

# Применение полиферментного препарата «Креон 25000» в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита

В.Б. Гриневич, Е.И. Сас, Н.Н. Щербина, А.В. Тряпицын, Д.В. Егоров

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Несмотря на достижения современной медицины, диагностика и лечение заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) представляет серьезную медико-социальную проблему [2, 6, 11]. Это обусловлено неспецифичностью симптомов поражения ПЖ, отсутствием простых и достоверных диагностических методов, позволяющих выявить такие поражения, сложностью комплексной терапии этих больных. В последнее время наметилась тенденция к росту числа случаев воспалительных заболеваний ПЖ и ее новообразований, увеличению количества их осложнений и повышению смертности, поэтому своевременная диагностика и лечение на ранних этапах воспалительных изменений ПЖ позволят предупредить возникновение основных осложнений.

Выявляемость ХП в структуре заболеваний органов пищеварения составляет 5,1–9% [1]. В России распространенность ХП среди взрослых составляет 27,4–50 случаев на 100 тысяч населения [3]. При этом следует отметить отчетливую тенденцию к росту первичной заболеваемости ХП, которая увеличилась в Европе с 4–8 случаев на 100 тысяч населения в год в 1998 году до 25 случаев на 100 тысяч населения в 2007 году [2]. Закономерным следствием этого стал двукратный рост числа больных острым и хроническим панкреатитом за последние 30 лет [4]. Данное обстоятельство обусловлено главным образом сохранением значимости основных этиологических факторов хронического панкреатита (злоупотребление алкоголем, широкая распространенность заболеваний желудка, двенадцатиперстной кишки и желчевыделительной системы), а также совершенствованием лабораторных и инструментальных методов его диагностики [5]. Настораживает также рост показателей распространенности хронического панкреатита в России среди лиц молодого возраста и подростков: за последние 10 лет уровень заболеваемости вырос в 4 раза [5, 8].

Не менее важным является тот факт, что при ХП ранние осложнения (гноино-септические, тромбоз в портальной системе, стеноз холедоха и двенадцатиперстной кишки) развиваются в 30% случаев, поздние осложнения (стеаторея и другие признаки мальдигестии и мальабсорбции; энцефалопатия, анемия, локальные инфекции, артериопатия нижних конечностей, остеопороз) – в 70–85% случаев, а летальность при осложнениях составляет до 5,5% [9].

Следует отметить, что по данным электронной микроскопии между отеком железы и панкреонекрозом нет принципиальных различий, отличие только в количестве пораженных тканей и обратимости процесса. Ультраструктурно выявляются разрушения ацинарных клеток, повреждения эндотелия и тромбоз капилляров. Визуально определяют отек железы, очаги жирового, геморрагического некроза с локальным или распространенным поражением. Мероприятия, направленные на снижение панкреатической секреции в первые сутки обострения ХП, включают в себя назначение ферментных препаратов с высо-

ким содержанием липазы. Механизм действия их реализуется посредством уменьшения выработки холецистокинина за счет влияния трипсина на холецистокинин-рилизинг-фактор и, соответственно, угнетения стимуляции выработки ферментов поджелудочной железой [10]. В ряде работ последних лет доказано положительное влияние экзогенных ферментов, в первую очередь трипсина и липазы, на секреторную активность ПЖ при обострениях ХП. Увеличение содержания ферментных препаратов (особенно протеаз) в дуоденальном содержимом приводит к уменьшению объема и ферментной активности панкреатического сока, что ведет к снижению протокового и тканевого давления, созданию так называемого «функционального покоя» и закономерному купированию боли.

Предмет данного исследования – изучение клинической эффективности полиферментного препарата «Креон 25000» в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита.

## Материалы и методы

На базе 2-й кафедры ТУВ Военно-медицинской академии проводились исследования по изучению эффективности применения полиферментного препарата «Креон 25000» в составе комплексной терапии больных с рецидивирующей формой хронического панкреатита.

Препарат «Креон 25000» назначался 34 больным с хроническим панкреатитом в составе основной терапии, включавшей секретолитический препарат «Омепразол» и спазмолитическое средство «Но-шпа». Контрольную группу составили 10 больных рецидивирующей формой хронического панкреатита, получавших стандартную терапию с использованием панкреатина 10000 по 2 таблетки на прием. Продолжительность курса лечения составляла не менее 4 недель. Состав исследуемых групп приведен в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика групп пациентов, принявших участие в исследовании

Группа	Численность	Возраст	Соотношение мужчины : женщины
Основная группа	34	38,6 ± 0,78	5,5 : 1
Группа сравнения	10	35,8 ± 0,34	4 : 1

У больных, получавших «Креон 25000», в динамике проводилось исследование следующих показателей:

- общеклинических;
- биохимических (АСТ, АЛТ, билирубин, ЩФ, ГГТП, амилазы, глюкозы, калия);
- холестерина и липопротеидов сыворотки крови (общего холестерина, холестерина ЛПНП, холестерина ЛПВП, коэффициента атерогенности КА);

Таблица 2. Динамика регрессии клинических проявлений болевого абдоминального и диспептического синдромов у больных хроническим панкреатитом в зависимости от наличия в составе комплексной терапии препарата «Креон 25000»

Клинические симптомы	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боль в левом подреберье, баллы	3,3 ± 0,2*	1,3 ± 0,2*	3,2 ± 0,4	2,2 ± 0,3
Боль в правом подреберье, баллы	2,6 ± 0,3*	1,6 ± 0,3	2,4 ± 0,3	2,1 ± 0,4
Вздутие живота, баллы	3,3 ± 0,5*	1,1 ± 0,5	3,1 ± 1,0	1,2 ± 0,5
Урчание, баллы	3,1 ± 0,7*	1,0 ± 0,6	3,1 ± 1,5	1,3 ± 0,5
Нарушение консистенции стула, баллы	4,3 ± 1,1*	1,3 ± 0,6	4,2 ± 1,6	2,2 ± 0,6
Нарушение частоты стула, баллы	4,4 ± 1,2*	1,1 ± 0,2	4,2 ± 1,7	1,3 ± 0,7

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 3. Динамика показателей копрограммы у больных хроническим панкреатитом обеих групп

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Мышечные волокна перевариваемые, баллы	2,1 ± 0,5	1,2 ± 0,3	2,3 ± 0,6	1,1 ± 0,5
Мышечные волокна непереваренные, баллы	3,3 ± 0,7	1,5 ± 0,6*	3,2 ± 0,5	2,2 ± 0,4
Крахмальные зерна внутриклеточные, баллы	2,0 ± 0,5	1,1 ± 0,1	2,3 ± 0,7	1,8 ± 0,6
Крахмальные зерна внеклеточные, баллы	1,9 ± 0,2	1,8 ± 0,3	2,1 ± 0,5	1,9 ± 0,4
Нейтральный жир, баллы	3,4 ± 0,6	0,7 ± 0,4*	3,5 ± 0,5	2,7 ± 0,6
Йодофильная флора, баллы	2,5 ± 0,4	1,0 ± 0,2	2,0 ± 0,6	0,9 ± 0,8

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

- кала на копрограмму и дисбактериоз;
- эластазы в кале;
- ЭКГ;
- УЗИ органов брюшной полости;
- психологического статуса и качества жизни.

**Клинические эффекты препарата «Креон 25000» при лечении больных рецидивирующей формой хронического панкреатита**

Установлено, что при использовании в комплексном лечении больных хроническим панкреатитом полиферментного препарата «Креон 25000» достоверно быстрее регрессировали проявления кишечной диспепсии: отмечалось уменьшение либо исчезновение проявлений метеоризма в виде вздутия живота и урчания в кишечнике, восстанавливалась нормальная консистенция и частота стула. Кроме того, использование в ком-

плексной терапии препарата «Креон 25000» сопровождалось достоверным снижением выраженности болевого абдоминального синдрома (табл. 2).

Как следует из данных копрограммы, представленных в таблице 3, у больных, получавших «Креон 25000» отмечается более выраженная регрессия явлений стеато- и креатореи.

При исследовании кала на дисбактериоз (табл. 4) отмечаются положительные изменения микробного пейзажа у пациентов обеих групп: возрастает представительство главной микрофлоры кишечника (бифидум- и лактобактерий), полноценной кишечной палочки.

Анализ динамики иммунологических показателей у больных обеих групп (табл. 5) свидетельствовал о повышении естественного защитного барьера слизистой оболочки, что проявлялось в повышении уровня иммуноглобулинов класса А на фоне тенденции к уменьшению уровня иммуноглобулинов классов М и G, а также концентрации циркулирующих иммунных комплексов. Изменение последнего показателя в группе больных, получавших в составе комплексной терапии «Креон 25000», было статистически достоверным (p = 0,035).

Динамика УЗ показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние гепатобилиарной системы, на фоне стандартной терапии больных рецидивирующей формой хронического панкреатита и терапии, включавшей «Креон 25000», представлена в табл. 6.

Как следует из приведенных данных, отмечается достоверное уменьшение размеров хвоста поджелудочной железы у пациентов, принимавших «Креон 25000», по сравнению с группой контроля.

Анализ результатов исследования биохимических параметров крови у больных хроническим панкреатитом, в том числе в сочетании с хроническим холециститом, не позволил выявить каких-либо достоверных изменений по сравнению с группой контроля. (данные представлены в табл. 7).

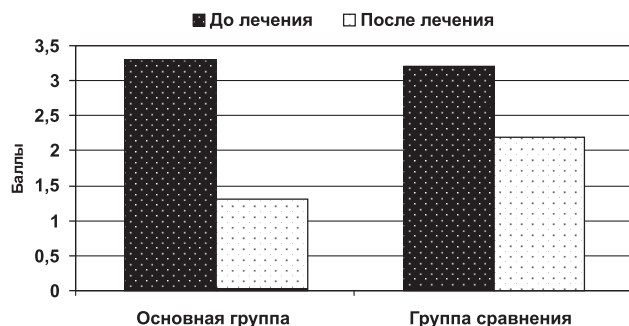


Рис. 1. Динамика регрессии болей в левом подреберье у больных хроническим панкреатитом в зависимости от наличия в составе лечебного комплекса препарата «Креон 25000»

Таблица 4. Результаты исследования кала на дисбактериоз у больных хроническим панкреатитом обеих групп

Группы микроорганизмов	Концентрация микроорганизмов, lg КОЕ/г				Норма, lg КОЕ/г
	Опытная группа		Группа контроля		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Бифидобактерии	5,0	7,44*	5,4	6,4	8–12
Лактобактерии	6,2	7,78	6,5	6,5	8–9
Бактероиды	6,44	7,57	6,2	6,67	8–12
Фузобактерии	0	5	0	7	не менее 8
Пептострептококки	7,5	7,67	8	7,2	не менее 9
Вейлонеллы	7	6	6	0	5–6
Эубактерии	5,63	6,4	6,1	5,8	не менее 9
Клостридии	0	0	0	0	3–5
E. coli	6,7	6,67	6,5	6,6	7–8
E. coli (лактозоотриц.)	4,43	3,5*	4,8	3,4*	не более 4
E. coli (гемолизир.)	3	0*	3,5	3	0
Протеи	0	0	0	0	не более 3
Клебсиеллы	0	0	0	0	не более 3
Другие энтеробактерии	3,25	0*	3,65	4	не более 4
Патогенные энтеробактерии	0	0	0	0	0
Всего стафилококков	4,33	3,33*	4,43	3*	не более 4
Золотистый стафилококк	0	0	0	0	не более 2
Энтерококки	6,25	6,67	7	6,7	8–9
Аэробные бациллы	4,5	3,75	5,2	4,14	не более 4
Дрожжеподобные грибы	3,4	3,2	3,7	3,33	не более 3

\* Различия статистически значимо ( $p < 0,05$ ).

Таблица 5. Динамика некоторых показателей иммунологического статуса у больных хроническим панкреатитом, получавших стандартную терапию и терапию, включавшую «Креон 25000»

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ig M, г/л	1,54 ± 0,15	1,43 ± 0,28	1,46 ± 0,25	1,34 ± 0,23
Ig G, г/л	23,73 ± 6,38	19,65 ± 4,91	25,11 ± 6,33	19,90 ± 4,33
Ig A, г/л	2,52 ± 1,54	3,41 ± 1,39	2,61 ± 1,36	3,22 ± 1,61
ЦИК, ед.	72,4 ± 12,13	44,8 ± 5,31*	74,60 ± 11,18	59,80 ± 6,22

\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6. Динамика показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние гепатобилиарной системы у пациентов обеих групп

Сонографические характеристики	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Размер пузыря продольный, см	6,41 ± 0,31	6,35 ± 0,21	6,42 ± 0,32	6,40 ± 0,24
Размер пузыря поперечный, см	2,70 ± 0,10	2,65 ± 0,12	2,75 ± 0,22	2,70 ± 0,14
Размер головки поджелудочной железы, см	2,50 ± 0,23	2,30 ± 0,24	2,50 ± 0,25	2,40 ± 0,12
Размер тела поджелудочной железы, см	2,20 ± 0,13	2,10 ± 0,33	2,20 ± 0,25	2,10 ± 0,15
Размер хвоста поджелудочной железы, см	1,70 ± 0,20	1,30 ± 0,07*	1,70 ± 0,20	1,50 ± 0,09

\* Различия статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 7. Динамика концентрации в плазме крови ферментов поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом до и после применения препарата «Креон 25000»

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Амилаза, г/(ч·л)	47,0 ± 2,4	37,0 ± 2,5	48,0 ± 3,2	36,0 ± 3,6
Липаза, МЕ/л	25,0 ± 0,8	22,0 ± 1,1	24,0 ± 0,9	23,0 ± 0,6
Трипсин, нмоль/(с·л)	64,3 ± 7,5	44,0 ± 2,8	62,5 ± 5,5	46,0 ± 8,2
Ингибитор трипсина, моль/(ч·л)	17,4 ± 3,1	23,3 ± 5,3	16,3 ± 3,3	26,3 ± 2,3

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 8. Динамика среднего содержания липопротеидов и глюкозы в сыворотке крови у больных хроническим панкреатитом в зависимости от терапии (M ± m)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Триглицериды, мг/дл	112,5 ± 6,1	97,3 ± 5,4	115,3 ± 8,7	97,5 ± 6,1
Холестерин, мг/дл	147,5 ± 8,6	140,2 ± 11,4	148,4 ± 7,2	142,3 ± 8,6
ХС-ЛПНП, мг/дл	87,0 ± 3,4	76,5 ± 3,9	85,4 ± 4,2	78,1 ± 2,7
ХС-ЛПВП, мг/дл	40,4 ± 2,4*	47,5 ± 3,2	42,2 ± 3,6	44,5 ± 3,8
Глюкоза, ммоль/л	5,4 ± 0,1	4,9 ± 0,2	5,4 ± 0,2	5,1 ± 0,3

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 9. Динамика среднего содержания эластазы 1 в кале у больных хроническим панкреатитом в зависимости от терапии (M ± m)

Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эластаза 1, мкг/г	162,5 ± 16,5	227,3 ± 15,3*	159,3 ± 18,3	197,5 ± 16,5

\* Различия статистически значимы (p < 0,05).

Таблица 10. Динамика показателей психологического статуса по данным теста Люшера у больных хроническим панкреатитом в зависимости от терапии (M ± m)

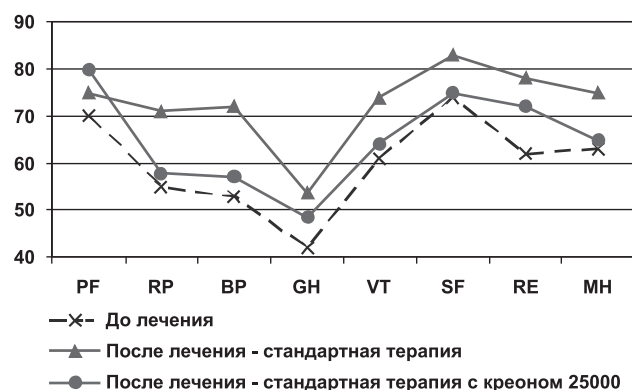
Показатели	Основная группа		Группа сравнения	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Фактор нестабильности выбора	38,28 ± 4,94	34,38 ± 3,34	40,33 ± 5,38	39,56 ± 6,19
Фактор уклонения от аутогенной нормы	61,72 ± 9,41	50,00 ± 8,11	48,48 ± 7,21	42,36 ± 8,62
Фактор тревожности	42,19 ± 6,78	20,84 ± 4,21*	47,84 ± 4,22	38,31 ± 2,78
Фактор активности	46,88 ± 5,84	41,67 ± 5,35	42,25 ± 3,64	43,58 ± 3,87
Фактор работоспособности	55,03 ± 7,54	72,25 ± 9,55*	51,48 ± 0,29	59,18 ± 0,35
Показатель вегетативного тонуса	2,06 ± 0,89	-0,03 ± 0,09*	2,57 ± 0,94	0,52 ± 0,17

Как следует из данных, представленных в табл. 7, уровни трипсина, ингибитора трипсина, амилазы и липазы сыворотки крови претерпевают некоторые изменения на фоне приема препарата «Креон 25000». Наиболее чувствительным показателем является ингибитор трипсина, тогда как диапазон вариации изменений значений содержания сывороточной липазы оказывается незначительным.

Крайне важным представляется факт достоверного увеличения уровня эластазы 1 в кале у пациентов основной группы, указывающий на компенсацию внешнесекреторной активности поджелудочной железы (табл. 9).

Динамика показателей, характеризующих липидный обмен, показывает, что у больных обеих групп отмечается снижение как общего холестерина, так и атерогенных его фракций. Однако у пациентов, принимавших «Креон 25000», выявлено достоверное увеличение уровня холестерина ЛПВП и более выраженная тенденция к снижению уровня глюкозы и общего холестерина, а также холестерина ЛПНП.

По оси абсцисс шкалы: PF – физического функционирования, RP – физического ролевого функционирования, BP – боли, GH – общего здоровья, VT – жизнеспособности, SF – социального функционирования, RE – ролевого эмоциональ-



**Рис. 2.** Динамика качества жизни (SF-36) больных с хроническим панкреатитом на фоне стандартной терапии в зависимости от применения препарата «Креон 25000»

ного функционирования, МН – ментального (психологического) здоровья.

Результаты оценки качества жизни больных в зависимости от приема препарата «Креон 25000» на фоне стандартной терапии больных хроническим панкреатитом представлены на рис. 2. Следует отметить, что введение в схемы лечения препарата «Креон 25000» приводит к выраженному приращению всех основных показателей качества жизни, связанных с состоянием общего здоровья, преимущественно по шкале боли, общего здоровья и физического ролевого функционирования.

Результаты исследования показателей психологического статуса по данным теста Люшера представлены в табл. 10.

Как видно из представленных данных, при включении в терапию препарата «Креон 25000» отмечается статистически достоверное увеличение показателей, характеризующих уровень активности и работоспособности, и снижение уровня тревожности на фоне миграции коэффициента вегетативного тонуса в сторону парасимпатикотонии.

### Выводы

1. Использование в составе комплексной терапии полиферментного препарата «Креон 25000» характеризуется многогранной клинической эффективностью, определяемой, прежде всего, выраженным влиянием на регуляторные механизмы функционирования поджелудочной железы, созданием условий «функционального покоя» в начальный период обострения хронического панкреатита, а также закономерным снижением сроков купирования болевого абдоминального синдрома.

2. Включение препарата «Креон 25000» в состав терапии хронического панкреатита сопровождается компенсацией внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, определяемой эластазным тестом.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Крыжановский Г.Н. Стресс и иммунитет // Вестник АМН СССР. – 1985. – № 8. – С. 3–11.
2. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – С. 156.