

Ю.А. КУЧЕРЯВЫЙ, к.м.н., кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии
ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздравсоцразвития России

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ ВЗГЛЯДОМ ТЕРАПЕВТА:

ОТ МЕЖДУНАРОДНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Хронический панкреатит (ХП) — заболевание поджелудочной железы (ПЖ) с выраженной неоднородностью патологического процесса в паренхиме и протоковой системе органа, отчасти определяющей вариабельность клинических проявлений. База доказательности класса (уровня) I для диагностики и консервативного лечения отсутствует. В арсенале практического врача имеется относительно небольшой спектр лекарственных препаратов, ряд из которых не имеет научной доказательной базы и очевидных свидетельств эффективности, что повлекло во многих странах к переосмыслению стандартов лечения ХП. В целом, несмотря на недостаточную научную обоснованность тех или иных подходов к фармакотерапии панкреатитов, в мире имеются различные национальные стандарты консервативного ведения ХП, на основании которых и осуществлена попытка формирования данного обзора с акцентом на отечественное здравоохранение и учет возможностей и проблем практикующих врачей в России сегодня.

Ключевые слова: хронический панкреатит, боль, стеаторея, заместительная терапия ферментами поджелудочной железы, лечение

Хронический панкреатит (ХП) является воспалительным непрерывно персистирующим заболеванием поджелудочной железы (ПЖ), часто ассоциированным с болевым синдромом, характеризующимся развитием необратимых морфологических изменений в паренхиме и протоковой системе ПЖ и прогрессирующим разрушением тканей органа, приводящими к нарушению внешнесекреторной и эндокринной функции [1, 2].

Установлено и/или предполагается наличие нескольких факторов риска, однако у незначительной части пациентов заболевание является идиопатическим. Клинически ранняя фаза развития заболевания характеризуется болевым абдоминальным синдромом, рецидивирующими обострениями панкреатита и нередко развитием осложнений, тогда как на поздних стадиях заболевания симптомы преимущественно обусловлены появлением внешнесекреторной и/или эндокринной недостаточности. Хронический панкреатит на поздних стадиях считается фактором риска развития рака ПЖ, в связи с чем лечение ХП консервативными, хирургическими, эндоскопическими методами либо их сочетанием может рассматриваться как предполагаемая мера канцеропревенции рака ПЖ.

Несмотря на многочисленные попытки, идеальная система этиологической классификации ХП так до сих пор и не создана. Акцент на этиологии ХП является необходимым, поскольку обеспечивает попытку этиотропного лечения (например, обструктивный панкреатит) или более акценти-

рованного патогенетического, когда первый вариант невозможен (например, стероиды и аутоиммунный панкреатит). Одним из последних вариантов систематизации множества этиологических факторов ХП является классификация факторов риска ХП M-ANNHEIM [3]. Аббревиатура включает следующие сокращения:

■ M (multiple) — предполагается множественность факторов риска, в т. ч. и у одного индивида, например реализация генетических причин ХП при умеренном употреблении алкоголя; ■ A — (Alcohol) алкоголь; N — (Nicotine) никотин, курение; N — (Nutrition) пищевые факторы; H — (Heredity) наследственный и семейный панкреатит; E — (Efferent pancreatic duct factors) обструктивные причины и нарушения оттока панкреатического секрета; I — (Immunological factors) иммунологические факторы — аутоиммунный панкреатит; M — (Miscellaneous and Metabolic factors) различные другие и метаболические факторы.

Злоупотребление алкоголем. Алкоголь является причиной 60—70% случаев ХП в странах Западной Европы и Северной Америки. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой повышается риск развития ХП, не была установлена, но, по некоторым оценкам, она может составлять 60—80 мл/сут (чистого этанола). Пол, генетические и другие факторы могут играть базовую роль, и вследствие этого термин «алкогольный панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем. Курение повышает риск развития, а также прогрессирования алкогольного ХП [2].

Курение. Отношение шансов развития ХП для курильщиков по сравнению с некурящими колеблется в пределах 7,8—17,3, риск повышается с увеличением числа выкуренных

сигарет и стажем курения. Таким образом, курение следует считать независимым фактором риска развития ХП [4].

Наследственные факторы. Наследственные факторы, как полагают, играют роль при наследственном панкреатите, семейном панкреатите, идиопатическом панкреатите с ранними и поздними проявлениями и тропическом панкреатите. Мутации в кодирующей части гена катионного трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита [5]. У лиц с данными мутациями симптомы обычно возникают в возрасте до 20 лет, на этом фоне заметно повышается риск развития рака ПЖ. Мутации в генах регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1) были выявлены у пациентов с идиопатическим ХП.

Иммунологические факторы. Аутоиммунный панкреатит (АИП) может возникать изолированно или в комбинации с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными нарушениями. Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG, особенно IgG4, и наличие аутоантител (антинуклеарные антитела, антитела к лактоферрину, антитела к карбоангидразе II типа и антитела к гладкой мускулатуре). Установление диагноза АИП является чрезвычайно важным, поскольку данная форма заболевания поддается лечению кортикостероидами.

Таким образом, подробный сбор анамнеза имеет первостепенную важность, поскольку при его анализе можно выявить этиологический фактор. Особое внимание должно уделяться профессии, потенциальному контакту с токсическими веществами, характеру питания, употреблению алкоголя и курению. Уместным является использование валидированных способов выявления злоупотребления алкоголем. Заболевания почек и гиперпаратиреоз следует учитывать при дифференциальной диагностике, аутоиммунное заболевание в анамнезе может указывать на наличие АИП. Следует проводить тщательный сбор семейного анамнеза, при подозрении на наследственное заболевание требуется генетическое консультирование.

■ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Цель консервативного лечения пациентов с ХП направлена на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений. Существует 6 главных задач, которые должны быть достигнуты [2]:

- 1) прекращение употребления алкоголя и отказ от курения;
- 2) определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности;
- 3) лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ;
- 4) выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений;
- 5) нутритивная поддержка;
- 6) скрининг по поводу аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном панкреатите.

■ ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ (МОДИФИКАЦИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ) И ДИЕТОТЕРАПИЯ

Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты серьезных осложнений и смертности. Кроме того, в условиях абстиненции у некоторых больных отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания [1, 2, 6]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от употребления алкоголя [6]. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли [6–9]. Тем не менее отказ от употребления алкоголя не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения употребления алкоголя необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по алкогольной зависимости, с последующим наблюдением у психолога [2].

■ Несмотря на многочисленные попытки, идеальная система этиологической классификации хронического панкреатита так до сих пор и не создана.

В целом очень сложно выделить роль курения при злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фактора, влияющего на течение ХП, поскольку курение часто сопутствует злоупотреблению алкоголем [4, 10–12]. Кроме того, воздержание от употребления алкоголя часто не связано с отказом от курения [1]. Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП [13, 14]. В любом случае пациентам с ХП рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [7, 14].

Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и при этом носит многофакторный характер вследствие болевого абдоминального синдрома, мальабсорбции, сахарного диабета, нарушения моторики кишечника и хронического алкоголизма [15]. С позиций науки, основанной на доказательствах, отсутствует какая-либо специфическая «диета при ХП», а мы имеем лишь эмпирический опыт применения знакомого для всех «щадящего питания» или «стола №5п». В целом эти рекомендации сводятся к приему пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов дробными порциями, в особенности у пациентов со стеатореей, ограничением раздражающих продуктов. Считается, что степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции. Больными обычно хорошо переносится потребление < 40–60 г чистого жира в сутки. Специфические рекомендации включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2 500–3 000 калорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сут белков при уровне потребления жиров, составляющем < 30–40% суточного калоража

[2, 15]. При этом официальные данные, основанные на результатах рандомизированных исследований, указывающие на необходимость снижения потребления жиров у пациентов с панкреатогенной стеатореей, отсутствуют [1]. Чрезвычайно важно помнить, что переход на диету с ограничением содержания жиров является сложной задачей, что может ухудшить пищевой баланс и привести к снижению уровня витаминов. Поскольку специфических исследований по изучению режимов потребления макронутриентов, способных предотвратить развитие осложнений ХП, не проводилось, можно предполагать, что сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления темпов развития сахарного диабета.

У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания

■ Алкоголь является причиной 60–70% случаев ХП в странах Западной Европы и Северной Америки. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой повышается риск развития ХП, может составлять 60–80 мл/сут (чистого этанола).

жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [1]. При этом клинические проявления гиповитаминозов проявляются редко [2, 16]. Поэтому больные с неконтролируемой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет) нуждаются в биохимическом скрининге жирорастворимых витаминов, а при их снижении необходимо их парентеральное введение [1].

У больных ХП может развиваться недостаточность витамина В12, который всасывается в терминальном отделе подвздошной кишки и образует комплекс с внутренним фактором Кастла (гапторрином), который расщепляется в тонкой кишке под действием ферментов ПЖ, высвобождая таким образом В12. У пациентов с недостаточностью функции ПЖ витамин В12 может оставаться связанным к гапторрином, не всасываясь в терминальном отделе подвздошной кишки. Пациенты, продолжающие злоупотреблять алкоголем, также подвергаются риску развития тиаминовой (витамин В1), рибофлавиновой (витамин В2) и пиридоксиновой (витамин В6) недостаточности. В случае выявления недостаточности уровня витаминов в сыворотке крови следует проводить заместительную витаминотерапию.

Остеопороз — установленное осложнение ХП; рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) [1, 2].

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО АБДОМИНАЛЬНОГО СИНДРОМА

Боль — наиболее частый и наиболее значимый симптом при ХП. Механизм боли точно не установлен и, вероятно,

является многофакторным, для его установления нередко требуется дополнительное обследование. К факторам, определяющим развитие боли при ХП, относятся [2]:

- формирование ложных кист,
- стеноз двенадцатиперстной кишки (ДПК),
- стриктуры желчевыводящих путей,
- рак ПЖ,
- прочие сопутствующие заболевания (например, язвенная болезнь).

При исключении вышеуказанных факторов проводится последовательное консервативное лечение. Несмотря на то что со временем боль при ХП может стихать, в особенности при алкогольной патологии, ее длительность невозможно предугадать. Начальная терапия заключается в периодическом или курсовом назначении простых ненаркотических анальгетиков (парацетамола или нестероидных противовоспалительных средств (НПВС)) на фоне диеты с низким содержанием жиров. Препараты следует принимать за 30 минут до приема пищи для минимизации постпрандиального усиления боли [1, 2].

В России недоступны к реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций о пробной заместительной терапии высокими дозами ферментов ПЖ длительностью 6 недель (в форме таблеток без защитной оболочки) ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармакологическом рынке в России (Виоказе; Viokase). При этом доказательств эффективности подобной терапии в контролируемых исследованиях получено недостаточно.

Возможный механизм купирования боли на заместительной ферментной терапии заключается в уменьшении стимуляции ПЖ холецистокинином, выделяемым в ответ на прием пищи. При поступлении экзогенных ферментов ПЖ релизинг-факторы подвергаются протеолизу, что приводит к уменьшению высвобождения холецистокинина в ответ на прием пищи, уменьшению секреторного напряжения ПЖ и, соответственно, боли. В ходе клинических испытаний, посвященных состоятельности данной гипотезы, получены противоречивые результаты [17, 18]. Зарегистрированный в России таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, вообще не имеет никаких свидетельств эффективности, т. к. не апробирован ни в одном плацебо-контролируемом исследовании.

В исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, было отмечено снижение болевого синдрома по сравнению с плацебо. При этом следует помнить, что эффекты препаратов на основе ферментов ПЖ без защитной оболочки усиливались назначением терапии, подавляющей кислотную продукцию (Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы (ИПП)), которая препятствует инактивации ферментов под действием кислоты в желудке и повышает уровень протеаз, достигающих ДПК [19, 20]. При комбинации микротаблеток или мини-микросфер панкреатина, покрытых энтеросолюбильной оболочкой с антисекреторными препаратами, возможно раннее раскрытие оболочек и активация в начальных отделах ДПК, где принцип отрицательной обратной связи может быть

реализован. Экспериментальных исследований, подтверждающих эту гипотезу, нет, но есть отдельные рандомизированные [21] и нерандомизированные [22] исследования, косвенно подтверждающие этот факт, давно нашедший отражение в практике российских гастроэнтерологов и хирургов.

Предполагается, что заместительная ферментная терапия при ХП с болевым синдромом наиболее эффективна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ. Октреотид также эффективен для угнетения секреции ПЖ, но в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли [19] ввиду неоднозначности имеющихся научных данных, невозможности длительного применения (высокая стоимость, нежелательные явления) [2].

**■ Цель консервативного
лечения пациентов с ХП направлена
на купирование симптомов
и предотвращение развития осложнений.**

У пациентов со стойким болевым синдромом может потребоваться назначение наркотических анальгетиков [1, 2] ввиду недостаточной эффективности НПВС [23, 24]. Считается, что первоначально следует отдавать предпочтение трамadolu, а не морфину вследствие его менее выраженного действия на функции желудочно-кишечного тракта [24]. Наркотические анальгетики в различных лекарственных формах имеют сходную эффективность [23]. Начинать следует с препаратов с наименьшей активностью с последующим переходом, в случае необходимости, к сильнодействующим средствам. Первоначально рекомендуют назначать наркотические анальгетики только по необходимости (по требованию при сильных болях). В целом регулярное применение опиатов требуется только при неэффективности эндоскопических или хирургических методов лечения и наличии стойких симптомов [2].

Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность болевого синдрома и потенцировать эффект анальгетиков. Данные препараты могут изменять чувствительность центральной нервной ткани и висцеральных нервов, роль которой предполагается в развитии болевого синдрома при ХП.

Постоянное назначение внутрь антиоксидантов может быть эффективным для профилактики приступов боли при ХП [1]. Только одно рандомизированное контролируемое исследование продемонстрировало эффективность перорального назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол, а также метионин) для профилактики приступов боли. В целом введение антиоксидантов привело к значительному сокращению числа дней с болевым синдромом в месяц, снижению потребности в пероральных анальгетиках и уменьшению частоты госпитализаций. К 3-му месяцу уже отмечалось статистически значимое благоприятное воздействие антиоксидантов на купировании боли [25]. Результаты

этого исследования требуют подтверждения для адаптации подобной тактики к рутинной клинической практике.

Лечение боли при ХП должно проводиться совместно с квалифицированными хирургами и эндоскопистами, которые могут предложить малоинвазивные методики для купирования/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое лечение.

**■ ЛЕЧЕНИЕ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ
ФУНКЦИИ ПЖ**

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [19]. Стеаторея обычно предшествует белковой недостаточности [19] и возникает на поздних стадиях ХП (приблизительно у 50% пациентов в среднем через 10–12 от начала заболевания) [26]. Главными клиническими следствиями ХП являются истощение и стеаторея, вызванные нарушением переваривания жиров.

Заместительная терапия панкреатическими ферментами улучшает всасывание жиров у пациентов с ХП и недостаточностью внешнесекреторной ПЖ, способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровня жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в т. ч. и у больных без явной стеатореи, предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D.

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии [2]:

- выраженная стеаторея,
- потеря в весе,
- диарея,
- длительное течение ХП (более 5 лет анамнеза) [1, 27].

Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, дурно пахнущий стул в большом количестве) возможно назначение ферментов ПЖ только на основании клинических данных [1]. При ХП с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без диагностирования стеатореи с использованием метода количественной оценки экскретируемого жира в кале [1, 27].

Стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрального жира характеризуется низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи и оценки ее эффективности, необходимо проводить тест 3-кратно и учитывать рацион питания больного и частоту стула. Сбор кала в течение 72 часов для определения коэффициента всасывания жиров (количественное определение нейтрального жира) хоть и является золотым стандартом для диагностики стеатореи, однако данный тест применяется только в рамках клинических исследований [26].

Мини-микросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой (Креон), значительно более эффективны любых таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [29]. Мини-микросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микропланкетками размером 1,8–2,0 мм [28, 30]. Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определенно будет влиять выбор лекарственного средства. Важно помнить, что в различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы неодинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 000 единиц липазы на основной прием пищи и 10–25 000 единиц липазы на промежуточный прием [1, 2, 31], что должно составлять не менее 100 000 ЕД/сут.

Результатом лечения обычно являются клинически значимые прибавка массы тела и уменьшение выраженности симптомов.

Для мониторинга нутритивного статуса можно использовать серологические (ретинол-связывающий протеин, транскретин) и общеклинические (абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) маркеры. Назначение в среднем 40 000 ЕД липазы на прием пищи в течение одного года приводит к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП [26].

У пациентов с отсутствием эффекта от лечения могут использоваться лабораторные методы оценки всасывания жиров — динамическое определение нейтрального жира в стуле и C13-дыхательные тесты [16, 26]. Несмотря на клиническое улучшение, у некоторых пациентов может сохраняться мальабсорбция, в связи с чем требуется назначение более высоких доз Креона (до 60 000 единиц липазы на прием пищи и более) [26].

Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием высоких доз ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую кислотную продукцию [29], ввиду тяжелого снижения секреции бикарбонатов в ПЖ с недостаточной нейтрализацией кислотности химуса в ДПК [28, 32]. Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах [1, 2], назначаются только при стойкой стеаторее, однако инструкциями к этим препаратам данный подход не регламентируется. При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП, протозойные инфекции, целиакию.

Адекватная заместительная терапия Креоном значительно улучшает качество жизни у пациентов с недавно диагностированным и никогда не леченным ХП и у больных, получавших заместительную терапию в недостаточных дозах; уста-

новлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателями качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом [33].

Длительное лечение панкреатическими ферментами в суточных дозах до 200 000 ЕД липазы в сутки абсолютно безопасно, о чем свидетельствуют результаты большого количества исследований у детей с муковисцидозом, взрослых пациентов с ХП и у перенесших объемные резекции ПЖ [34]. При этом частым заблуждением среди пациентов и врачей является так называемый вред длительного лечения панкреатическими ферментами. Никаких научных объяснений данному предположению нет. Оно основано только лишь на основании неизвестно кем высказанного мнения о «привыкании ПЖ», «атрофии ПЖ», о том, что «ПЖ у вас вообще перестанет работать». С одной стороны, проведенные исследования, в которых применялись чрезвычайно высокие дозы панкреатина (360 000 ЕД липазы в сутки), не показали никакого влияния на панкреатическую секрецию [35]. С другой стороны, оставить больного ХП с панкреатической недостаточностью без жизненно необходимой заместительной терапии преступно и равносильно отмене заместительной терапии левотироксином, гипотензивными и гипогликемическими препаратами при гипотиреозе, артериальной гипертензии и сахарном диабете соответственно.

■ В России недоступны к реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций о пробной заместительной терапии высокими дозами ферментов ПЖ длительностью 6 недель (в форме таблеток без защитной оболочки) ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармакологическом рынке в России.

ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

У 70% пациентов с ХП со временем развивается нарушение толерантности к глюкозе. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности начинает постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания [19]. Панкреатогенный сахарный диабет отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза вследствие ухудшения секреции глюкагона [36] и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП [2]. Такие осложнения, как макро-/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия являются столь же частыми, как и при диабете 1-го типа [36]. Они в значительной степени зависят от длительности заболевания, редко влияя на продолжительность жизни, поскольку определяющими факторами прогноза для больных ХП являются исходы алкогольной и никотиновой зависимости (сердечнососудистые заболевания, злокачественные опухоли).

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина A1c (HbA1c), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной [2]. Международный экспертный комитет с членами, назначенными Американской ассоциацией диabetологов, Европейской ассоциацией по изучению

■ Лечение боли при ХП должно проводиться совместно с квалифицированными хирургами и эндоскопистами, которые могут предложить малоинвазивные методики для купирования/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое лечение.

сахарного диабета и Международной федерацией диабета, рекомендовал использовать HbA1c (при уровне $\geq 6,5$), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета [37]. Преимущества HbA1c заключаются в отсутствии строгой зависимости определения не натощак, а также в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови [2].

Диета при панкреатогенном диабете соответствует таковой при сахарном диабете 1-го типа, за исключением необ-

ходимости коррекции мальабсорбции, дефиците витаминов и микроэлементов, профилактике гипогликемии назначением дробного питания [1]. Большинству пациентов с вторичным сахарным диабетом и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина. При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли [38].

При назначении инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при диабете 1-го типа, за исключением небольшого увеличения при эпизодах тяжелой гипогликемии. Следует обучать пациентов для профилактики возникновения тяжелой гипогликемии; уделять внимание отказу от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. У пациентов, находящихся на инсулинотерапии, следует избегать гипогликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический панкреатит с внешнесекреторной панкреатической недостаточностью является на сегодняшний день неизлечимым заболеванием, требующим непрерывной заместительной ферментной терапии мини-микросферами панкреатина, в ряде случаев — заместительной терапии жирорастворимыми витаминами и цианокобаламином, регулярного наблюдения за состоянием нутритивного статуса и состоянием паренхимы ПЖ ввиду повышенного риска рака этого органа при длительном анамнезе заболевания.



ЛИТЕРАТУРА

1. Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. Dig Liver Dis. 2010; 42(6): S381–406.
2. Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., et al. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J. 2010; 100(12 Pt 2): 845–860.
3. Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM Classification of Chronic Pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterology 2007; 42: 101–119.
4. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T., et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. Pancreas 2000; 21: 109–114.
5. Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. Nat Genet 1996; 14: 141–145.
6. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. Gastroenterology 1988; 95: 1063–1068.
7. Witt H., Apte M.V., Keim V., et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. Gastroenterology 2007; 132: 1557–1573.
8. Cahen D.L., Gouma D.J., Nio Y., et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med 2007; 356: 676–684.
9. Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R. Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study. Z Gastroenterol 2005; 43: 1293–1301.
10. Morton C., Klatsky A.L., Udaltsova N. Smoking, coffee, and pancreatitis. Am J Gastroenterol 2004; 99: 731–738.
11. Nakamura Y., Kobayashi Y., Ishikawa A., et al. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. J Gastroenterol 2004; 39: 879–887.
12. Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D., et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. Scand J Gastroenterol 2005; 40: 697–704.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.