



## КОРРЕКЦИЯ НАРУШЕНИЙ ПИЩЕВАРЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ БИЛИАРНОМ ПАНКРЕАТИТЕ

*Трухан Д. И.<sup>1</sup>, Тарасова Л. В.<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения России»

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Чувашский государственный университет имени И. Н. Ульянова»,

*Трухан Дмитрий Иванович*

*E-mail: dmitry\_trukhan@mail.ru*

### РЕЗЮМЕ

Хронический панкреатит остается одной из наиболее изучаемых и актуальных проблем в гастроэнтерологии. Несмотря на широкий спектр этиологических, патогенетических и провоцирующих факторов хронического панкреатита, одной из основных причин развития заболевания остается патология билиарной системы. Ключевым звеном в комплексном лечении хронического панкреатита является коррекция нарушений пищеварения, при этом характерной особенностью билиарного панкреатита, отличающего его от других форм панкреатита, является сочетание внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы с хронической билиарной недостаточностью. Многообразие биохимических и иммунологических эффектов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) позволяет рассматривать ее при билиарном панкреатите в качестве препарата этиологической, патогенетической и заместительной терапии.

Применение УДХК (Урсосан®) в сочетании с современными мини-микросферическими полиферментными препаратами существенно повышает клиническую эффективность коррекции нарушений пищеварения при билиарном панкреатите.

**Ключевые слова:** билиарный панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, хроническая билиарная недостаточность, урсодезоксихолевая кислота, урсосан.

### SUMMARY

Chronic pancreatitis (CP) is one of the most urgent and investigated problems in gastroenterology. Despite the variety of the spectrum of etiologic, pathogenetic and provoking factors for CP, one of the leading causes of disease pathology is pathology of biliary tract.

A key element in the treatment of CP is a correction of the digestive system, with biliary pancreatitis feature that distinguishes it from other forms of pancreatitis, is a combination of exocrine pancreatic insufficiency with chronic biliary insufficiency.

The variety of biochemical and immunological effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) can treat it with biliary pancreatitis as the drug of etiological, pathogenetic and substitution therapy. UDCA (Ursosan®) in combination with modern mini-microspheroidal polyfermental drugs significantly improves the clinical efficacy of the correction of the digestive system in biliary pancreatitis.

**Keywords:** biliary pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, chronic biliary insufficiency, ursodeoxycholic acid, Ursosan®.

Заболевания поджелудочной железы, и прежде всего хронический панкреатит (ХП), остаются одной из наиболее изучаемых и актуальных проблем в современной гастроэнтерологии, что объясняется сохраняющимися диагностическими трудностями и не всегда удовлетворительным эффектом от проводимых лечебных мероприятий.

Термином «хронический панкреатит» на сегодняшний день принято обозначать группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), преимущественно воспалительной природы, характеризующихся необратимыми фазово-прогрессирующими дегенеративными, деструктивными изменениями в структуре органа, которые являются причиной рецидивирующего болевого синдрома и/или постоянного снижения экзокринной и эндокринной функции ПЖ. Прогрессирование заболевания постепенно приводит к атрофии паренхимы ПЖ и ее замещению соединительной тканью. Одновременно наблюдаются изменения и в протоковой системе органа с образованием кист и конкрементов. Сформировавшиеся изменения остаются и прогрессируют даже после прекращения воздействия этиологических факторов [1,2,3].

Затруднения в диагностике ХП обусловлены, прежде всего, топографическими особенностями ПЖ, которая располагается глубоко забрюшинно, что осложняет ее обследование и снижает информативность целого ряда методов, которые в настоящее время широко используются для оценки состояния других органов брюшной полости. Другой отличительной особенностью патологии ПЖ от патологии других органов пищеварительной системы является и факт, что современные диагностические методы не позволяют отдельно выделить функциональную патологию органа — панкреатопатию. Сложности в диагностике вызваны и тем, что клинические симптомы, свойственные ХП, не относятся к патогномичным и встречаются при других заболеваниях органов брюшной полости.

Общепринятая и единая классификация ХП в настоящее время отсутствует. В течение длительного времени среди клиницистов наиболее популярной была Марсельско-Римская классификация панкреатитов. Сохраняющийся интерес к проблеме ХП и расширение современных диагностических возможностей обусловило появление в последние десятилетия новых классификаций хронического панкреатита: В. Т. Ивашкина и соавторов [4], TIGAR-O [5], M-ANNHEIM [6], M. Buchler и соавторов [7]. Однако, и на сегодняшний день ни одна классификация не охватывает весь известный спектр этиологических, патогенетических и провоцирующих (триггеров) факторов развития ХП.

Вместе с тем, вне зависимости от причин в основе патогенеза ХП лежит преждевременная активация собственных ферментов, что приводит

к аутолизу («самоперевариванию») ПЖ. Основным фактором является превращение непосредственно в протоках и в ткани ПЖ трипсиногена в трипсин, который является чрезвычайно агрессивным фактором, повреждающим ПЖ и приводящим к развитию воспалительной реакции.

Вследствие действия трипсина антигены ПЖ, обладающие высокой «иммуногенностью», попадают в циркуляцию и у части пациентов с определенным HLA фенотипом обуславливают образование антител (аутоантител) в значимых количествах и включение иммунологически опосредованных (зависимых) механизмов воспаления ПЖ, о чем свидетельствует широкий спектр иммунных нарушений, выявляемых у больных ХП [8,9,10,11]. Менее изучен цитотоксический механизм, при котором в качестве основных факторов, влияющих на прогрессирование фиброза ПЖ, выступают дистрофия ацинарных клеток и ускорение апоптоза.

Ведущими причинами развития ХП, по-прежнему, остаются алкоголь и заболевания билиарной системы. Пусковым механизмом развития панкреатита при патологии билиарного тракта является развитие билиарно-панкреатического рефлюкса, вследствие изменения градиента давления в протоковой системе. Давление в главном панкреатическом протоке в норме выше, чем в общем желчном протоке, что препятствует забросу желчи в панкреатический проток. Повышение давления в протоковой системе желчевыводящих путей по сравнению с главным панкреатическим протоком может быть обусловлено как функциональными нарушениями, так и органической патологией. Функциональными нарушениями, как правило, обусловлены дисфункциями билиарного тракта (нарушения синхронности в работе желчного пузыря и сфинктерного аппарата дистальных отделов желчевыводящих путей и главного панкреатического протока, повышение тонуса сфинктера Одди). Органическая патология билиарного тракта может врожденной (высокое панкреатобилиарное соустье, аномалии слияния общего желчного и панкреатического протоков) или приобретенной (мелкие конкременты, сгустки замазкообразной желчи, сужения в конечном отделе общего желчного протока, стенозирующий папиллит).

Сфинктер главного панкреатического протока не способен предохранить протоковую систему ПЖ даже при небольшой билиарной гипертензии от патологического билиарно-панкреатического рефлюкса. Проникновение желчи в главный и мелкие панкреатические протоки приводит к внутрипротоковой активации ферментов поджелудочной железы

и последующему повреждению ее паренхимы активированными энзимами и детергентными компонентами желчи [12].

Ведущей причиной формирования билиарного панкреатита является желчнокаменная болезнь (ЖКБ). Частота выявления панкреатита у больных ЖКБ, по разным оценкам, может достигать 25–90% и более.

Все большее значение в развитии билиарного панкреатита в последние годы придают билиарному сладжу (БС). В результате нарушения стабильности в физико-химическом состоянии желчи происходит преципитация ее основных компонентов, что приводит к формированию БС в желчном пузыре. Постоянный пассаж БС по желчевыводящим путям в дальнейшем приводит к повреждению слизистой оболочки микролитами, особенно в области сфинктера Одди. Это приводит к развитию вторичной дисфункции сфинктера Одди и последующему формированию стенозирующего папиллита. БС выявляется у 30–75% пациентов с идиопатическим панкреатитом. В течение первых суток от начала панкреатической атаки при исследовании желчи частота обнаружения БС достигает 80% [12,13].

Заброс желчи и дуоденального содержимого в главный панкреатический проток может быть обусловлен атонией большого дуоденального сосочка, развивающейся после прохождения конкремента (особенно на фоне повышении внутрипросветного давления в двенадцатиперстной кишке при дуоденостазе и нарушениях эвакуации при язвенной болезни, функциональной диспепсии, дуодените, артериомезентериальной непроходимости и т.д.), несостоятельностью сфинктера Одди после папиллосфинктеротомии, наличием парафатеральных дивертикулов [14,15].

Названные выше факторы участвуют и при развитии билиарного панкреатита у пациентов с описторхозом. Описторхоз — природно-очаговый антропозооноз, вызываемый трематодой *Opisthorchis felinus* (сибирской двуусткой), который характеризуется вовлечением в паразитарный процесс, наряду с органами обитания паразитов (внутрипеченочные желчные протоки и панкреатические протоки, желчный пузырь), важнейших функциональных систем организма с латентным или клинически манифестным течением в острой и хронической стадиях, с различными вариантами их проявлений [16,17]. Наиболее крупным эндемическим очагом описторхоза является Обь-Иртышский бассейн (в настоящее время охватывает более 10 краев и областей России и Казахстана), а мировым центром этой инвазии — Тобольск. Эндемические очаги описторхоза находятся в бассейне Волги и Камы (Казань, Чебоксары), на Южном Урале, на Украине.

Вследствие усиления миграционных процессов в современном обществе, описторхоз

становится актуальным и для специалистов других регионов страны. В этой связи целесообразно отметить следующий диагностический стандарт описторхоза:

- наличие характерного анамнеза с указанием на употребление в пищу не подвергнутой достаточной кулинарной обработке речной рыбы семейства карповых из эндемического очага;
- наличие локальных синдромов (холангиохолестита, холангита, холецистита, гепатопанкреатита, панкреатита) и болевого синдрома различной степени выраженности в правом подреберье, вследствие преимущественного вовлечения в паразитарный процесс отдельных структур билиарного тракта и поджелудочной железы;
- наличие в общем анализе крови лейкоцитоза, преимущественно за счет увеличения количества эозинофилов;
- наличие в дуоденальном содержимом (самих *Opisthorchis felinus* и их яиц);
- наличие в кале яиц *Opisthorchis felinus*;
- положительный тест реакции ИФА на описторхоз.

В развитии билиарного панкреатита при описторхозе принимает участие и непосредственно сам *Opisthorchis felinus*, поскольку желчный пузырь, внутрипеченочные желчные протоки и протоки поджелудочной железы относятся к местам постоянного обитания гельминта в организме.

Возможно участие в развитие билиарного панкреатита наследственных факторов. Так известно, что риск образования желчных камней в 2–4 раза выше у лиц, родственники которых страдают ЖКБ. Нами у больных острым и хроническим панкреатитом, развившемся у пациентов на фоне имеющейся ЖКБ, отмечено достоверное повышение частоты выявления антигена HLA B35 и снижение частоты антигенов HLA B 27 и Cw3 [8, 10,11].

До настоящего времени коррекция нарушений пищеварения при ХП остается сложной задачей, что объясняется многофакторностью ее патогенеза и сложностью выбора оптимальной тактики лечения. Билиарный панкреатит, как и практически любая патология гепатобилиарной системы сопровождается нарушением процессов пищеварения, проявляющихся нарушением переваривания и всасывания нутриентов, в первую очередь нейтрального жира. В основе этих процессов при наличии патологии гепатобилиарной системы лежит асинхронное и недостаточное для процессов пищеварения поступление желчи в двенадцатиперстную кишку, обусловленное нарушениями, как желчеобразования, так и желчеотделения.

Характерной особенностью билиарного панкреатита, отличающего его от других форм

панкреатита, является сочетание внешнесекреторной недостаточности ПЖ с хронической билиарной недостаточностью, что отражается на качестве пищеварительного процесса и обуславливает целесообразность назначения препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) у больных билиарным панкреатитом.

Механизмы действия УДХК многообразны и пока окончательно не изучены. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК оказывает антихолестатический, литолитический, гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, гепатопротективный, антифибротический, антиоксидантный, апоптознормализующий и антиканцерогенный эффекты.

Антихолестатический эффект заключается в снижении концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот путем активации Ca<sup>2+</sup>-зависимой протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и выведению токсичных желчных кислот через кишечник

Литолитический эффект - снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней.

Гипохолестеринемический эффект определяется снижением всасывания холестерина в кишечнике и уменьшением его синтеза в печени.

Иммуномодулирующий эффект обусловлен уменьшением экспрессии антигенов гистосовместимости: HLA-1 на гепатоците и HLA-2 на холангиоците; нормализацией активности естественных киллеров; уменьшением образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов; снижении «атаки» клеток печени иммунокомпетентными иммуноглобулинами

Гепатопротективный эффект проявляется в конкуренции с токсичными желчными кислотами и снижении их концентрации в пуле желчных кислот; стабилизации мембраны клеток путем встраивания УДХК в фосфолипидный бислой мембраны гепатоцита и холангиоцита, защите гепатоцитов и холангиоцитов от повреждающего действия гепатотоксичных факторов (вирусы, лекарственные препараты, алкоголь и др.)

Антифибротический эффект выражается в снижении апоптоз-индуцированную активации звездчатых клеток печени, ответственных за фиброгенез; препятствии поглощению апоптотических телец звездчатыми клетками; уменьшении уровня маркеров фиброгенеза (коллаген-1, TGF и др.); стабилизации цитохрома P450, нормализации активности щелочной фосфатазы; подавлении активности звездчатых клеток и коллагенообразования. УДХК достоверно задерживает

прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; снижает риск развития варикозного расширения вен пищевода.

Антиоксидантный эффект связан с блокированием высвобождения свободных радикалов и подавлением процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Апоптознормализующий эффект УДХК проявляется ингибированием классического митохондриального («внутреннего») пути апоптоза, снижением выхода цитохрома С; участием в предотвращении «внешнего» пути апоптоза, модулированием экспрессии генов на клеточной мембране; взаимодействием с ядерными рецепторами стероидов; снижением уровня ионизированного кальция в цитоплазме гепатоцитов; нормализацией апоптотических процессов в клетке, регуляцией уровня про- и антиапоптотических протеинов (таких как Bcl-2 и др.).

УДХК блокирует два пути канцерогенеза: экспрессию протеинкиназы С и фосфолипазы А<sub>2</sub>, не подавляя другие механизмы канцеропревенции.

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК позволяет рассматривать ее в качестве препарата этиологической, патогенетической и заместительной терапии при билиарном панкреатите.

Наиболее изученным препаратом УДХК в России, занимающим свыше 80% сегмента препаратов УДХК, по данным IMS (2010), является «Урсосан<sup>®</sup>» компании «PRO. MED. CS Praha a.s.». Урсосан<sup>®</sup> — единственный препарат УДХК в России, представленный компанией-производителем и выпускаемый на заводе, аттестованном по GMP.

При БС препараты УДХК (Урсосан<sup>®</sup>) назначают в дозе 10–15 мг/кг в сутки однократно на ночь. Курс лечения зависит от формы билиарного сладжа [18, 19]. Для элиминации БС в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно достаточно месячного курса лечения. При других формах БС курс лечения более длительный, но, как правило, не превышает 3-х месяцев. Эффективность урсотерапии в сроки лечения до 3-х месяцев, в зависимости от вида БС, составляет 75–85%. В ряде случаев после успешной терапии БС может возникнуть вновь. В этой ситуации повторные лечебные курсы позволяют быстро купировать рецидив. При сопутствующей коррекции дисфункций билиарного тракта с применением спазмолитиков (например, мебеверина) эффективность урсотерапии достигает 95%. Применение традиционных прокинетики метоклопрамида и домперидона может быть недостаточно эффективным, поскольку дофамин не относится к приоритетным регуляторам билиарного тракта.

В 2010 году опубликованы результаты эпидемиологических исследований относительно риска желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти и возможной связи с применением домперидона. Исследователями был сделан вывод, что есть некоторые доказательства, подтверждающие, что именно в высоких дозах (более 30 мг/сутки) или у пациентов старше 60 лет прием домперидона может быть ассоциирован с повышенным риском развития тяжелой желудочковой аритмии и внезапной сердечной смерти. На основании этих данных, в начале 2012 года Агентство по регуляции оборота лекарственных средств и продукции медицинского назначения Великобритании (MHRA) сообщило об обновлении информации для препаратов, в состав которых входит домперидон, в частности, следует избегать приема домперидона у пациентов, одновременно принимающих лекарственные препараты, о которых известно, что они вызывают удлинение интервала Q-T (например кетоконазол, эритромицин) и необходимо соблюдать особую осторожность при применении домперидона у пациентов с увеличенным интервалом Q-T, со значительными электролитными нарушениями, при застойной сердечной недостаточности.

В отличие от метоклопрамида и домперидона итоприда гидрохлорид (Итомед®) активизирует высвобождение ацетилхолина, и в то же время препятствует его деградации. Итоприда гидрохлорид метаболизируется флавинозависимой монооксигеназой и не взаимодействует с лекарственными средствами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450 [20,21]. Важным преимуществом итоприда гидрохлорида в сравнении с домперидоном является отсутствие повышения уровня пролактина в крови и развития гинекомастии при использовании его в терапевтических дозах. Не отмечено влияния итоприда на продолжительность интервала Q-T [22].

В связи с этим, предпочтительно использовать итоприда гидрохлорид, обладающий двойным комбинированным механизмом действия (антагонистом дофаминовых D<sub>2</sub>-рецепторов и ингибитором ацетилхолинэстеразы) и практически отсутствием значимых побочных эффектов. В настоящее время на российском фармацевтическом рынке появился первый европейский генерик итоприда гидрохлорида — Итомед® компании «PRO. MED. CS Praha a.s.» с доказанной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

При наличии показаний для пероральной литолитической терапии (ПЛТ) камней в желчном пузыре используются препараты УДХК (Урсосан®) из расчета 15 мг/кг массы тела. Суточная доза принимается однократно вечером перед сном, реже может быть разделена на 2 приема: 1/3 дозы

днем и 2/3 дозы вечером перед сном. Лечение проводят под контролем УЗИ каждые 3–6 месяцев. Отсутствие признаков уменьшения количества и размеров камней через 6 месяцев лечения является основанием для заключения о неэффективности консервативной литолитической терапии и решения вопроса о хирургическом лечении. После окончания лечения контрольные УЗИ проводят каждые 6 месяцев в течение 3-х лет для диагностики рецидивов.

Необходимо отметить, что эффективность ПЛТ зависит от правильного отбора пациентов:

- только холестериновые конкременты (рентгенонегативные), их размер не превышает 15–20 мм;
- обнаружение конкрементов в ЖП в течение двух лет;
- ЖП функционирующий, наполнен конкрементами не более чем на 1/3–1/2 своего объема;
- проходимость пузырного и общего желчного протока сохранена;
- течение ЖКБ неосложненное, редкие колики, умеренный болевой синдром.

Перед началом лечения пациент должен быть информирован о том, что длительность лечения может составить 1–2 года, растворение камней не избавляет от рецидивов камнеобразования после окончания лечения (в течение 5 лет может достигать 50%), рецидивы камней потребуют повторного курса литолитической терапии, применение литолитической терапии не исключает развития различных осложнений ЖКБ, в том числе и требующих оперативного лечения.

Под хронической билиарной недостаточностью (ХБН) в настоящее время понимается уменьшение количества желчи и желчных кислот, поступающих в кишечник за 1 час после введения раздражителя. Различают 3 степени ХБН: легкую, среднюю и тяжелую. Клинически легкая степень ХБН проявляется небольшими болями и чувством тяжести в правом подреберье и/или эпигастриальной области, небольшим похуданием, непереносимостью жирной пищи, склонностью к запорам, метеоризмом, слабо выраженными симптомами гиповитаминоза витаминов группы В. Средняя степень ХБН включает боли или чувство тяжести в правом подреберье и/или эпигастрии, похудание, непереносимость жирной пищи, хронические запоры, метеоризм, симптомы гиповитаминоза витаминов А, D, E, K и группы В. При тяжелой степени ХБН доминируют выраженное похудание, резкие расстройства пищеварения, изменения в костях, ахолические кровотечения, выраженные признаки авитаминоза [23].

Заместительная терапия проводится препаратами УДХК (Урсосан®). Доза и длительность лечения определяются степенью ХБН. При билиарной недостаточности I степени назначают Урсосан®

по 7–10 мг/кг на протяжении 1–2 месяцев; при II — 10–15 мг/кг в течение не менее 3 месяцев; при III — 15 мг/кг и более. После купирования билиарной недостаточности дозу препарата Урсосан<sup>®</sup> постепенно снижают в течение 3 месяцев, а затем отменяют.

По мере увеличения длительности заболевания у пациентов с ХП секреция ферментов все более уменьшается, причем дефицит липазы выражен в большей степени и развивается раньше, чем дефицит трипсина. Наряду с первичной панкреатической недостаточностью, развивающийся вследствие уменьшения массы функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ, важное значение имеет и вторичная панкреатическая недостаточность, когда ферменты не активируются, либо инактивируются в кишечнике. Вторичная панкреатическая недостаточность у больных ХП может развиваться как на фоне сохранной экзокринной функции ПЖ, так и на фоне первичной внешнесекреторной недостаточности, значительно ее усугубляя.

Основные требования к заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности ПЖ можно сформулировать следующим образом: 1) активное вещество (панкреатин) должно достигать места приложения (двенадцатиперстной кишки) не подвергаясь разрушению в желудке и проявлять свою активность только в кишечнике; 2) эффект препарата должен развиваться с началом поступления пищи в двенадцатиперстную кишку [18, 24].

В связи с этим ферментный препарат должен соответствовать целому ряду требований: 1) иметь оптимальный состав ферментов в физиологической пропорции, при этом особое внимание обращается на высокую активность липазы, наличие оптимального для активации липазы соотношения липаза/колипаза; умеренную активность протеаз, достаточную для разрушения рилизинг-пептидов холецистокинина и секретина, но индифферентную для липазы; 2) должен быть кислотоустойчивым в отношении желудочного сока, быстро и полно высвобождать ферменты в двенадцатиперстной кишке, оказывая оптимальное действие в интервале рН

4–7, что обеспечивается наличием кислотоустойчивой оболочки, которая быстро разрушается при повышении рН в двенадцатиперстной кишке; 3) не оказывать побочных эффектов, равномерно и быстро перемешиваться с пищей, и одновременно с пищей поступать через привратник в двенадцатиперстную кишку, что достигается заключением ферментов в микросферы, обеспечивающие равномерное перемешивание препарата с химусом.

При подборе дозы ферментного препарата можно ориентироваться на активность фекальной эластазы I, снижение уровня которой свидетельствует о выраженности экзокринной недостаточности ПЖ. Эластазный тест весьма доступен и является самым информативным из неинвазивных методов диагностики внешнесекреторной недостаточности ПЖ.

Основными показаниями [25] для проведения заместительной полиферментной терапии при билиарном панкреатите с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ служат:

- стеаторея при условии потери с калом более 15 г жира в сутки;
- прогрессирующая трофологическая недостаточность;
- стойкий диарейный синдром и другие диспептические симптомы, связанные с нарушением полостного пищеварения и всасывания.

В заключении необходимо отметить, что коррекция нарушений пищеварения у больных билиарным панкреатитом должна носить комплексный характер и включать, помимо заместительной терапии хронической билиарной недостаточности и экзокринной недостаточности ПЖ, диетические рекомендации, этиотропную терапию, симптоматические средства. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан<sup>®</sup>) и современных мини-микросферических полиферментных препаратов существенно повышает клиническую эффективность коррекции нарушений пищеварения при билиарном панкреатите.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Минушкин О. Н.* Хронический панкреатит: некоторые аспекты патогенеза, диагностики и лечения // *Consilium Medicum*. — 2002. — Т. 4. — № 1. — С. 23–26.
2. *Маев И. В.* Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
3. Хронический панкреатит (Алгоритм диагностики и лечебной тактики): пособие для врачей / под ред. И. В. Маева. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СР РФ, 2006. — 104 с.
4. Десять классификаций хронического панкреатита / В. Т. Ивашкин, А. И. Хазанов, Г. Г. Пискунов и др. // *Клиническая медицина*. — 1990. — № 10. — С. 96–99.
5. *Etamad B, Whitcomb D.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 3. — P. 682–707.
6. *Schneider A., Lohr J. M., Singer M. V.* The M-ANNHEIN — classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
7. *Buchler M., Martignoni M., Friess H., Malfertheiner P.* A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 93–101.
8. *Трухан Д. И., Волковский А. В.* Панкреатиты у больных желчнокаменной болезнью: антигены системы HLA и аутоиммунные реакции // Фальк-симпозиум — 92. Новые направления в гепатологии. Тезисы стендовых докладов. — Санкт-Петербург, 1996. — с. 374.
9. *Трухан Д. И.* Аутоиммунный вариант течения хронического панкреатита // *Российский гастроэнтерологический журнал*. — 1999. — № 2. — с. 54–61.
10. *Трухан Д. И.* Иммуногенетические аспекты патогенеза острого панкреатита // «Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова». — 2000. — № 6. — С. 9–11.
11. *Трухан Д. И.* Клинико-иммунологические варианты течения хронического панкреатита // *Терапевтический архив*. — 2001. — № 2. — С. 20–24.
12. *Ильченко А. А.* Болезни желчного пузыря и желчных путей: Рук-во для врачей. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2011. 880 с.
13. *Ильченко А. А.* Диагностика билиарного сладжа в практике врача-терапевта поликлиники // *Справочник поликлинического врача*. — 2009. — № 10. — С. 59–63.
14. *Маев И. В., Кучерявый Ю. А.* Болезни поджелудочной железы: практическое руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 736 с.
15. *Samuel I.* Bile and pancreatic juice exclusion activates acinar stress kinases and exacerbates gallstone pancreatitis // *Surgery*. — 2008. — March. — Vol. 143 (3). — P. 434–440.
16. *Болезни печени* / Д. И. Трухан, И. А. Викторова, А. Д. Сафонов. — СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2010. — 264 с.
17. *Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей* / Д. И. Трухан, И. А. Викторова, Е. А. Лялюкова — СПб.: СпецЛит, 2011. — 127 с.
18. *Ильченко А. А.* Билиарный панкреатит // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2005. — № 5. — С. 10–16.
19. Актуальность терапии пациентов с билиарным сладжем / И. В. Маев, Д. Т. Дичева, Д. Н. Андреев, Ю. С. Гуленченко // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2013. — № 1. — С. 3–10.
20. *Walwaikar P. P., Kulkarni S. S., Bargaje R. S.* Evaluation of new gastro-intestinal prokinetic (ENGIP-I) study // *Indian Med Assoc.* — 2005. — Vol. 103, N10. — P. 559–560.
21. *Минушкин О. Н.* Функциональные расстройства кишечника и желчевыводящих путей. Лечебные подходы, выбор спазмолитика // *Лечащий врач*. — 2012. — N2. — P. 64–67.
22. *Cho K. J., Cho W., Cha K. H. et al.* Pharmacokinetic and bioequivalence study of itoprid HCl in healthy volunteers // *Arzneimittelforschung*. — 2010. — Vol. 60, N3. — P. 137–140.
23. *Трухан Д. И.* Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей: пассивное ожидание или активное наблюдение? // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2012. — № 3. — с. 26–30.
24. *Трухан Д. И., Тарасова Л. В.* Коррекция внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы при хроническом билиарном панкреатите // *Фарматека*. — 2013. — № 6. — с. 82–86.
25. *Болезни поджелудочной железы* / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый. М.: Медицина, 2008. — Т. 2. — 558 с.