

Хронический панкреатит: что важно учитывать в диагностическом моменте, лечении и прогнозе

Т. Н. Христинч

Черновицкий национальный университет им. Юрия Федьковича, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, диагностика, фармакотерапия, ингибиторы протонной помпы, Улсепан, прогноз, осложнения

Диагностика всей группы гастроэнтерологических заболеваний представляет определенные трудности в связи с наличием у большинства пациентов диспепсического и болевого синдромов. Исходя из этого, знание особенностей этиологических и патогенетических моментов, клинической картины (особенностей симптоматики, вплоть до так называемых малых симптомов) и объективных методов исследования является важным как в диагностике, лечении, так и прогнозе заболевания (в том числе при сочетании с другими заболеваниями внутренних органов).

Общеизвестно, что в клиническом понимании хронический панкреатит (ХП) — это динамическая плохо поддающаяся диагностике болезнь, эволюция которой обусловлена прогрессированием деструкции ткани поджелудочной железы (ПЖ) и возникновением локальных осложнений. Существует и другое определение заболевания, обусловленное синдромным подходом. ХП — это патологический фиброзно-воспалительный синдром у лиц с генетическими внешними или другими факторами риска, которые приводят к развитию персистирующего патологического процесса в ответ на повреждение паренхимы ПЖ или стресса [3]. Только динамическое наблюдение за больными позволяет определить факторы, темп прогрессирования, стадию, характер заболевания, от чего зависит интенсивность лечебных мероприятий.

Нюансы диагностики

Прием алкоголя является наиболее частой причиной развития и рецидивов ХП. Несмотря на то, что заболевание развивается только у 15% пьющих, риск его развития возрастает по мере увеличения объема и длительности приема алкогольных напитков. У большинства начальные признаки ХП возникают через 10–15 лет употребления алкоголя в дозе 150 мл и более в сутки. Предрасполагающим фактором у данной категории лиц является прием пищи, богатой жирами, белком и бедной антиоксидантами и микроэлементами. Под влиянием алкоголя секретуруется панкреатический сок с избыточным

содержанием белка и низкой концентрацией в нем бикарбонатов. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые затем кальцифицируются и обтурируют внутрисекреторические протоки. Обструкция протоков способствует их разрывам, активации ферментов и аутолизу ткани ПЖ. Кроме того, алкоголь и продукты его метаболизма снижают активность антиоксидантной системы, в результате чего образуются свободные радикалы, ответственные за развитие некрозов и воспаления с последующим формированием фиброза и жирового перерождения ткани ПЖ, способствуя панкреатотоксичности. В формировании фиброза принимают участие фибробласты и фиброциты, отвечающие за секрецию внеклеточного матрикса в интерстиции. При обострении воспалительного процесса панкреатические звездчатые клетки активируются и становятся основным компонентом, определяющим фиброзирование ПЖ. В активации звездчатых клеток принимает участие цитокиновый механизм (к примеру, трансформирующий фактор роста β , ИЛ-6, ИЛ-8). Надо отметить, что при ХП активация звездчатых клеток запускает формирование стресс-индуцированного механизма образования фиброзных волокон с ремоделированием белков цитоскелета. Важным является понимание, что панкреатические звездчатые клетки выполняют как функцию синтеза (поддерживая сохранение структуры ткани), так и деградации внеклеточного матрикса (определяя характер прогрессирования фиброза при интенсивной активации). К настоящему времени описан ряд молекулярных сигнальных путей в активации панкреатических звездчатых клеток с участием регулирующей роли генов (к примеру, трансформирующий фактор роста β , ассоциированный с белком, кодируемым у человека геном *SMAD* ($TGF-\beta/SMAD$)). Следовательно, большое значение имеют генетические исследования по выявлению панкреатит-ассоциированных генных мутаций, поскольку расшифровка позволит не только существенно изменить наши представления о проблеме заболевания,

но и определить новые направления в патогенетическом подходе к лечению панкреатитов [1].

В этиологии, патогенезе и клинике ХП определенное значение имеет повышение давления в главном панкреатическом протоке в результате его обструкции, стеноза фатерова сосочка или дуоденальной гипертензии. При панкреатической гипертензии нарушается целостность протоков, активируются интрапанкреатические протоки, повреждается паренхима и формируется воспалительный процесс выше места обструкции (обструктивный панкреатит). Ведущим фактором риска развития данной формы панкреатита является патология желчного пузыря и желчных путей [4]. При этом большое значение в развитии имеет внутрипанкреатическая активация ферментов сока ПЖ в результате регургитации в ее протоки желчи и содержимого двенадцатиперстной кишки, что чаще наблюдается при желчнокаменной болезни, билиарной и дуоденальной гипертензии. ХП довольно часто является исходом острого панкреатита, переход которого в хроническую стадию происходит в результате нарушения протоковой проходимости (стеноз, камни, псевдокисты) и фиброзирующего процесса в ПЖ.

Одним из независимых факторов развития ХП является курение табака, которое снижает секрецию бикарбонатов панкреатического сока и предрасполагает к формированию кальцинов в протоках, что является еще одним механизмом развития острого течения обструктивного ХП.

Более редкими причинами развития ХП считаются муковисцидоз (чаще у детей), гиперпаратиреоз, гиперлипидемия, прием лекарственных препаратов (ацетилсалициловая кислота, гидрохлоротиазид и др.), токсические вещества, метаболический ацидоз, белковая недостаточность, уремия, гормональные и микроциркуляторные расстройства, инфекции, травмы (в том числе и послеоперационные). Доказано, что многие экзогенные факторы, в том числе и некоторые лекарства, способны активизировать протеолитические ферменты в протоках ПЖ одновременно с повреждением ее ткани [8].

В клинической практике следует учитывать, что конечным патогенетическим механизмом развития ХП является аутолиз ткани ПЖ в результате активации собственных протеолитических ферментов (трипсина, химотрипсина, проэластазы, щелочной фосфатазы и фосфолипазы А) с развитием в ней отека, некроза, инфильтрации и фиброза [6]. Выход панкреатических ферментов в кровь приводит к деструктивным изменениям в органах и тканях (почках, легких, центральной нервной системе) и жировым некрозам, приводящим к летальности.

На сегодняшний день в гастроэнтерологии детально изучены структурно-функциональные изменения ПЖ как в норме, так и при различных патологических состояниях. Меньше внимания, на наш взгляд, уделяется возрастным изменениям, хотя возрастная деструкция органа начинается уже после 40 лет. Сначала преобладают изменения со стороны сосудов — гиперплазия внутренней эластической мембраны, периваскулярный фиброз, что способствует сужению или облитерации части сосудов. Развивается склероз

стенок протоков, их облитерация, пролиферация эпителия, кистозное перерождение и нарушение выделения секрета, уменьшается величина конечных секреторных отделов долек. В дальнейшем возникает атрофия ряда ацинарных клеток, их гибель и замещение соединительной тканью с развитием междолькового и внутридолькового фиброза. Увеличивается в объеме жировая ткань. В старческом возрасте паренхиматозные элементы остаются только в центральных отделах железы в виде разной величины очагов, расположенных около крупных выводных протоков. Соответственно общее количество ацинарной ткани снижается до 30–40% от начального объема. Исходя из приведенного, с возрастом развивается гипоферментный панкреатит: снижается секреция и активность липазы, трипсина, амилазы, содержание бикарбонатов и объем сока. К тому же уменьшается количество и активность β -клеток островкового аппарата ПЖ и число рецепторов к инсулину, развивается инсулинорезистентность с последующим нарушением углеводного, жирового и белкового обмена. Возрастные морфофункциональные изменения в структуре ПЖ определенным образом влияют на клиническое течение ХП. Отмечено, что у молодых людей (до 35 лет) заболевание протекает тяжелее, с более выраженным болевым синдромом, снижением массы тела, частым рецидивированием, развитием функциональных нарушений других органов пищеварения, а также внешне- и внутрисекреторной недостаточности ПЖ.

У пожилых снижается толерантность к пищевой нагрузке, возникают тяжесть, распирание, метеоризм, нарушение стула даже при скудном «диетическом» рационе. Значение в возникновении симптомов имеет также и объем потребляемой пищи — небольшой объем достаточен для насыщения (причиной могут быть нарушения не только секреторной, но и моторно-эвакуаторной функции желудка). У людей пожилого и старческого возраста течение заболевания характеризуется частыми явлениями желудочной и кишечной диспепсии, сочетанием с ИБС, гипертонической болезнью, патологией опорно-двигательного аппарата. Параллельно развивается ишемическая энтеропатия, характеризующаяся атрофией ворсинок, дистрофией слизистой оболочки тонкой кишки [9], что проявляется определенной стадией трофологического синдрома, внешнесекреторной недостаточностью ПЖ вплоть до развития синдрома мальдигестии и мальабсорбции.

В последние годы в клинику внутренних болезней введен термин «липидный дистресс-синдром», изменения при этом носят системный характер и сопровождаются повреждениями со стороны органов-мишеней. Он складывается из следующих заболеваний: ИБС, абдоминальный ишемический синдром, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, холестероз желчного пузыря, ЖКБ, жировой гепатоз, липогенный панкреатит. В развитии данного состояния приобретает значение формирование «липидной триады» (активация липаз, фосфолипаз, затем активация детергентного воздействия избытка жирных кислот и фосфолипидов на мембраны

и активация перекисного окисления липидов) [7]. Надо отметить, что частота стеатоза ПЖ у взрослого населения в общей популяции составляет до 35%. Факторами риска являются возраст, метаболический синдром, ожирение, гипофункция щитовидной железы, сахарный диабет (СД) 2-го типа, гипертриглицеридемия (генетически обусловленная или вторичная). Для стеатоза ПЖ характерно бессимптомное течение. Чаще всего диагноз устанавливается по данным ультразвукового исследования.

Таким образом, возрастные инволюционные и биохимические изменения со стороны различных органов и систем способствуют полиморбидности течения и при отсутствии у врача соответствующих знаний могут ошибочно расцениваться как проявление той или иной патологии, в результате чего проводятся все новые и новые обследования, а в ряде случаев назначается неоправданное лечение.

Клиническая картина ХП состоит из трех основных синдромов: абдоминальная боль, нарушение процесса пищеварения и нарушение углеводного обмена. Болевой синдром является ведущим в клинике ХП, определяющим клиническую форму заболевания, качество жизни больного и тактику терапии. Причины и механизмы развития абдоминальной боли при ХП многообразны, что следует учитывать в дифференциальной диагностике и при подборе адекватной патогенетической и симптоматической терапии.

Наиболее частыми являются боли, обусловленные воспалительным процессом в ПЖ, которые связаны с отеком, инфильтрацией паренхимы и повышением внутрипроткового, внутритканевого давления, а также с поражением нервных окончаний. Боли постоянные, локализуются в центре эпигастриальной области, иррадиируют в спину, не зависят от приема пищи, спонтанно затихают или значительно уменьшаются через 5–7 дней после начала обострения, лучше купируются анальгетиками (спазмолитики менее эффективны). Если в патологический процесс вовлекается только паренхима ПЖ при сохранной проходимости протока и нервных окончаний, болевой синдром в течение длительного времени может отсутствовать.

Боли при наличии обструкции панкреатических протоков (камни, рубцы, белковые преципитаты), а также при развитии псевдокист и кист обусловлены повышением в них давления. Они, как правило, опоясывающие, приступообразные, возникают во время или сразу после приема пищи, нередко сопровождаются тошнотой и рвотой, не приносящей облегчения. Эти боли уменьшаются после приема спазмолитиков и препаратов, снижающих панкреатическую секрецию.

Патогенетически боль обусловлена развитием панкреатического неврита, при котором в воспалительный и фибротический процесс вовлекаются внутрипанкреатические нервные образования и в зоне воспаления увеличивается количество сенсорных нервных окончаний. Боль носит интенсивный, постоянный характер, иррадиирует в спину, продолжается более недели, заставляет больного принимать вынужденное положение — сидя, обхватив

руками колени, с наклоном вперед, чтобы снизить давление на нервные окончания; уступает только мощной анальгезирующей терапии.

У некоторых пациентов болевой синдром может быть обусловлен повышением давления в гепатобилиарной системе в результате сдавливания общего желчного протока (отек и фиброз, киста или псевдокиста головки ПЖ) или стеноза большого дуоденального сосочка. Боль характеризуется локализацией в правом верхнем квадранте живота с иррадиацией в правую лопатку, усилением после еды. Иногда болевой синдром сочетается с симптомами рецидивирующего холангита (лихорадка, озноб, желтуха, лейкоцитоз, увеличение СОЭ).

Причиной абдоминальной боли может явиться переход воспалительного процесса на ткань двенадцатиперстной кишки с развитием фиброза, дуоденального стеноза, связанного со сдавливанием двенадцатиперстной кишки увеличенной головкой или псевдокистой ПЖ. Боль усиливается после еды и/или проявляется симптомами частичной кишечной непроходимости.

У значительной части больных болевой синдром может быть связан с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, которая приводит к развитию избыточного бактериального роста в тонкой кишке и в конечном счете к повышению давления в двенадцатиперстной кишке. Данные боли возникают сразу после еды, локализуются по ходу двенадцатиперстной кишки, уменьшаются после отрыжки, отхождения газов и рвоты, нередко сопровождаются горечью и неприятным привкусом во рту. Для дуоденальной гипертензии характерно наличие урчания и болезненности, а также появление тошноты при пальпации по ходу двенадцатиперстной кишки [5].

Мы привыкли считать, что под внешнесекреторной недостаточностью понимается в основном ферментная недостаточность, забывая о нарушениях бикарбонатного соотношения и объема сока. Тем не менее, исходя из современных позиций, длительное закисление желудочного содержимого и двенадцатиперстной кишки также вызывает нарушения экболической деятельности ПЖ. Следует учитывать, что у больных ХП имеется определенный разброс значений интрагастрального pH (у 35,2% пациентов установлена гиперацидность, а у 46,2% — гипоацидность). Оказалось, что при гиперацидности интенсивность болевого синдрома достоверно выражена (в сравнении с другими группами больных). Болевой синдром приступообразный, с локализацией в эпигастрии или подреберьях, возникает чаще во второй половине дня или ночи, сочетается с хеликобактериозом (в молодом возрасте). При гипоацидности чаще доминирует диспепсический синдром, проявляющийся изжогой, тошнотой, гиперсаливацией.

Изучение суточных pH-грамм позволило выделить феномен спонтанного ночного ощелачивания у больных ХП, который при гиперацидном состоянии менее длительный по времени, но больший по глубине. Кроме того, существует феномен постпрандиального (после приема пищи) ощелачивания, дающий возможность установить, каков процесс

пищеварения у больного при ХП, особенно при внешнесекреторной недостаточности. При этом могут образоваться «ножницы» — когда выделение хлористоводородной кислоты в желудке повышается вследствие стимулирующего влияния пищи, а рН сока изменяется в сторону снижения (обусловленного буферными свойствами пищи), что позволяет дифференцированно подойти к назначению антисекреторной терапии.

Примечательно, что одной из причин болевого синдрома может быть наличие регионарного мезаденита (тупые, сверлящие боли слева выше пупка, часто возникающие или усиливающиеся во время ходьбы и при физических нагрузках, болезненность по ходу брыжейки тонкой кишки), сочетающегося с той или иной стадией дисбактериоза или степенью синдрома избыточного бактериального роста [11]. При синдроме избыточного бактериального роста вследствие цитотоксического воздействия энтеропатогенной кишечной палочки, бактероидов, энтерококков, фузобактерий повреждаются энтероциты, развивается продуктивное воспаление, атрофия слизистой оболочки и нарушение барьерной функции кишечной стенки, увеличивается ее проницаемость. При этом ферменты бактериальных агентов инактивируют и разрушают ферменты пищеварительных соков (в том числе и сока ПЖ). Нарушается ферментация нутриентов у больных ХП при одновременном напряжении внешнесекреторной функции ПЖ. Нарушается гидролиз и всасывание нутриентов, нарастают проявления брожения либо гниения, ухудшается всасывание воды и электролитов. Клинически у больных повышается интенсивность абдоминальной боли, нарастают признаки общей интоксикации, возможно образование абсцессов вплоть до развития хронического септического состояния.

Следовательно, внешнесекреторная недостаточность ПЖ характеризуется нарушением процессов пищеварения и всасывания, развитием избыточного микробного роста в тонкой кишке [10]. Экзокринная панкреатическая недостаточность может быть первичной, когда снижается продукция панкреатических ферментов, и вторичной, при которой продукция ферментов сохраняется, однако они или не поступают в кишечник, или не функционируют в нем. Данные механизмы необходимо учитывать при назначении ферментных препаратов с целью коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ, поскольку синдром избыточного бактериального роста значительно нивелирует эффект заместительной ферментной терапии.

При снижении объема продуцируемых ферментов более чем на 90% возникают клинические признаки экзокринной недостаточности ПЖ: диарея, стеаторея, снижение массы тела. Панкреатическая недостаточность легкой и средней степени тяжести, как правило, не сопровождается клиническими проявлениями. При выраженной панкреатической недостаточности возникает диарея — от 3 до 6 раз в сутки, кал кашицеобразный, зловонный с жирным блеском. Однако если больной уменьшает прием жирной пищи или в терапии использует панкреатические

ферменты, то стеаторея уменьшается и даже может исчезнуть. Значительно реже у больных ХП наблюдается водянистая диарея, возникновение которой обусловлено несколькими механизмами. Главным можно считать нарушение секреции бикарбонатов, что влечет за собой снижение интрадуоденального рН (согласно данным рН-метрии), преципитацию и деконъюгацию желчных кислот, нарушение всасывания жирных кислот и микробное гидроксилирование последних, что способствует развитию секреторной диареи за счет активации цАМФ энтероцитов. Определенную роль играет нарушение гидролиза углеводов в результате дефицита амилазы, что создает соответствующие условия для бактериального расщепления углеводов с образованием осмотически активных компонентов и развитием осмотической диареи, которая может быть обусловлена также сопутствующими заболеваниями. Следует подчеркнуть, что для повышения эффективности заместительной ферментной терапии необходимо включать соответствующий комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию моторики, микрофлоры и рН тонкой кишки, а также проходимости панкреатобилиарных путей.

У многих больных при снижении внешнесекреторной функции ПЖ отмечается снижение массы тела, что может быть связано не только с ферментной недостаточностью железы, нарушением процессов пищеварения и всасывания в кишечнике (синдром мальассимиляции), но и с ограничением объема принимаемой пищи из-за болевого синдрома.

У части больных ХП возникает дефицит витамина B_{12} в результате нарушения отщепления последнего от внутреннего фактора панкреатическими протеазами. Однако клинические признаки недостаточности витамина B_{12} встречаются редко, так как назначение ферментных препаратов и продуктов, богатых этим витамином, очень быстро компенсирует данные нарушения. Дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е, К) наблюдается редко и преимущественно у больных с тяжелой и продолжительной стеатореей. Клинические проявления гиповитаминозов полиморфны: у больных появляется склонность к кровоточивости, снижение адаптации зрения к темноте, остеопорозы и др.

При хроническом алкогольном панкреатите имеются особенности болевого синдрома, о которых следует помнить. Выделяют два типа боли (тип А и тип В). Тип А соответствует коротким (рецидивирующим) панкреатическим атакам продолжительностью менее 7 дней, с длительными периодами между ними (несколько месяцев и более). Боль интенсивная (что требует госпитализации) и характеризует чаще всего атаку острого панкреатита. Тип В характеризуется длительными периодами болевого синдрома (более 2 месяцев) или монотонностью, боль постепенно нарастает, периодически возникает необходимость в госпитализации. Причиной таких болей могут быть псевдокисты ПЖ, холестаз и гипертензия протока ПЖ.

Расстройства углеводного обмена при ХП выявляются примерно у $1/3$ больных, и только у половины из

них наблюдаются клинические признаки СД. Считается, что в основе развития данных нарушений лежит поражение всех клеток островкового аппарата ПЖ, в результате чего возникает дефицит не только инсулина, но и глюкагона. Кроме этого, при ХП необходимо помнить, что наличие ацинарно-островково-ацинарной оси позволяет гормонам ПЖ влиять на внешнесекреторную функцию ПЖ за счет мембранных контактов (паракринный путь воздействия) и наличия специальных сигнальных путей между панкреатическими клетками. Не исключаются и локальные воздействия конечных продуктов метаболизма эндо- и экзокринной паренхимы. Ацинарно-островково-ацинарная ось обеспечивает утилизацию глюкозы с помощью инсулинозависимого механизма (в мышечной и жировой ткани) и амилазозависимого механизма (в кишечнике с участием микробиоты). При этом считается, что амилаза ограничивает секрецию инсулина, направляя глюкозу из крови в кишечник, а кишечная амилаза снижает абсорбцию глюкозы, уменьшая высвобождение инсулина. Следовательно, панкреатические ферменты, используя ацинарно-островково-ацинарную ось, способны контролировать продукцию и выделение инсулина в ответ на изменение уровня гликемии при панкреатитах. Важно помнить, что осуществляется данный механизм с помощью рецепторов, находящихся на апикальной и базолатеральной поверхности энтероцитов. К тому же рядом авторов продемонстрировано, что высокая активность эндогенной амилазы в крови ассоциирована с улучшением гомеостаза глюкозы, а низкая ее концентрация ассоциирована с риском формирования инсулинорезистентности, метаболических нарушений [15].

У больных ХП, кроме паракринных эффектов гормонов и активных пептидов ПЖ, возможными механизмами влияния на обмен веществ можно считать влияние гормонов гипоталамуса и гипофиза, щитовидной железы, паращитовидных желез, надпочечников, половых гормонов. Это объясняет особенности течения «панкреатогенного» СД: склонность к гипогликемии, редкая потребность в инсулине, редкое развитие кетоацидоза, сосудистых и других осложнений.

Следовательно, рассматривая вопросы формирования тех или иных синдромов при ХП, мы должны оценить, каким образом изменяется связь между экзокринной и эндокринной частями ПЖ, существующая в норме; каким образом центральные и периферические органы внутренней секреции реагируют на течение ХП, количественно и качественно изменяя свою обычную секрецию; как при данном заболевании организм адаптируется к условиям изменчивости внутренней и внешней среды; какую роль играют эндокринные органы в возникновении, прогрессировании и рецидивировании ХП; какое место занимает ПЖ в цепи эндокринной регуляции при ХП в каждой конкретной ситуации. Такая оценка позволит правильно назначить лечение и проводить реабилитацию пациентов.

Кроме перечисленных болевого, диспепсического синдромов, синдрома внешнесекреторной

недостаточности, эндокринных нарушений (касающихся в основном углеводного обмена), ХП может сопровождаться аллергическим синдромом. Патогенез заключается в уменьшении степени ферментативной обработки химуса в результате гельминтозной интоксикации и медикаментозных вмешательств, наличия синдрома избыточного бактериального роста, толстокишечного дисбиоза. Аллергия усугубляет течение заболевания, провоцирует острые атаки [2].

Следует помнить и о синдроме воспалительной и ферментной интоксикации, который наблюдается при гиперферментных панкреатитах и дисбиозе (как тонко-, так и толстокишечном), который характеризуется общей слабостью, гипотензией, лихорадкой, тахикардией, лейкоцитозом и повышением СОЭ (что может свидетельствовать о выраженном интоксикационном синдроме). Параллельно очень часто может развиваться синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, проявляющийся нарушением сердечного ритма, тромбоэмболией мелких ветвей легочной артерии, а также геморрагическим синдромом.

Особенности фармакотерапии: выбор ингибитора протонной помпы

Подбирая медикаментозную терапию больным ХП, помимо купирования болевого синдрома и назначения заместительной ферментной терапии необходимо обратить внимание на особенности применения ингибиторов протонной помпы (ИПП). Согласно рекомендациям НаPanEU (2017), включение ИПП в схему лечения больных ХП оправдано при недостаточном клиническом ответе на терапию инициальными стандартными дозами ферментных препаратов для ингибирования секреции соляной кислоты [14]. В таком случае, помимо 2–3-кратного увеличения дозировки ферментных препаратов, европейские эксперты рекомендуют прибегнуть к назначению ИПП [14]. Кислотосупрессия позволяет улучшить самочувствие и нормализовать переваривание жиров при ХП. Несмотря на предусмотренную возможность применения ИПП, эксперты НаPanEU не сформулировали четких рекомендаций в отношении выбора конкретного представителя этой группы, предоставив практическим врачам самостоятельно определиться с подбором оптимального кислотосупрессивного средства.

Многие зарубежные и отечественные ученые особо выделяют один ИПП, характеризующийся достаточно высокой биодоступностью, эффективностью и безопасностью — пантопразол. К преимуществам этого ИПП относят целый ряд фармакологических особенностей:

- отсутствие зависимости между сывороточной концентрацией и принятой дозой препарата;
- быстрая активация пролекарства в кислой среде с последующим замедлением этого процесса при достижении pH 5,1;
- минимальная афинность к системе цитохрома P450 [16];
- образование прочной связи с K^+/H^+ -АТФазой и длительное ингибирование желудочной секреции по сравнению с другими ИПП [20].

Наиболее значимыми клиническими преимуществами пантопразола являются достаточная кислотосупрессия, снижение вероятности гастроудоденальных кровотечений (отношение шансов (ОШ) 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,28–0,94; $p=0,03$) [18], минимальный риск лекарственных взаимодействий, высокая специфичность действия.

Пантопразол известен как максимально безопасный препарат из группы ИПП: он не влияет на уровень магния в сыворотке крови и моче [23], что делает возможным назначение этого ИПП у больных с сопутствующими кардиоваскулярными заболеваниями, СД, а также хроническим алкогольным панкреатитом, для которого характерна гипомagneмия [12], тогда как восстановление сывороточной концентрации магния способствует быстрому купированию клинических проявлений панкреатита [21]. Кроме того, по данным широкомасштабного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) ($n=71\,742$), длительный прием пантопразола (более 90 дней) не сопровождается развитием гипонатриемии (скорректированное ОШ (сОШ) 0,81; 95% ДИ 0,62–1,05) по сравнению с омепразолом (сОШ 1,04; 95% ДИ 0,97–1,11), рабепразолом (сОШ 3,34; 95% ДИ 0,84–11,43), эзомепразолом (сОШ 1,12; 95% ДИ 0,94–1,33) [13]. Дополнительным преимуществом пантопразола, имеющим особую значимость при ХП, может стать наличие у этого препарата противовоспалительных свойств: согласно результатам экспериментального исследования, введение пантопразола ассоциируется с достоверным снижением уровня экспрессии провоспалительных факторов, ингибированием активности RHOA/ROCK-сигнального пути и активности клеточного апоптоза, а также уменьшением выраженности патологических изменений в легких и почках крыс, больных сепсисом [24].

В последнее время многие исследователи указывают на возможность развития разнообразных побочных действий на фоне терапии ИПП, в том числе инфекции *Clostridium difficile* [19], рака различной локализации [22]. Однако авторы одного недавно опубликованного крупномасштабного РКИ убедительно опровергли эти утверждения в отношении пантопразола [17]. В рамках данного трайла стабильных пациентов с кардиоваскулярной патологией, заболеваниями периферических сосудов подвергали двойной рандомизации: первоначально участников рандомизировали для приема пантопразола (40 мг/сут, $n=8791$) или плацебо ($n=8807$), а затем для комбинированной терапии ривароксабаном и ацетилсалициловой кислотой, монотерапии ривароксабаном или ацетилсалициловой кислотой. В ходе трайла исследователи каждые 6 месяцев на протяжении в среднем 3,01 года анализировали случаи развития пневмонии, инфекции *C. difficile* и других кишечных инфекций, возникновения переломов, атрофии желудка, хронической болезни почек, СД, хронического обструктивного заболевания легких, деменции, кардиоваскулярной

патологии, рака, а также оценивали частоту госпитализации, уровень смертности от всех причин. Ученые констатировали отсутствие достоверных межгрупповых отличий между сформированными группами, за исключением кишечных инфекций, которые развивались несколько чаще на фоне приема пантопразола по сравнению с плацебо (1,4% vs 1,0%; соответственно; ОШ 1,33; 95% ДИ 1,01–1,75). Основываясь на полученных данных, исследователи резюмировали, что непрерывный 3-летний прием пантопразола не ассоциирован с развитием какого-либо из вышеперечисленных побочных действий, за исключением незначительного повышения риска кишечных инфекций [17]. Все представленные данные определяют целесообразность назначения пантопразола больным ХП при наличии показаний для проведения дополнительной кислотосупрессивной терапии.

Среди множества генерических пантопразолов, представленных на фармацевтическом рынке Украины, особо выделяется Улсепан (компания World Medicine). Улсепан отличают высокое европейское качество, наличие нескольких лекарственных форм, экономическая доступность. Кишечно-растворимые таблетки и флаконы Улсепана содержат одинаковую дозу пантопразола — 40 мг. Улсепану присущи мощное антисекреторное действие, хорошая переносимость, сочетаемость со многими лекарственными средствами, высокий профиль безопасности, что позволяет его широко применять в гастро- и панкреатологии у больных с различной сопутствующей патологией. Высокая приверженность пациентов к терапии Улсепаном обусловлена удобством его применения (однократно в течение суток), маленьким размером таблеток и возможностью сочетанного приема с другими лекарственными средствами.

Прогноз: что следует учитывать?

И наконец, в прогнозе и лечении больных ХП большое значение имеет синдром сдавливания соседних с ПЖ органов, который чаще всего клинически проявляется при отеке головки, кистах и раке ПЖ. В таких случаях возникают желтуха, дуоденостаз или кишечная непроходимость. Редко развивается спленомегалия (при тромбозе или сдавливании селезеночной вены) и синдром подпеченочной портальной гипертензии (варикозное расширение вен пищевода и панкреатический асцит).

ХП — непростое заболевание, проблемами диагностики и лечения которого на протяжении многих лет занимаются различные специалисты: ученые, ведущие эксперты-панкреатологи, гастроэнтерологи и врачи общей практики. Несмотря на это, рассмотрение нюансов диагностического поиска и ведения больных ХП остается актуальным и в настоящее время. Назначая медикаментозную терапию пациентам с ХП, следует учитывать наличие показаний к применению ИПП. Оптимальным кислотосупрессивным препаратом для больных этой патологией может быть пантопразол (Улсепан).

Литература:

1. Вьон Т. И., Пасиешвили Л. М. Диагностическое и прогностическое значение полиморфизма генов-кандидатов вторичного остеопороза у пациентов с хроническим панкреатитом и гипертонической болезнью. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2. С. 52–59.
2. Гонцарюк Д. О., Федів О. І. Гастроентерологія: питання етіології, патогенезу, клініки, лікування та профілактики хронічного панкреатиту. Чернівці, 2020. 142 с.
3. Гонцарюк Д. О., Ферфецька К. В., Кузик Ф. В., Піц Л. О. Алергічні прояви при хронічному панкреатиті. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 2. С. 75–80.
4. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Лукашевич Г. М., Клочков А. Е., Фоменко П. Г., Ярошенко Л. А., Юрьева А. В., Рахметова В. С. Новости европейской панкреатологии (по материалам Европейского Клуба Панкреатологов). *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4. С. 6–16.
5. Губергриц Н. Б., Беляева Н. В., Клочков А. Е., Лукашевич Г. М., Фоменко П. Г., Бережная Э. В., Супрун А. А. Доказательная панкреатология 2018 (обзор результатов исследований по заболеваниям и внешнесекреторной недостаточности ПЖ). *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2. С. 4–14.
6. Крилова О. О. Функціональний стан підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 2. С. 32–38.
7. Стародубова А. В., Косюра С. Д., Ливанцова Е. Н., Вараева Ю. Р., Красилов А. А. Диагностика стеатоза ПЖ у лиц с ожирением. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4. С. 30–33.
8. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Хронічний панкреатит: патогенетичні особливості. *Здоров'я України*. 2018. № 47. С. 48–51.
9. Христин Т. Н., Гонцарюк Д. А. Дисбиоз как синдром: возможности коррекции. *Участковый врач*. 2018. № 10. С. 30–33.
10. Христин Т. М., Гонцарюк Д. О. Етіологічні фактори, що формують хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2018. № 3. С. 20–27.
11. Циммерман Я. С. Учение о дисбиозе («дисбактериозе») кишечника: состояние проблемы и новые тенденции. *Вестник клуба панкреатологов*. 2019. № 4. С. 44–53.
12. Agus Z. S. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2016. Vol. 25, No 4. P. 301–307.
13. Falhammar H., Lindh J. D., Calissendorff J., Skov J., Nathanson D., Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. *Eur. J. Intern. Med*. 2019. Vol. 59. P. 65–69.
14. Löhr J. M., Dominguez-Munoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol. J*. 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
15. Mandel A. L., Breslin P. A. High endogenous salivary amylase activity is associated with improved glycemic homeostasis following starch ingestion in adults. *J. Nutr*. 2012. Vol. 142. P. 853–858.
16. Mathews S., Reid A., Tian C., Cai Q. An update on the use of pantoprazole as a treatment for gastroesophageal reflux disease. *Clin. Exp. Gastroenterol*. 2010. Vol. 3. P. 11–16.
17. Moayyedi P., Eikelboom J. W., Bosch J. et al. Pantoprazole to prevent gastroduodenal events in patients receiving rivaroxaban and/or aspirin in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 157, No 2. P. 403–412. e5.
18. Moayyedi P., Eikelboom J. W., Bosch J. et al. Safety of proton pump inhibitors based on a large, multi-year, randomized trial of patients receiving rivaroxaban or aspirin. *Gastroenterology*. 2019. Vol. 157, No 3. P. 682–691. e2.
19. Park Y. H., Seong J. M., Cho S. et al. Effects of proton pump inhibitor use on risk of *Clostridium difficile* infection: a hospital cohort study. *J. Gastroenterol*. 2019. Vol. 54, No 12. P. 1052–1060.
20. Sachs G., Shin J. M., Hunt R. Novel approaches to inhibition of gastric acid secretion [published correction appears in *Curr Gastroenterol Rep*. 2011. Vol. 13, No 1. P. 110]. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2010. Vol. 12, No 6. P. 437–447.
21. Schick V., Scheiber J. A., Mooren F. et al. Effect of magnesium supplementation and depletion on the onset and course of acute experimental pancreatitis. *Gut*. 2014. Vol. 63, No 9. P. 1469–1480.
22. Tvingsholm S. A., Dehlendorff C., Østerlind K., Friis S., Jäätelä M. Proton pump inhibitor use and cancer mortality. *Int. J. Cancer*. 2018. Vol. 143, No 6. P. 1315–1326.
23. Uyar S., Dolu S., Yolcular B. et al. Short-term effect of high-dose pantoprazol on serum and urinary magnesium levels. *Clin. Lab*. 2018. Vol. 64, No 3. P. 263–268.
24. Yan X. X., Zheng A. D., Zhang Z., Pan G. C., Zhou W. Protective effect of pantoprazole against sepsis-induced acute lung and kidney injury in rats. *Am. J. Transl. Res*. 2019. Vol. 11, No 8. P. 5197–5211.

УДК 616.37-002.2-037-07-08
doi: 10.33149/vkp.2020.04.07

RU Хронический панкреатит: что важно учитывать в диагностическом моменте, лечении и прогнозе

Т. Н. Христич

Черновицкий национальный университет им. Юрия Федьковича, Украина

Ключевые слова: хронический панкреатит, диагностика, фармакотерапия, ингибиторы протонной помпы, Улсепан, прогноз, осложнения

Целью обзора литературы было акцентировать внимание врачей на необходимости учитывать не только общеизвестные этиологические факторы, но и патогенетические, имеющие влияние на прогрессирование, хронизацию процесса, лечение, профилактику и прогноз. Подробно обсуждается значение алкоголя, механизма обструкции протоков поджелудочной железы в возникновении абдоминальной боли при хроническом панкреатите, развитии и прогрессировании внешнесекреторной недостаточности железы. Рассматриваются вопросы формирования хронического панкреатита у лиц пожилого возраста, при коморбидности с другими заболеваниями внутренних органов, при недостаточности определенных витаминов. Указывается на необходимость помнить, что внешнесекреторная недостаточность может ассоциироваться с прогрессированием фиброза железы, метаболическими нарушениями, пищевой непереносимостью, аллергическим синдромом, провоцирующим острые атаки. Автор обращает внимание на то, что не следует забывать о синдроме воспалительной ферментной интоксикации и о синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при остром характере процесса. Учет вышеперечисленного поможет правильно оценить клинику и назначить оптимальное лечение, а также вовремя предупредить развитие осложнений.

УДК 616.37-002.2-037-07-08
doi: 10.33149/vkp.2020.04.07

UA Хронічний панкреатит: що важливо брати до уваги у діагностичному моменті, при лікуванні та прогнозі

Т. М. Христич

Чернівецький національний університет ім. Юрія Федьковича, Україна

Ключові слова: хронічний панкреатит, діагностика, фармакотерапія, інгібітори протонної помпи, Улсепан, прогноз, ускладнення

Метою огляду літератури було звернути увагу лікарів не тільки на загальновідомі етіологічні фактори, але й па-

тогенетичні, які впливають на прогресування, хронізацію процесу, лікування, профілактику та прогноз. Детально обговорюється значення алкоголю, механізму обструкції проток підшлункової залози у виникненні абдоминального болю при хронічному панкреатиті, розвитку та прогресуванні зовнішньосекреторної недостатності залози. Розглядаються питання формування хронічного панкреатиту в осіб похилого віку, при коморбідності з іншими захворюваннями внутрішніх органів, при недостатності певних вітамінів. Указується на необхідність пам'ятати, що зовнішньосекреторна недостатність може асоціюватися з прогресуванням фіброзу залози, метаболічними порушеннями, харчовою непереносимістю, алергічним синдромом, який провокує гострі атаки. Автор звертає увагу на те, що не слід забувати про синдром запальної ферментної інтоксикації та про синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові при гострому характері процесу. Вищезазначене допоможе правильно оцінити клініку та призначити оптимальне лікування, а також вчасно попередити розвиток ускладнень.

EN Chronic pancreatitis: what should be considered in diagnosis, treatment, and prognosis

T. N. Khristich

Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Ukraine

Key words: chronic pancreatitis, diagnosis, pharmacotherapy, proton pump inhibitors, Ulsepan, prognosis, complications

The aim of the literature review is to draw attention of doctors to the need of considering not only well-known etiological factors, but also pathogenetic ones that have an impact on the progression, chronicity of the process, treatment, prevention, and prognosis.

The role of alcohol, mechanism of obstruction of the pancreatic ducts in the occurrence of abdominal pain in chronic pancreatitis, and the development and progression of exocrine pancreatic insufficiency are discussed in detail. The issues of the onset of chronic pancreatitis in elder age, comorbidity with other diseases of the internal organs, with a lack of certain vitamins are considered. It is necessary to remember that exocrine insufficiency can be associated with the progression of glandular fibrosis, metabolic disorders, food intolerance, allergic syndrome, which provoke acute attacks. The author draws attention to the fact that the syndrome of inflammatory, enzymatic intoxication and the syndrome of disseminated intravascular coagulation should not be missed out in the acute nature of the process. Above-listed recommendations will help to correctly evaluate the clinical picture and prescribe the proper treatment, as well as to prevent the development of complications in time.