсулы 2 раза в день.

Больной М.: результаты терапии

- ✓ В результате терапии Болевой абдоминальный синдромы был купирован;
- ✓ Пациент продолжает наблюдаться у районного гастроэнтеролога, находится в состоянии алкогольной абстиненции.



Клинический случай №2

- Больной К., 55 лет, поступил на гастроэнтерологическое отделение больницы Святой Елизаветы с диагнозом «хронический панкреатит, стадия обострения, непрерывно рецидивирующее течение, с нарушением внешнесекреторной функции поджелудочной железы, с болевым и диспепсическим синдромами».

При поступлении предъявлял жалобы

- ✓ На интенсивную боль в верхней части живота, которая носит опоясывающий характер,
- ✓ Боль сопровождается тошнотой, рвотой по утрам,
- ✓ На жидкий стул 3-5 раз в день, жирный, мажущий, трудно смываемый с унитаза,
- ✓ На метеоризм,
- ✓ На выраженную слабость,
- ✓ Снижение массы тела на 5 кг. в течение года

Клинические проявления синдрома внешнесекреторной недостаточности

- Вздутие, урчание в животе;
- Изменения частоты (учащение стула до 3-5 раз в сутки) и консистенции стула (неустойчивый, поносы, запоры), обильный (более 200 г/сутки), зловонный, из-за появления жировых «включений» кал приобретает белесовато-белую окраску (иногда становится «блестящим», с жирным блеском) и остатками непереваренной пищи. При спуске кала водой на дне унитаза остается «жирное» пятно;
- Падение веса тела в сочетании с нормальным или повышенным аппетитом;
- Проявления гиповитаминозов (особенно А, D, Е, К).



Данные анамнеза

- **Профессиональный анамнез:** работает начальником отдела снабжения;
- **Вредные привычки:** курит в течение 30 лет по 1/2-1 пачке в день; употребление алкоголя - 2-3 бутылки пива (1-1,5л) ежедневно, крепкие алкогольные напитки «по праздникам» 100 мл водки;
- **Наследственность:** у матери – гипертоническая болезнь, отец – умер от инфаркта миокарда;
- **Режим и характер питания** – основные приемы пищи в кафе (на работе), нерегулярные, частые «перекусы» бутербродами.

Данные обследования

- При объективном исследовании - живот несколько вздут, при пальпации – болезненность в зоне Шоффара и точке Мейо-Робсона.
- **Лабораторные показатели:**
 - ✓ Амилаза крови – 83 Ед/л (норма-28 -100 Ед/л),
 - ✓ Диастаза мочи – 52 Ед (норма - 32-64 Ед),
 - ✓ фекальная эластаза – 185 мкг/г каловых масс (эзокринная недостаточность умеренной степени тяжести (ПЖ)
- **Инструментальные данные:** при ультразвуковом исследовании – поджелудочная железа увеличена, эхогенность неравномерно снижена, контуры нечеткие, имеются единичные кальцинаты.

Формулировка диагноза (МКБ-10)

- **K86.0** - Хронический панкреатит алкогольной этиологии;
- **K86.1** - Другие хронические панкреатиты;
- Хронический панкреатит, болевая форма, рецидивирующее течение, обострение
Внешнесекреторная недостаточность средней степени выраженности.



Интерпретация результатов анализа эластазы-1 в кале

- ✓ Легкая степень экзокринной недостаточности поджелудочной железы соответствует содержанию эластазы-1 на уровне 200-500 мкг в 1 г кала;
- ✓ средняя степень - < 200 мкг в 1 г кала;
- ✓ тяжелая степень - < 100 мкг в 1 г кала.



Результаты теста на эластазу влияют на подбор дозы полиферментного препарата, поскольку по полученным показателям оценивается ферментативная активность поджелудочной железы. Таким образом, этот тест, помимо диагностического, имеет и терапевтическое значение.

Следует ли учитывать показатели эластазы-1 при выборе дозы ферментного препарата?

- **Да, чем более выражена экзокринная недостаточность по данным эластазного теста, тем более высокая доза полиферментных препаратов требуется.**



Больному К. были назначены

1. Отказ от алкоголя; диета с механическим, физическим и химическим щажением
 2. Микроаблетируемая форма панкреатина **ПАНГРОЛ** в дозе 25.000 МЕ по липазе 3 раза в сутки на основные приемы пищи и в дозе 10.000МЕ по липазе на перекусы.
 3. Пробиотик **РИОФЛОРА БАЛАНС** по 2 капсулы 2 раза в день.
- ✓ В результате лечения болевого и диспепсического синдромы были купированы, нормализовался стул.
 - ✓ Больной выписан под наблюдение районного гастроэнтеролога;
 - ✓ Чрез 2 месяца терапии была зарегистрирована прибавка массы тела на 2 кг.



Вывод:

полиферментная терапия показана всем пациентам с заболеваниями поджелудочной железы, как с наличием болевого абдоминального синдрома различной степени выраженности, так и с проявлениями внешнесекреторной недостаточности

*Проф. В.П. Новикова
А как лечить детей?*

Экзокринная недостаточность ПЖ является показанием для назначения ферментов у детей

ФЕРМЕНТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ СПОСОБСТВУЮТ:

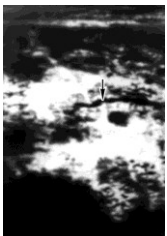
- гидролизу пищевых веществ (заместительная терапия внешнесекреторной недостаточности ПЖ)
- уменьшение абдоминального синдрома при панкреатите

Основные направления терапии при относительной экзокринной недостаточности ПЖ

- Устранение избыточного бактериального обсеменения тонкой кишки
- Восстановление нормальной микробной флоры тонкой кишки
- **Улучшение кишечного переваривания и всасывания**
- Восстановление нарушенной моторики кишечника

Схемы назначения панкреатических ферментов

Схемы терапии	Постоянная терапия	Аптернирующие схемы терапии (1-3 недели)	Терапия «по требованию» (1-3 раза)
Формы	Микроаблетируемые и микрогранулированные препараты	Микроаблетируемые и микрогранулированные препараты	Таблетированные (чистые панкреатины) и комплексные препараты
Показания	Врожденные заболевания поджелудочной железы с постоянным снижением экзокринной функции	Обострение хронического вторичного панкреатита и резкие изменения ПЖ	Нарушение диеты, интеркуррентные заболевания с явлениями мальабсорбции
Цель	Заместительная	Создание условий физиологического покоя и ингибция секреции	Создание условий физиологического покоя



несмотря на клиническое улучшение, полное восстановления экзокринной функции не происходит, поэтому длительность заместительной ферментной терапии решается строго индивидуально. В условиях ферментной недостаточности возникает ситуация постоянной эндогенной стимуляции ПЖ гуморальными факторами (холестеролином, и его релазинг. У детей с резкими изменениями поджелудочной железы рекомендуется применение альтернирующих схем ферментной терапии, а так же назначение их «по требованию» до купирования клинически проявлений мальабсорбции, болевого синдрома.

применяются при гипомоторных дискинезиях желчного пузыря, постхолецистектомическом синдроме, хронических потерях желчи. Диметикол, входящий в состав некоторых ферментов, увеличивает их эффективность путем уменьшения метеоризма.

- Также показанием к ферментной терапии являются энтеропатии и воспалительные заболевания кишечника, при которых ускорено время транзита по ЖКТ, характерны ацидификация содержимого кишечника, нарушение процессов полостного и пристеночного пищеварения.



Пангрол современный капсулированный ферментный препарат, произведенный по инновационной запатентованной технологии, позволяющей обеспечить высокую эффективность лечения и удобство подбора дозировок детям

Кислотоустойчивая оболочка минитаблеток способствует защите от агрессивных факторов в желудке и началу активации ферментов в кишечнике

Препарат	Высвобождение липазы в течение 2-часовой экспозиции в желудочном соке (in vitro, pH 1), %
Пангрол 10 000	0
Пангрол 25 000	0

© 2010, Abbott Laboratories

Пангрол в педиатрической практике

Выводы исследователей*

- КУПИРУЕТ ДИСПЕПСИЧЕСКИЙ И БОЛЕВОЙ СИНДРОМ ДЕТЕЙ С ФД (О.Ю. Белоусова, И.Г. Солодовниченко, – 2013)
- КУПИРУЕТ МЕТЕОРИЗМ, УРЧАНИЕ, АБДОМИНАЛЬНЫЙ И ДИСПЕПСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ, НОРМАЛИЗУЕТСЯ КОПРОГРАММА У ДЕТЕЙ С ХЗ ОРГАНОВ ПИЩЕВАРЕНИЯ (Т.В. Ярошевская, Н.Б. Сапа, О.А. Недава, 2012)
- ОБЕСПЕЧИВАЕТ ОПТИМИЗАЦИЮ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ И ТРОФИКИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ ОКИ (И.В. Солодова, С.Н. Неделевская, В.И. Мауэр, 2010)
- КУПИРОВАН ПАРЕЗ КИШЕЧНИКА, НОРМАЛИЗОВАЛСЯ СТУЛ У ДЕТЕЙ С ОБСТРУКТИВНЫМ БРОНХИТОМ (А.С. Сенаторова с соавт., 2010)
- ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА У ДЕТЕЙ (Н.Л. Арвев с соавт., 2011)

* Исследования проводились, проводились в Украине

Пангрол

Включен в список ЖНВЛП

Форма выпуска:

Пангрол 10 000 ЕД	20 капсул	50 капсул
Пангрол 25 000 ЕД	20 капсул	



Рекомендации по подбору дозы ферментов

- Доза ферментного препарата подбирается индивидуально в течение первой недели лечения, в зависимости от выраженности экзокринной недостаточности поджелудочной железы.
- Она рассчитывается по липазе, необходимо начинать с 1000 ЕД липазы на кг массы.
- В случае отсутствия эффекта доза препарата постепенно увеличивается под контролем копрограммы. При тяжелой экзокринной недостаточности поджелудочной железы используются более высокие дозировки – 4000-5000 ЕД и выше на кг массы ребенка по липазе.

Относительная экзокринная недостаточность

- Стартовая доза**
 - Младше 1 года
 - 4 кг - 1200 ЕД липазы на 1 кормление (примерно, 6000 ЕД в сутки).
 - 7 кг - 2500 ЕД липазы на 1 кормление (примерно, 12 500 ЕД в сутки).
 - 10 кг - 3500 ЕД липазы на 1 кормление (примерно, 17 500 ЕД в сутки).
 - Примечание: из расчета 300 ЕД на 1 г жира в липиде (50% от дозы при абсолютной недостаточности) и потребности в г жира на 1 кг массы тела в сутки.
- Старше 1 года**
 - 1 год - 5 лет - 1500-1000 ЕД липазы/кг в сутки.
 - 5-17 лет - 1000-500 ЕД липазы/кг в сутки.
- Суточная доза разделяется на 3-4 основных приема пищи, а во время приема легкой закуски принимает половину индивидуальной дозы.
- Капсулы следует принимать во время или сразу после каждого приема пищи (в т.ч. легкой закуски), проглатывать целиком, не разламывать и не разжевывать, запивая достаточным количеством жидкости.

Обоснование расчетов дозы панкреатина

Возраст, г	Вес, кг	Индивидуальная потребность в жире, г/сут	Кол-во липазы из расчета 300 ЕД/сут	Суточная липаза ЕД/сут	Дозировка препарата с 10000 ЕД липазы в 1-х капсулах	Дозировка Пангрора минитаблеток/сутки
6 мес - 1 г	8-10	45	13500	1887-1950	114-6 раз	6-8 табл-6 раз
1-1,5	10-12	48	14400	1440-1200	11-4 раза	7 табл-4 раза
1,5-3	12-15	53	15900	1325-1040	11-4 раза	8 табл-4 раза
3-4	15-17	63	19000	1266-1117	11-4 раза	9-10 табл-4 раза
5-6	19-22	72	21600	1000	11-4 раза	10-11 табл-4 раза
7-10	25-30	80	24000	960-800	11-3 раза	1 табл-3 раза
11-13	35-40	96	28800	822-720	1-3 раза	19-20 табл-3 раза
14-17	50	100	30000	600	1-3 раза	20 табл-3 раза

Подозрение на экзокринную недостаточность поджелудочной железы
 ↓
 Копрограмма как скрининговый метод
 Определение эластазы-1 и липидограмма кала как диагностические методы
 ↓
 Решение вопроса о необходимости заместительной терапии препаратами панкреатических ферментов
 ↓
 Назначение высокоактивных препаратов панкреатических ферментов **Пангрол**
 ↓
 Контрольная липидограмма кала
 Определение адекватности дозы препарата
 ↓
 Длительная заместительная терапия
 ↓
 Контрольное определение эластазы-1 в кале
 Липидограмма кала
 ↓
 Решение вопроса о продолжении терапии



Стратегии назначения ферментных препаратов.

Для купирования нарушений пищеварения

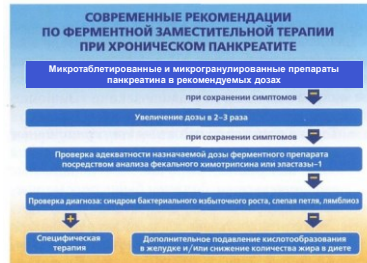
- Микротаблетированный препарат в индивидуальной дозе назначается вместе с пищей.
- В этом случае вся доза полностью связывается с пищевым химусом и используется для пищеварения, и торможения собственной секреции поджелудочной железы не происходит.

С целью купирования болевого синдрома

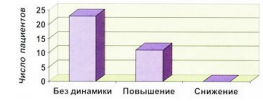
- Часть дозы назначать за 30-60 минут до приема пищи, то есть в межпищеварительный период, чтобы в двенадцатиперстной кишке создать депо препарата для разрушения холецистокинин-релизинг фактора.

- При назначении любого ферментного препарата необходимо учитывать, что суточная доза не должна превышать 10 000 ЕД липазы на 1 кг массы тела.
- Применение ферментных препаратов является относительно безопасным, даже сверхвысокие дозы (более 50 тыс. ед. липазы на кг массы тела) не вызывают стриктур толстой кишки, как отмечалось ранее у больных с муковисцидозом, а повреждающее действие было обусловлено компонентами желатиновой капсулы.

- Критериями эффективности лечения является исчезновение полифекалии, уменьшение или ликвидация диареи, нарастание массы тела, исчезновение стеатореи, амилорреи и креатореи.
- Первой обычно на фоне терапии ферментами исчезает креаторея. Это может быть связано с тем, что секреция трипсина сохраняется несколько дольше, чем липазы. Другая причина кроется в том, что на фоне терапии ферментами 22% трипсина и только 8% липазы достигает связки Трейца в активной форме



Безопасность длительного приема высокоэффективных препаратов панкреатических ферментов без ущерба для экзокринной функции



Динамика активности эластазы-1 в стуле после длительного приема ферментов. Бальмер С.В.

А.С. Грибоедов «Горе от ума»

Фамусов:
*«Пофилософстуйтей,
 ум вскружится;
 То бережешься,
 то обед:
 Ешь три часа,
 а в три дни
 не сварится!»*

