



ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ КАК КИСЛОТОЗАВИСИМОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ

Кучерявый Ю. А.

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Кучерявый Юрий Александрович
103473, Москва, ул. Делегатская, д. 20/1
E-mail: proped@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшим аспектом успешного консервативного лечения панкреатитов является снижение секреторного напряжения в поджелудочной железе (ПЖ) с уменьшением объема панкреатического секрета и концентрации в нем энзимов и зимогенов. Такой подход основан на постулате, что ведущая роль в патогенезе острой фазы заболевания (острого панкреатита, атаки хронического) и формирования клинических симптомов и осложнений заболевания принадлежит повреждающему действию панкреатических ферментов. Поэтому максимальное снижение внешнесекреторной функции ПЖ с созданием «функционального покоя» железе, уменьшением протокового и тканевого давления, как правило, коррелирует с редукцией отеочно-интерстициальных изменений в паренхиме ПЖ и купированием/уменьшением болевых ощущений.

Действительно, на данной концепции уже давно реализуется подход к лечению острого и атак хронического панкреатита (ХП). Так, классическим методом в лечении острых форм панкреатитов является назначение голода на 2–5 суток, что, безусловно, снижает суточный объем секреции ПЖ за счет отсутствия стимулированной фракции. Применяемая в последние годы методика нутриционной поддержки с использованием раннего энтерального зондового (тонкокишечного) и /или парентерального питания также практически не вызывает секреторного напряжения ПЖ, как это отмечается при обычном, даже диетическом питании. Другим классическим подходом, широко использовавшимся в прошлом столетии в хирургических клиниках у больных с отеочно-интерстициальными изменениями ПЖ, была методика пролонгированной назогастральной интубации с эвакуацией желудочного сока. В любом

случае с позиций патофизиологии прерывается один из опосредованных механизмов стимуляции панкреатической секреции за счет уменьшения кислотообразования в желудке и, как следствие, минимизации ацидификации двенадцатиперстной кишки (ДПК).

Фиброз и атрофия ПЖ с уменьшением объема функционирующей паренхимы органа, прогрессирующие от атаки к атаке панкреатита, а в ряде случаев «исподволь» (субклинически), приводят к уменьшению секреции бикарбонатов и существенному снижению объема панкреатического секрета в постпрандиальном периоде. Таким образом, замыкается порочный круг патогенеза ХП, причем двумя параллельными механизмами — за счет сгущения секрета (образование белковых «пробок» и усиления внутрисекреторной гипертензии) и прогрессирующего снижения pH в просвете ДПК, особенно в постпрандиальном периоде (за счет объемного уменьшения панкреатической секреции). Второй механизм закономерно приводит к гиперсекреции холецистокинина (ХК) и секретина, повышенной нагрузке на ацинусы, что провоцирует атаки панкреатита в условиях сгущенности секрета, блокирования мелких протоков белковыми пробками.

Как же необходимо строить тактику поддерживающего лечения больных рецидивирующим панкреатитом при отсутствии органических препятствий в зоне большого дуоденального соска? Задача является сложной не только из-за многогранности патофизиологических механизмов, но и из-за возможного влияния ряда других, синергично действующих на панкреатическую секрецию факторов (курение, злоупотребление алкоголем, инфекция *H. pylori* и др.).

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПАНКРЕАТИТОВ

ЗНАЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНОГО КИСЛОТООБРАЗОВАНИЯ

Еще опытами И. П. Павлова было показано, что поступление соляной кислоты или желудочного сока в ДПК вызывает интенсивную панкреатическую секрецию. Теоретические положения данного утверждения были доказаны сотрудниками лаборатории Павлова — И. Л. Долинским и Л. Д. Попельским, показавшими в 1894–1896 гг. наличие тесной сопряженности между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в ДПК. В своей диссертации И. Л. Долинский доказал, что чем выше концентрация введенного в желудок раствора кислоты, то тем более энергичной секрецией отвечает ПЖ [4]. В другом опыте И. Л. Долинский показал, что введение щелочи в периоде максимума секреторной активности желудка значительно уменьшает панкреатическую секрецию. В дальнейших работах Л. Д. Попельский доказал, что наличие кислоты в желудке в отсутствие его пассажа в ДПК не вызывает сильной секреции ПЖ. Последняя отмечается только при попадании соляной кислоты в ДПК [12].

Изучение действия соляной кислоты на панкреатическую секрецию было продолжено английскими физиологами У. Байлисом и Э. Старлингом, которые показали, что стимуляция панкреатической секреции отмечается только при введении ее в изолированный отрезок ДПК, снабжаемый кровью. В то же время введение соляной кислоты в кровь не влияет на панкреатическую секрецию. Это привело к возникновению идеи о наличии особых веществ, образующихся в ДПК и после попадания их в кровь способных стимулировать секрецию ПЖ. Правильность этой мысли была доказана в опыте, демонстрирующем, что длительная экспозиция слизистой ДПК в слабом растворе соляной кислоты с последующим введением полученной вытяжки в кровь приводит к мощной стимуляции секреции ПЖ. В дальнейшем были выделены эффекторные субстанции — гормоны секретин и ХК, оказывающие стимулирующее влияние на ПЖ. Дальнейшими исследованиями было показано, что секретин отвечает за секрецию преимущественно жидкой части панкреатического сока — воды, электролитов, а ХК — преимущественно белка. В то же время исследования Соловьева (лаборатория Х. С. Коштыянца) показали, что введение эрготоксина, полностью блокирующее симпатическую иннервацию ПЖ, приводит к выраженному подавлению панкреатической секреции в ответ на ацидификацию ДПК. Таким образом, регуляция панкреатической секреции есть сложный физиологический и не полностью изученный акт, в котором определенную роль играют и нервные, и гуморальные механизмы. Это объясняет отсутствие возможности полного блокирования панкреатической секреции имеющимися

в настоящее время лекарственными веществами в безопасных дозах.

Ацидификация ДПК у больных ХП отмечена в большом количестве клинических исследований, при этом одной из ведущих причин ацидификации является экзокринная панкреатическая недостаточность [6]. Необходимо отметить, что у ряда больных ацидификация ДПК была преходящей (преимущественно в постпрандиальный период), у многих — постоянной, с крайне низким уровнем pH в ДПК (ниже 3). Действительно, у многих пациентов без гиперацидности и синдрома непрерывного кислотообразования в межпищеварительном периоде могут отмечаться нормальные значения внутридуоденального pH за счет нейтрализующего действия слюны, ощелачивания в антральном отделе, наличия механизма периодической межпищеварительной панкреатической секреции [21]. Ацидификация ДПК закономерно приводит к секреции S-клетками секретина в кровь, вероятно, в нормальных (или повышенных) концентрациях. При этом длительная ацидификация будет приводить к пролонгированию секреции секретина. Поскольку слизистая ДПК у больных ХП с экзокринной недостаточностью характеризуется нормальным содержанием S-клеток, можно предполагать, что синтез и секреция секретина также сохранены [22]. Таким образом, площадь под кривой концентрация — время для секретина должна быть повышена как минимум в постпрандиальном периоде.

Итак, уровень pH в ДПК является важнейшим регулятором экспрессии S-клетками секретина и экзокринной панкреатической секреции; 4,5 — это пороговая величина pH в ДПК, при которой выделение секретина в кровь энтероцитами минимально. При значениях pH ниже этой величины секретинрилизинг-пептид (а возможно, и фосфолипаза A2 [29]) стимулирует секрецию секретина в кровь [27].

Нельзя не отметить значимость дуоденопанкреатического механизма торможения панкреатической секреции. Механизм достаточно сложен, многие аспекты изучены только на экспериментальных моделях и не могут быть полностью экстраполированы на человека. Определенно известно о значении ХК- и секретинрилизинг-пептидов (последний у человека пока не выделен). Эти рилизинг-факторы, являясь пептидами, секретирруемыми энтероцитами, разрушаются протеазами в просвете ДПК. При низкой концентрации протеаз в просвете ДПК отмечается накопление рилизинг-факторов, что сопровождается стимуляцией секреции секретина и ХК в кровь с последующей стимуляцией секреции ПЖ. Учитывая известный факт существования физиологической гиперсекреции, патологически низкая и стойкая концентрация протеаз в просвете ДПК в постпрандиальном периоде будет отмечаться только при снижении панкреатической секреции ферментов более чем на 95% (атрофия и фиброз большей части ПЖ). В то же

время снижение секреции бикарбонатов в два раза приведет к падению pH в ДПК до 3 и ниже в постприанальном периоде (у лиц как минимум с нормальной желудочной секрецией). При этом отмечается необратимое ингибирование активности трипсина — основного естественного антагониста релизинг-пептидов. Таким образом, ацидификация ДПК приводит к вторичному дефициту эндогенных панкреатических ферментов, усилению панкреатической секреции, появлению симптомов экзокринной панкреатической недостаточности и увеличению риска атаки ХП.

Именно поэтому эффективность препаратов панкреатина (разрушающих релизинг-пептиды) в купировании боли при ХП максимальна при легкой экзокринной панкреатической недостаточности, когда не так снижена секреция бикарбонатов и не так выражена ацидификация ДПК. Это объясняется в первую очередь тем, что при низких значениях pH в ДПК разрушаются и экзогенно поступающие ферменты, не реализуя заложенную в их использовании роль — разрушить релизинг-пептиды.

На данной последовательности патологических явлений построены основные положения лечения болевых панкреатитов и экзокринной панкреатической недостаточности, среди которых значимое место занимают блокаторы желудочной секреции. Однако для эффективной фармакотерапии может быть важен и учет ряда других факторов (см. рис.), анализ значимости которых приведен ниже.

КУРЕНИЕ

Показано возрастание риска развития алкогольного панкреатита при наличии дополнительного фактора — курения. В этом случае панкреатит развивается в более раннем возрасте. В последние годы стало известно, что панкреатиты у курящих наблюдаются в два раза чаще по сравнению с некурящими субъектами [36] и риск развития заболевания растет в зависимости от количества выкуриваемых сигарет [38]. Курение сигарет приводит к истощению запасов витаминов С и А, а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что обуславливает повреждение ткани железы свободными радикалами [9]. Существуют данные о снижении активности ингибитора трипсина у курильщиков [18], что повышает риск внутрипротоковой активации ферментов.

Что особенно важно, компоненты табачного дыма увеличивают секрецию желудка и снижают панкреатическую секрецию бикарбонатов [17], что приводит к повышению вязкости панкреатического сока [18] и снижению pH в ДПК. В этих условиях также возможна преципитация белка с закупоркой просветов протоков ПЖ белковыми пробками с развитием локальной панкреатической гипертензии, увеличение стимулирующего влияния гастроинтестинальных пептидов на экзокринную панкреатическую секрецию.



Механизмы ацидификации двенадцатиперстной кишки и взаимосвязь с патофизиологией панкреатитов. Приведены predisposing факторы и патогенетические механизмы. Демонстрируются «порочные» круги патогенеза хронического панкреатита (ЦНС — центральная нервная система; ДПК — двенадцатиперстная кишка; ХК — холецистокинин; ПЖ — поджелудочная железа; ХП — хронический панкреатит; V — объем)

АЛКОГОЛЬ

Механизм возникновения панкреатитов на фоне приема алкоголя не до конца изучен, возможны следующие негативные влияния алкоголя на ПЖ:

1. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди. В исследованиях R. Laugier и соавт. орошение области большого дуоденального соска раствором этанола приводило к значительному повышению базального давления в главном панкреатическом протоке, что затрудняло отток панкреатического секрета [28].

2. Пероральный прием алкоголя закономерно усиливает стимулированную желудочную секрецию, увеличивая тем самым ацидификацию ДПК [30]. В то же время под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, в котором содержится избыточное количество белка и имеется низкая концентрация бикарбонатов [16]. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые обтурируют панкреатические протоки, а в ряде случаев кальцифицируются, усугубляя имеющуюся гипертензию [32]. Таким образом, действие этанола на интрадуоденальный pH сочетанное — за счет падения pH в ДПК из-за гиперацидности в желудке и за счет снижения секреции бикарбонатов в ПЖ.

3. В опытах *in vitro* показано, что алкоголь стимулирует секрецию активированных ферментов, по-видимому, за счет нарушения баланса между протеазами и их ингибиторами в соке ПЖ, но до сих пор неизвестно, происходит ли это *in vivo*. Предполагается, что в панкреатическом секрете у людей, злоупотребляющих алкоголем, повышено отношение трипсиногена к ингибиторам трипсина, что предрасполагает к внутритротоковой активации ферментов [15]. К настоящему моменту имеются только экспериментальные данные, доказывающие снижение активности ингибитора трипсина на фоне приема алкоголя у крыс [34]. Необходимо отметить, что у пациентов с алкогольным ХП соотношение активности протеаз к липазе в дуоденальном секрете высокое ввиду значительного превалирования в нем трипсина и хомотрипсина. Возможно, протеолитическая инактивация липазы у этих пациентов в патогенезе экзокринной недостаточности более важна, чем при нормальной функции ПЖ.

ИНФЕКЦИЯ *H. PYLORI*

Влияние *H. pylori* на экзокринную панкреатическую секрецию, а также на развитие и прогрессирование заболеваний ПЖ до сих пор исследовано недостаточно. Однако такая взаимосвязь теоретически возможна, поскольку имеются тесные физиологические взаимосвязи между желудком, ДПК и ПЖ, в то время как доказано, что *H. pylori* определенно влияет на физиологию желудка и ДПК.

Негативное воздействие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка, возможно, реализующееся и на системном уровне, обусловлено чрезмерным выделением агрессивных факторов (аммиак, липополисахарид) и активацией лейкоцитов

с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов. Каждый из этих факторов может негативно влиять на физиологию ПЖ и потенцировать прогрессирование различных заболеваний ПЖ.

J. Jaworek и соавт. [25] изучали влияние интрадуоденального NH_4OH на плазменные уровни гастрина и секрецию ПЖ у собак с панкреатической фистулой. Кроме того, был оценен эффект NH_4OH на секреторную деятельность *in vitro* изолированных ацинусов ПЖ крысы. Авторы определили, что интрадуоденальное введение NH_4OH существенно и дозозависимо увеличивает синтез белка в экзокринной паренхиме и вызывает повышение плазменных концентраций гастрина. Точно так же в изолированных панкреатических ацинусах увеличение концентрации NH_4OH коррелировало с выделением амилазы. Авторы заключили, что, в то время как NH_4OH стимулирует базальную панкреатическую секрецию, вероятно, посредством увеличенного выделения гастрина, ингибирование NH_4OH стимулированной секреции обусловлено, по крайней мере частично, его прямым действием на панкреатические ацинусы.

Y. Hori и соавт. [24] исследовали эффект вакуолизирующего токсина *H. pylori* на секрецию ферментов в изолированных ацинусах крысы. Авторы выявили дозозависимое снижение секреции амилазы при введении вакуолизирующего токсина *H. pylori*.

Безусловно, полученные авторами результаты нельзя полностью перенести на модель ХП у человека, поскольку в данных исследованиях изучались эффекты изолированных компонентов бактерии и аммиака на ПЖ в экспериментальных моделях, только частично напоминающих физиологию человека. Однако недооценивать полученные результаты также нельзя, поскольку в ряде клинических исследований отмечено, что эффективная эрадикационная терапия улучшает течение ХП [2; 5; 31].

В настоящее время известно, что у человека *H. pylori* ингибирует синтез и экспрессию соматостатина желудочными D клетками. При хроническом хеликобактерном гастрите отмечается сокращение антральной плотности D клеток с возвратом их числа к норме после эрадикации *H. pylori*. Вследствие *H. pylori*-индуцированного ингибирования синтеза и выделения соматостатина плотность G-клеток и синтез гастрина значительно увеличивается. Результат всех вышеуказанных гормональных изменений — увеличение желудочной кислотной секреции без любых изменений чувствительности париетальных клеток к гастрину. Экзокринная панкреатическая секреция, как известно, ингибируется соматостатином, однако паракринный эффект снижения экспрессии соматостатина в слизистой желудка вряд ли может влиять на панкреатическую секрецию. Однако ацидификация ДПК может стимулировать панкреатическую секрецию посредством выделения секретина. Кроме того, гастрин проявляет слабый ХК-подобный эффект на панкреатическую секрецию [35].

В исследовании [20], выполненном на группе из 19 здоровых добровольцев (11 *H. pylori*-позитивных), было определено, что постпрандиальная и межпищеварительная секреция гастрина была выше у *H. pylori*-позитивных. Межпищеварительная панкреатическая секреция амилазы, липазы и химотрипсина была достоверно выше у *H. pylori*-позитивных лиц, в то время как постпрандиальная панкреатическая секреция ферментов имела лишь тенденцию к повышению.

Таким образом, гипергастринемия с ХК-подобным эффектом, ацидификация ДПК и гиперсекреция секретина определенно способны увеличить объем межпищеварительной панкреатической гиперсекреции, возможно, в меньшей степени влияя на постпрандиальную панкреатическую секрецию.

ЛЕЧЕНИЕ ПАНКРЕАТИТОВ

УМЕНЬШЕНИЕ СЕКРЕТОРНОГО НАПРЯЖЕНИЯ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

На сегодняшний день основным лечебным воздействием, направленным на уменьшение давления в протоковой системе ПЖ за счет непосредственного влияния на функциональную активность органа, а также за счет уменьшения желудочной секреции (подавление секреции гастрина), считается применение синтетического аналога соматостатина — октреотида. Большинство экспертов в этой области поддерживает точку зрения, что применение октреотида может считаться и профилактической мерой развития деструктивных и осложненных форм панкреатитов.

В то же время в последнее время стали появляться данные, свидетельствующие о некоторой переоценке эффектов октреотида. Так, в метаанализе, посвященном сравнению эффективности человеческого соматостатина (6 исследований) и октреотида (7 исследований) при лечении острого панкреатита, было показано, что снижение смертности отмечено только при лечении нативным соматостатином [37], что мало применимо в широкой клинической практике ввиду кратковременности действия соматостатина и чрезвычайно высокой его стоимости.

На фармакологическом рынке долгие годы существуют ингибиторы протеаз (апротонин и др.). Следует отметить, что из всех блокаторов протеаз только габексат — низкомолекулярный ингибитор трипсина — проникает в паренхиму ПЖ и паранкреатические ткани, блокируя активированные протеазы (к сожалению, в России препарат пока не зарегистрирован). Остальные ингибиторы протеаз не оказывают никакого воздействия на панкреатическую секрецию, связывая ферменты только в сыворотке крови. Кроме того, апротонин является естественным ингибитором протеаз и изготавливается из ПЖ, слюнных желез и легких животных. Соответственно препарат содержит «балластный» чужеродный белок, очень часто оказывая аллергические реакции. Существует мнение, что частое,

в большей степени необоснованное, применение апротонина у больных ХП способствует прогрессированию внешнесекреторной недостаточности ПЖ [1], что, возможно, связано с аутоиммунными нарушениями, которые провоцирует апротонин [3].

Интересны экспериментальные данные, представленные Т. J. Nevalainen, согласно которым местные анестетики и нейролептические препараты являются ингибиторами фосфолипазы A_2 и оказывают заметное воздействие на ее активность при экспериментальном панкреатите [23]. Однако, несмотря на то что были разработаны различные агенты, ингибирующие активность фосфолипазы A_2 посредством различных механизмов, ни один из них пока не признан подходящим для широкого клинического применения [26].

Уменьшение панкреатической секреции достигается введением антиметаболитов, поскольку цитостатики 5-фторурацил и фторафур избирательно накапливаются в ПЖ, угнетая синтез белков. Считается, что раннее однократное или двукратное применение инфузии 5-фторурацила в дозе 10 мг/кг массы тела больного в сутки в сочетании с другими компонентами комплексной терапии приводит к регрессу клинических симптомов заболевания и снижению панкреатической гиперферментемии. Однако эти препараты обладают выраженным токсическим действием (супрессия гемопоэза и регенераторных процессов, выраженная гепатотоксичность), поэтому показания к их применению в последние годы ограничиваются, в случае их назначения могут быть рекомендованы только короткие курсы.

Создание функционального покоя ПЖ достигается максимально полной блокадой желудочной секреции, что обеспечивает снижение синтеза естественных стимуляторов ее активности — ХК и секретина. Для эффективного лечения острого панкреатита и атаки ХП интрагастральный pH на протяжении всего периода обострения лечения должен быть не ниже 4,0. Ранее это контролировалось проведением непрерывной аспирации желудочного содержимого тонким зондом, однако, в последние годы в связи с появлением высокоактивных антисекреторных средств такой подход используется только при наличии других показаний к его применению (фармакологически неуправляемый дуоденостаз, парез кишечника и др.) [9].

В последние годы для блокады желудочной секреции применяют блокаторы H_2 -рецепторов гистамина и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [7; 8; 11]. Предпочтение отдается последней группе препаратов ввиду более мощного и длительного антисекреторного действия. Ограничивает применение H_2 -рецепторов гистамина не только низкая

их эффективность относительно ИПП, но и ряд других недостатков:

1) H_2 -блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для обеспечения эффекта необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась значительная концентрация лекарства;

2) они блокируют только один из путей активации секреции;

3) после их применения отмечается «рикошетная вспышка» секреции;

4) выраженность их эффекта определяется максимальной концентрацией в крови.

Продолжение приема ИПП является основным в реабилитационный период, и отмена этих препаратов должна быть постепенной под контролем клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальных исследований и общего самочувствия больного [8].

Доступность ИПП, относительно низкая стоимость по сравнению с синтетическими аналогами соматостатина и ингибиторами протеаз, возможность длительного применения при низком уровне побочных эффектов способствовали введению этих препаратов в качестве обязательных в схемы комплексного лечения ХП. Целесообразность данной тактики доказана во многих исследованиях [3; 6; 14] и регламентирована на национальном уровне [13]. Другими словами, причисление ХП к группе кислотозависимых заболеваний обусловлено тем, что эффективное лечение ХП возможно лишь при довольно длительном снижении кислотности желудочного сока. Одной из немногих проблем, возникающих при лечении панкреатитов блокаторами панкреатической секреции, является недостаточная кислотная супрессия у части больных, что требует проведения пролонгированного (48-часового)

СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ХП, ДИНАМИКА НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Цитокины	Сутки от начала лечения	Концентрация в сыворотке крови, пг/мл		
		Омепразол 40 мг/сут	Эзомепразол 40 мг/сут	Контроль
IL-1	До лечения	211,7 ± 14,2*	217,6 ± 10,3*	22,7 ± 1,9
	1	109,6 ± 10,9*	76,1 ± 6,6* **	
	5	95,7 ± 9,8*	66,7 ± 2,1* **	
	10	75,6 ± 4,2*	54,7 ± 1,4* **	
	21	57,3 ± 4,7*	23,9 ± 1,1**	
IL-1Ra	До лечения	177,6 ± 9,7*	183,4 ± 7,7*	15,1 ± 1,4
	1	115,8 ± 7,4*	81,2 ± 3,0* **	
	5	98,8 ± 6,6*	57,9 ± 2,5* **	
	10	45,3 ± 2,3*	34,8 ± 1,1* **	
	21	18,7 ± 1,7	17,2 ± 0,9	
TNF-α	До лечения	219,9 ± 14,8*	231,8 ± 11,5*	26,8 ± 1,4
	1	159,7 ± 11,2*	139,9 ± 9,1*	
	5	112,7 ± 6,9*	70,8 ± 3,1* **	
	10	89,1 ± 3,4*	46,4 ± 2,7* **	
	21	79,6 ± 2,7*	31,6 ± 0,7* **	
IL-10	До лечения	101,7 ± 8,7*	112,5 ± 6,9*	18,6 ± 0,8
	1	76,5 ± 7,7*	57,2 ± 2,1* **	
	5	74,7 ± 5,3*	33,2 ± 1,9* **	
	10	54,8 ± 4,9*	21,7 ± 1,2**	
	21	21,8 ± 1,5	19,1 ± 0,9	

Примечание: IL — интерлейкин; IL-1Ra — растворимый рецептор к интерлейкину-1; TNF — фактор некроза опухоли. Схемы терапии: всем больным назначалась стандартная терапия — креон из расчета 50000 ЕД FIP липолитической активности в сутки и баралгин 5,0 в /м × 2 раза в сутки; 23 пациента получали омепразол (лосек МАПС) 40 мг в сутки (2 приема по 20 мг) и 39 больных — эзомепразол (нексиум) 40 мг в сутки на 1 прием.

* Достоверность разности показателей по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

** Достоверность разности показателей в группах, получавших омепразол и эзомепразол ($p < 0,05$).

суточного мониторинга рН желудочного содержимого для подбора наиболее эффективного препарата. Такой тактики можно избежать, назначая современные препараты с наиболее прогнозируемым, быстрым и мощным антисекреторным действием, в частности, эзомепразол, характеризующийся наиболее быстрым, длительным эффектом в отношении блокады секреции соляной кислоты, а также минимальной зависимостью от генетического полиморфизма CYP 2C19 в отличие от всех известных ИПП.

По данным проведенных нами исследований [6], на фоне приема ИПП существенно уменьшается выраженность болевого абдоминального синдрома. Нам удалось доказать, что введение ИПП в схему комплексного лечения ХП с болевым абдоминальным синдромом приводит к уменьшению интенсивности выраженности и купированию болевого абдоминального синдрома, что позволяет производить более раннюю отмену анальгетиков. Чем более выраженный и продолжительный эффект ИПП, тем более повышается рН в желудке и ДПК, прерывая один из ведущих механизмов гиперстимуляции ПЖ (ХК-секретинный), что и определяет более выраженное снижение интенсивности и купирование болевого абдоминального синдрома. Дополнительными механизмами, сопутствующими вышеуказанному, можно считать также купирование явлений гастродуоденита за счет более выраженного и стабильно стойкого повышения гастродуоденального рН; и своевременную активацию полиферментных препаратов непосредственно в ДПК, воздействующих по механизму отрицательной связи на панкреатическую секрецию [6]. Необходимость применения ИПП при ХП косвенно доказывает позитивная динамика сывороточных концентраций про- и противовоспалительных цитокинов на фоне лечения, четко коррелирующая с уровнем подавления кислотообразования (см. таблицу). Аналогичная картина прослежена при анализе сывороточных значений α -амилазы и липазы. Более выраженная редукция плазменных концентраций маркеров воспаления ПЖ на фоне приема ИПП происходит из-за уменьшения панкреатической секреции вследствие описанных выше механизмов (ХК-секретинный и повышение активности капсулированных ферментных препаратов в ДПК при рН > 5,0). Длительное действие и наиболее выраженный антисекреторный эффект эзомепразола способствовал более адекватной реализации вышеуказанных механизмов.

Таким образом, ИПП необходимо вводить в схему комплексного лечения обострения ХП, поскольку они существенно уменьшают выраженность болевого абдоминального синдрома. Кроме того, в одном из исследований, проведенных на нашей кафедре, удалось доказать, что выраженная интенсивность болевого абдоминального синдрома может рассцениваться как маркер состояния гиперацидности [10].

ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ АЦИДИФИКАЦИИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ И ЭФФЕКТИВНАЯ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

На первый взгляд, лечение синдрома мальабсорбции, возникающего у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, кажется достаточно легким. Действительно, банальный пероральный прием экзогенных панкреатических ферментов с заместительной целью должен быть весьма эффективным. Однако полная коррекция стеатореи достигается не так часто. Это связано с множеством факторов, учет которых необходим для адекватного лечения больных с экзокринной недостаточностью ПЖ.

В физиологических условиях ПЖ продуцирует около двух литров панкреатического сока в сутки. Этот объем содержит в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи, — это так называемая физиологическая гиперсекреция [9].

При экзокринной недостаточности ПЖ наряду со снижением синтеза панкреатических ферментов наблюдается снижение секреции бикарбонатов, что приводит к прогрессирующему падению рН в ДПК. При рН ниже 4,0 и 3,0 соответственно липаза и трипсин инактивируются очень быстро, причем это не зависит от концентрации ферментов в растворе. Кроме того, при снижении интрадуоденального рН происходит снижение преципитации желчных кислот, нарушается формирование мицелл, вследствие чего дополнительно нарушается всасывание жиров.

Таким образом, клиническая манифестация экзокринной недостаточности ПЖ зависит от ряда вторичных факторов, в том числе:

- особенности гастроинтестинальной моторики (гипомоторная дискинезия желудка и /или дуоденостаз — снижение рН пищевого комка, увеличение экспозиции кислоты в ДПК);
- особенности желудочной секреции (гиперацидность, непрерывное кислотообразование при инфицированности *H. pylori*, злоупотребление алкоголем);
- особенности билиарной секреции (снижение объема секретируемой желчи при диффузных заболеваниях печени, в первую очередь алкогольных);
- последствия абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка, холецистэктомии, билиодигестивного шунтирования и др.).

Несмотря на широкий перечень причин развития вторичной экзокринной недостаточности ПЖ, наиболее частыми причинами являются гиперсекреция соляной кислоты и инактивация ферментов в просвете двенадцатиперстной и тощей кишки.

Если постпрандиальный pH в желудке зависит как от индивидуальных особенностей секреции, так и от количества пищи и времени ее нахождения в желудке, то интрадуоденальный pH зависит от остаточной секреции бикарбонатов ПЖ, секреции бикарбонатов тонкой кишкой, от разведения объемом, а также от концентрации соляной и желчных кислот. Поэтому коррекция вышеуказанных нарушений может не только способствовать уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатической недостаточности, но и привести к полному ее купированию.

Подъем интрадуоденального pH на фоне приема блокаторов желудочной секреции не только уменьшает инактивацию панкреатических ферментов, но предотвращает и осаждение желчных кислот и улучшает переваривание липидов. К настоящему времени ИПП хорошо себя зарекомендовали в комплексной терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ [19; 33]. По данным E. P. DiMagno, в случае неэффективности заместительной ферментной терапии (прием до 90000 ЕД липазы на прием пищи) в отношении стеатореи введение омепразола в комплексную терапию увеличивает всасывание жиров на 40% [19].

Таким образом, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, проявляющаяся, в частности, снижением секреции бикарбонатов, характеризуется декомпенсацией механизмов ощелачивания в ДПК, даже у больных с нормальным уровнем кислотообразования в желудке. Прием современных микрокапсулированных полиферментных препаратов в энтеросолюбильной оболочке, защищающей сферы/гранулы панкреатина в желудке, в данных условиях далеко не всегда является адекватной мерой. С учетом ацидификации в ДПК, растворение кислотозащитной оболочки большинства гранул полиферментного препарата происходит в проксимальных отделах тощей кишки, где не отмечается имеющее место в ДПК повышение активности липазы желчными кислотами. Нельзя исключить и тот факт, что в результате высвобождения части ферментов непосредственно в ДПК большинство последних инактивируется при pH < 4,0.

С учетом вышеуказанных механизмов эндогенно синтезируемые ферменты в условиях первичного их дефицита также частично инактивируются

при низких значениях pH в ДПК, что приводит к вторичной панкреатической недостаточности, еще более усугубляя первичную внешнесекреторную недостаточность ПЖ. Данный факт косвенно подтверждается отсутствием эффекта от повышения дозы полиферментных препаратов и приема антацидов у части больных, поскольку в первом случае дозозависимый эффект не реализуется по указанным выше причинам, а антациды в силу их механизма действия и имеющихся нарушений не способны адекватно повысить интрадуоденальный pH.

Определенно важным является и тот факт, что применение блокаторов желудочной секреции у части больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, получающих заместительную полиферментную терапию, может быть достаточно длительным.

В заключение следует отметить, что в последние годы ХП отнесен к кислотозависимым заболеваниям ввиду малой эффективности лечения этого заболевания без дополнительного кислотоподавления в желудке. Назначение блокаторов желудочной секреции прерывает один из опосредованных механизмов стимуляции панкреатической секреции за счет минимизации закисления ДПК. Снижение секреторного напряжения в ПЖ с уменьшением объема панкреатического сока и концентрации в нем ферментов приводит к уменьшению протокового и тканевого давления и редукции, таким образом, отека и /или болевых ощущений. У больных с экзокринной панкреатической недостаточностью на фоне снижения секреции бикарбонатов развивается ацидификация ДПК, что приводит к повышению риска атаки панкреатина за счет гиперэкспрессии секретина S-клетками и /или усугубляет экзокринную панкреатическую недостаточность за счет инактивации эндо- и экзогенных панкреатических ферментов. Поэтому применение антисекреторных средств уменьшает эндогенный дефицит панкреатических ферментов и повышает эффективность заместительной ферментной терапии. Препаратами выбора для коррекции имеющихся нарушений являются ИПП ввиду надежного и стойкого подавления желудочного кислотообразования, возможности длительного и безопасного применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геллер Л. И. Фармакотерапия обострений хронического панкреатита // Клин. мед. — 1994. — № 2. — С. 48–51.
2. Губергриц Н. Б., Христич Т. Н. Клиническая панкреатология. — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
3. Губергриц Н. Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. — М.: Медпрактика-М., 2003. — 100 с.
4. Долинский И. Л. О влиянии кислот на отделение сока поджелудочной железы: дис... канд. мед. наук. — СПб., 1894.
5. Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А., Демочко Е. А. и др. Ранние и отдаленные эффекты эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом при наличии инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2003. — № 3, Прил. 19. — С. 66.
6. Кучерявый Ю. А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клин. перспект. гастроэнтерол., гепатол. — 2005. — № 6. — С. 35–41.
7. Маев И. В., Вьючнова Е. С., Дичева Д. Т. и др. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (посека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. колопроктол. — 2001. — № 6. — С. 54–57.
8. Маев И. В., Казюлин А. Н., Дичева Д. Т. и др. Хронический панкреатит: Учебное пособие. — М.: ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. — 80 с.
9. Маев И. В., Казюлин А. Н., Кучерявый Ю. А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.

10. Овсянникова Е. В. Использование антисекреторных средств в лечении больных хроническим панкреатитом: Автореф.... канд. мед. наук. — М., 2004. — 20 с.
11. Охлобыстин А. В., Буклис Э. Р. Современные возможности терапии хронического панкреатита // Леч. врач. — 2003. — № 5. — С. 32–36.
12. Попельский Л. Б. О секреторно-задерживающих нервах поджелудочной железы: дис.... канд. мед. наук. — СПб., 1896.
13. Стандарты «Диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*». Проект программы. Второе московское соглашение, 6 февраля 2004 года // Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 2. — С. 5–12.
14. Старостин Б. Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование) // Эксперим. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 58–65.
15. Хендерсон Д. М. Патофизиология органов пищеварения; пер. с англ. — М. — СПб.: Бином — Невский Диалект, 1997. — С. 197–224.
16. Яковенко А. В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед. — 2001. — № 9. — С. 15–20.
17. Bynum T. E., Solomon T. E., Johnson L. R. et al. Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking // Gut. — 1972. — Vol. 13. — P. 361–365.
18. Chowdhury P., Bone R. C., Louria D. B. et al. Effect of cigarette smoke on human serum inhibitory capacity and antitrypsin concentration // Am. Rev. Respir. Dis. — 1982. — Vol. 126. — P. 177–179.
19. DiMagno E. P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15, № 3. — P. 477–486.
20. Dominguez-Munoz J. E., Malfertheiner P. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36. — P. 1141–1147.
21. Geus W. P., Eddes E. H., Gielkens H. A. et al. Post-prandial intragastric and duodenal acidity are increased in patients with chronic pancreatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 937–943.
22. Hauge T., Persson J., Sjölund K. Neuropeptides in the duodenal mucosa of chronic alcoholic heavy drinkers // Alcohol Alcohol. — 2001. — Vol. 36. — P. 213–218.
23. Hevalainen T. J. Phospholipase A₂ in acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 23. — P. 897–904.
24. Hori Y., Takeyama Y., Shinkai M. et al. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini // Pancreas. — 1999. — Vol. 18. — P. 324–327.
25. Jaworek J., Bilski J., Jachimczak B. et al. The effects of ammonia on pancreatic enzyme secretion in vivo and in vitro // J. Physiol. Pharmacol. — 2000. — Vol. 51. — P. 315–332.
26. Koike K., Moore E. E., Moore F. A. et al. Phospholipase A₂ mediates neutrophil priming and lung injury after mesenteric ischemia-reperfusion // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 397–409.
27. Konturek S. J., Pepera J., Zabielski K. et al. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control // J. Physiol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 54. — P. 293–317.
28. Laugier R., Gerolami R., Renou C. Sphincter of Oddi manometry: Paradoxical response to secretin but not to CCK in alcoholic patients with no pancreatic disease // Int. J. Pancreatol. — 1998. — Vol. 23. — P. 107–114.
29. Li J. P., Chang T. M., Wagner D. et al. Pancreatic phospholipase A₂ from the small intestine is a secretin-releasing factor in rats // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. — 2001. — Vol. 281. — G. 526–532.
30. Llanos O. L., Swierczek J. S., Teichmann R. K. et al. Effect of alcohol on the release of secretin and pancreatic secretion // Surgery — 1977. — Vol. 81. — P. 661–667.
31. Niemann T., Larsen S., Mouritsen E. A. et al. *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer // Scand. J. Gastroenterol. — 1997. — Vol. 32. — P. 1201–1203.
32. Sahel J., Sarles H. Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // Dig. Dis. Sci. — 1979. — Vol. 24. — P. 897–905.
33. Sarner M. Treatment of pancreatic exocrine deficiency // World J. Surg. — 2003. — Vol. 27, № 11. — P. 1192–1195.
34. Singh M., LaSore M. M., Bockman D. E. Pancreatic acinar cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet // Gastroenterology. — 1982. — Vol. 82. — P. 425.
35. Solomon T. E., Jaworek J. Comparative potencies of cholecystokinin and gastrin for gastric and pancreatic secretion in dogs // Gastroenterology. — 1984. — Vol. 86. — P. 1260.
36. Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // Dig. Dis. Sci. — 1999. — Vol. 44. — P. 1301–1311.
37. Ulrich C. D. Novel applications of somatostatin analogues in gastroenterology. Pancreatitis: clinical evidence defining benefits. — Postgraduate institute for medicine, 2002.
38. Yen S., Hsieh C. C., MacMahon B. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis // Am. J. Epidemiol. — 1982. — Vol. 116. — P. 407–414.