

УДК: 616.37-002-07

Новые факторы риска развития хронического панкреатита

И.Л. Кляритская, Ю.С. Работягова

Государственное учреждение «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», Симферополь

Ключевые слова: хронический панкреатит, факторы риска, внешнесекреторная недостаточность

Согласно современным представлениям, хронический панкреатит (ХП) это воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ), которое характеризуется болями в животе, периодическими эпизодами острого панкреатита (ОП) и фиброзом органа, следствием которого являются экзокринная и эндокринная панкреатическая недостаточности (10).

За последние 30 лет в мире отмечено более чем двукратное увеличение количества больных хроническим и острым панкреатитом. Уровень заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП) высок как в бедных, так и в богатых странах. К концу 20 столетия распространенность ХП достигла 45,5 на 100 тыс. мужского населения и 12,4 на 100 тыс. женского. Регистрируется также рост заболеваемости карциномой поджелудочной железы (ПЖ). Риск развития рака при ХП в 5 раз выше, чем в популяции (16).

Существует множество определений ХП и не меньшее число его классификаций, что отражает неполную ясность самой сути патологического процесса в ПЖ. В 1946 году появилось первое описание клинического течения ХП и его связи с употреблением алкоголя. Первой международной классификацией панкреатитов была Марсельская классификация 1963 года (Мкл-63). Она предусматривала выделение 4 вариантов панкреатитов: острый панкреатит (ОП), острый рецидивирующий панкреатит (ОРП), хронический рецидивирующий панкреатит (ХРП) и собственно хронический панкреатит. Основной недостаток Мкл-63 — разделение вариантов панкреатитов на основании преимущественно морфологических изменений ПЖ без четкого указания на различия функциональных изменений в

зависимости от гистологической картины. В связи с этим в 1984 году была создана пересмотренная Марсельская классификация — пМкл-84. Отличием ее от Мкл-63 является отсутствие понятий ОРП и ХРП. Недостатком пМкл-84 также был акцент на морфологические изменения ПЖ без проведения четкой связи между ними и этиологией, патогенезом ХП. В связи с этим в 1988 году был проведен второй пересмотр Марсельской классификации и сформулирована Марсельско-Римская классификация — МРкл-88 и в ней выделены 4 основные формы ХП, главным образом на основании морфологических критериев: кальцифицирующий, обструктивный, воспалительный ХП, фиброз ПЖ. Формулирование диагноза ХП по МРкл-88 требует проведения морфологического исследования ПЖ, ЭРХПГ. Эти методы, особенно первый, на практике малодоступны. Поэтому, несмотря на явные достоинства этой классификации, ее использование затруднено. В связи с развитием инструментальных методов диагностики заболеваний ПЖ в 1983 году в Кембридже была разработана классификация ХП, основанная на результатах методов визуализации. В 1996 году эта классификация была уточнена в Марселе. Достоинством Марсельско-Кембриджской классификации 1996 года (МКкл-96) является то, что впервые были выделены степени тяжести ХП, объективизация которых базируется на результатах современных методов визуализации. Однако инвазивность ЭРХПГ, невозможность ее выполнения в ряде центров, отсутствие указаний в диагнозе, сформулированном по этой классификации, на этиологию, клинические проявления ХП, функциональное состояние ПЖ не позволяют использовать

ее в качестве самостоятельной классификации в клинике. Кроме выделения этиопатогенетических и морфологических вариантов ХП, и оценки тяжести структурных изменений ПЖ, при формулировании диагноза заболевания необходима оценка выраженности функциональной недостаточности ПЖ и на практике целесообразно пользоваться определением фекальной панкреатической эластазы-1. При ее содержании 150–200 мкг/г внешнесекреторная недостаточность ПЖ считается легкой, при показателе 100–150 мкг/г — умеренной, при уровне <100 мкг/г — тяжелой. При показателе >200 мкг/г экзокринная функция ПЖ считается сохраненной. При невозможности исследования фекальной панкреатической эластазы-1 следует хотя бы провести копроскопию. При выявлении выраженной стеатоприи (более 15 грамм жира в сутки) следует констатировать тяжелую внешнесекреторную недостаточность ПЖ [10,14].

Неудовлетворенность врачей международными классификациями, необходимость применения одновременно трех международных классификаций для оформления одного всестороннего диагноза ХП, способствуют созданию все новых классификаций заболевания. В результате была разработана многофакторная классификация M-ANHEIM, основанная на предположении, что у большинства пациентов ХП развивается в результате комплексного воздействия множества факторов риска. Поэтому авторы назвали предложенную ими систему многофакторной классификацией (Multiple) и сгруппировали потенциальные факторы риска по основным категориям: злоупотребление алкоголем (Alcohol), влияние никотина (Nicotine), нутритивные факторы (Nutrition), наследственность (Heredity), факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ (Efferent pancreatic duct factors), иммунологические факторы (Immunological factors), различные другие и метаболические факторы (Miscellaneous and metabolic factors) факторы. Эта классификация позволяет разделить пациентов на категории согласно этиологии, клинической стадии и тяжести ХП [10].

Потребление алкоголя (А) и оценка анамнеза в отношении его употребления. Известно, что основным этиологическим фактором развития ХП (от 20–50 до 80% всех случаев) является алкоголь, но при этом только 10% лиц, систематически злоупотребляющих алкоголем (50–80 г/сут и более чистого этанола в течение в среднем 18 лет у мужчин и 11 лет у женщин), заболевает ХП. Кроме хронической алкогольной интоксикации, по данным R. Pezzilli и соавт., к развитию алкогольного ХП приводят наследственные факторы, в частности эмбриональная мутация CFTR-гена (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Показано, что гетерозиготность по гену CFTR создает дополнительный риск развития алкогольного ХП. Мутацию CFTR-гена определяют путем скрининга геномной ДНК; при этом выявляют до 30 мутаций и вариантов CFTR-

гена [5].

Авторы настоящей классификации предлагают разделить дозы алкоголя на: умеренные (<20 г чистого этанола в сутки), высокие (20–80 г чистого этанола в сутки), чрезмерные (>80 г чистого этанола в сутки), которые приводят к вероятному развитию ХП. Ежедневные дозы выше 80 г этанола в сутки на протяжении 3–10 лет увеличивают риск развития ХП в 2–3 раза [10].

Воздействие никотина (N). Курение является независимым фактором риска развития ХП и кальцификации ПЖ. Это связано с механизмом повреждающего действия табачного дыма: стимулирующее воздействие на экзокринную функцию, индукция экспрессии гена проколлагена 1 типа и TGF- β (трансформирующего фактора роста) в ПЖ. Доказано, что у курильщиков ХП развивается на 4,7 года раньше ($p = 0,001$), чем у некурильщиков, а также курение в 4,9 раз повышает риск кальцификации ПЖ у лиц, злоупотребляющих алкоголем (95% CI 2,3–10,5). Авторы данной классификации предлагают использовать показатель пачко-лет, который равен количеству выкуриваемых за день пачек сигарет, умноженному на давность курения в годах [10].

Нутритивные факторы (N). В развитии ХП важную роль играет пищевой рацион с большим содержанием жиров и белков. Роль пищевых факторов в развитии ХП подтверждается связью гиперлипидемии с рецидивами ОП и, в отдельных случаях, с формированием ХП [10].

Наследственные факторы (H). В патогенезе наследственного панкреатита (НП) доказана роль доминантных мутаций катионического трипсиногена (PRSS1) с почти полной пенетрантностью, а мягкие генетические факторы риска без признаков Менделевского наследования (мутации генов SPINK1 и CFTR) и очень тонкие наследственные модификаторы болезни, могут быть идентифицированы только в очень крупных исследованиях (мутации генов химотрипсина С, анионического трипсиногена и др.). Таким образом, идентификация мутаций различных генов, в частности гена катионического трипсиногена (PRSS1), генов панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), кератинов и др., привела к изменению представлений о патофизиологии ХП, в некоторой степени определив значимость влияния факторов окружающей среды на степень пенетрантности НП, выраженность клинической симптоматики и возраст начала заболевания [12].

Выделяют следующие формы наследственного панкреатита:

- Истинно наследственный панкреатит – отсутствие других этиологических факторов + аутосомнодоминантный тип наследования.
- Семейный панкреатит – панкреатит любой этиологии, возникающий в данной семье с более высокой частотой, чем в популяции.
- Ранний и поздний идиопатический панкреатит.

- Тропический панкреатит.

Особенности клинической картины НП

НП чаще манифестирует в возрасте 3–5 лет. Начальные клинические проявления НП неспецифичны и могут быть сходными с клиникой ОП. Почти у 80% пациентов в среднем наблюдается два обострения в год продолжительностью более двух дней. У 15–20% больных достаточно быстро появляется выраженная стеаторея, регистрируются убедительные признаки ХП. Для НП характерно увеличение длительности ремиссий с течением времени. Имеется второй пик выявляемости – в 18–25 лет, который в большинстве случаев совпадает с началом регулярного употребления алкоголя. Хотя НП характеризуется ранним началом (у 80% больных приходится на возраст до 20 лет), но практически всегда – поздней диагностикой, образованием кальцификатов ПЖ и псевдокист. Для НП характерна выраженность структурных изменений ПЖ, не коррелирующая с возрастом больного – гиперэхогенность паренхимы, уменьшение железы в размерах, кальцификация паренхимы, вирсунголитиаз, внутрипротоковая гипертензия и др. Для окончательной верификации диагноза НП необходимо выявление мутаций гена катионического трипсинагена с помощью полимеразной цепной реакции [12,13,15].

Ранее считалось, что диагноз НП основывается, прежде всего, на исключении основных этиологических факторов, в частности злоупотребления алкоголем и наличия желчных камней, гиперлипидемии I, II и IV типов, при которых панкреатит возникает в 15–40% случаев, гиперпаратиреозидизма, при котором у 10–15% больных наблюдается поражение ПЖ, дефицита α 1-антитрипсина или другого наследственного заболевания ПЖ. Однако неполная пенетрантность НП (около 80%), наличие второго пика его выявляемости, по времени совпадающего с началом приема алкоголя, неритмичный характер обострений, предполагающий наличие провоцирующих факторов (погрешности в диете, прием токсичных лекарственных средств, обструктивный компонент) в совокупности подтверждают экспериментальные данные об отсутствии облигатного развития НП у лиц с мутацией гена PRSS1, оставляя значимое место в развитии этого заболевания экзогенным факторам. Один из главных рисков персистирующего НП – резкое повышение вероятности развития рака ПЖ. В двух независимых исследованиях в США и Европе, было выявлено повышение риска развития рака ПЖ у больных НП в 50–70 раз. При генетических исследованиях больных НП изменений онкогенов или генов-супрессоров опухолевого роста не обнаружено. Это позволяет предположить, что причина высокой частоты возникновения рака ПЖ при НП заключается в более высоком уровне активности воспалительного процесса и большей его длительности [13].

Факторы влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ (эфферентные факторы) (Е):

- Pancreas divisium- эта аномалия является частой, ее обнаруживают примерно в 9,0% случаев аутопсий.
- Pancreas annularae
- Блокада протоков (например опухолью)
- Посттравматические рубцовые стенозы протоков ПЖ;
- Дисфункция БДС

Иммунные (аутоиммунные) формы панкреатита (I).

Аутоиммунный панкреатит (АИП) – это редкое хроническое воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) с характерными клиническими, радиологическими, серологическими и гистологическими особенностями, в патогенез которого вовлечены аутоиммунные механизмы. АИП является составной частью системного фиброзно-воспалительного синдрома комплекса, известного как иммуноглобулин G4 (IgG4)-зависимое системное заболевание [3,6]. Аутоиммунный панкреатит в настоящее время является наиболее активно изучаемой проблемой в панкреатологии. Изолированное поражение ПЖ (локальная форма АИП) встречается достаточно редко, чаще (диффузная форма) в патологический процесс вовлекается билиарная система (IgG4-связанный холангит) [3], слюнные железы (хронический склерозирующий сиаладенит), забрюшинное пространство, лимфатические узлы и почки. Эти внепанкреатические проявления IgG4-зависимого системного заболевания могут «подражать» другим хорошо известным состояниям, таким как первичный склерозирующий холангит, синдром Шегрена, тиреоидит Риделя и забрюшинный фиброз. Поэтому данная классификация выделяет АИП ассоциированный с синдромом Шегрена, с ВЗК, с ПСХ и с ПБЦ [3, 6, 17].

АИП составляет 5–6% из всех форм ХП. Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще – после 55 лет. Несколько большая его частота отмечается у мужчин (соотношение мужчины/женщины составляет 1,7–2,1:1). Сахарный диабет имеет раннее начало и присутствует приблизительно у половины пациентов [17].

Учитывая, что основной причиной госпитализации является персистирующая желтуха, в том числе безболевая, клиницисты часто ошибаются с постановкой диагноза, отдавая предпочтение злокачественным новообразованиям ПЖ или билиарного тракта, верифицируя диагноз ретроспективно после проведения резекции ПЖ или холецистэктомии [2, 16]. Умение верифицировать АИП и дифференцировать данное заболевание от аденокарциномы ПЖ помогает знание и использование официальных диагностических критериев, позволяющих отличить АИП от других форм ХП и рака ПЖ.

Новые диагностические критерии АИП:

- Данные дополнительных методов обследования: диффузное увеличение ПЖ по данным КТ, диффузное или сегментарное иррегулярное сужение ГПП
- Данные лабораторных методов обследования: повышенный уровень IgG и/или IgG более двух норм (более 140 мг/дл), наличие аутоантител
- Гистологические данные: фиброз, лимфоплазмочитарная инфильтрация
- Связь с другими аутоиммунными заболеваниями.

Диагноз устанавливается при наличии I критерия вместе с любым из критериев II–IV [4].

Золотым стандартом в диагностике АИП считается обнаружение при гистологическом исследовании лимфоплазмочитарной перидуктальной инфильтрации. Но получение образца ткани ПЖ без операции затруднительно, а результат биопсии может быть ложноотрицательным в связи со случайным характером распределения очагов инфильтрации. В связи с этим при подозрении на АИП роль гистологического исследования ткани поджелудочной железы в большей степени заключается в исключении опухолевого процесса, чем в доказательстве диагноза АИП [2]. Необходимо помнить, что повышение концентрации IgG4 (>140 мг/дл) в плазме характерно для АИП, однако это же повышение отмечается и у 10% больных раком ПЖ. Некоторые аутоантитела, в частности антинуклеарные антитела (АНА), антитела к лактоферрину (АЛФ) и углеродистой ангидразе II типа (карбоангидраза), ревматоидный фактор часто обнаруживают у пациентов с АИП, однако их наличие не является строго специфичным для этого заболевания [2,6,16]. Чувствительность и особенно специфичность лабораторной диагностики далека от идеала, и только на ее основе отличить АИП от рака ПЖ или других форм хронического панкреатита затруднительно. Ошибочная постановка диагноза АИП пациенту с аденокарциномой ПЖ (безболезненная желтуха, особенно если она сочетается с опухолевидным образованием низкой плотности, расширением панкреатического протока и/или атрофией ПЖ) и назначение кортикостероидной терапии, лишь на основании повышенного уровня IgG4, является ошибочным и может стоить жизни пациенту.

Диагноз АИП представляется обоснованным у пациентов с классическим КТ-признаком АИП, классическими лабораторными данными и установленным аутоиммунным заболеванием в анамнезе. При диффузном поражении ПЖ на КТ выявляется «колбасообразное» утолщение ПЖ с гомогенным ослаблением, умеренным усилением при контрастировании с периферическим гиподенсным ободком. Характерна также потеря дольчатой структуры и увеличение регионарных лимфоузлов. При длительно существующем АИП практически всегда наблюдается атрофия хвоста поджелудочной железы. У таких больных может быть целесообразна тонкоигольная биопсия, особенно если речь идет о хирургическом лечении. Если цитологическое ис-

следование не дает однозначного ответа, у пациентов с клиническими и лабораторными признаками АИП в качестве диагностического теста может применяться короткий, как правило – двухнедельный курс терапии с использованием кортикостероидов и обязательным КТ- или МРТ- контролем через 2 недели от начала курса для верификации изменений в ткани железы. При этом важнейшим критерием АИП является полное рассасывание опухоли, так как уменьшение перифокального воспаления происходит и при раке поджелудочной железы. Если остаются сомнения в опухолевой природе заболевания, показано хирургическое лечение [16].

Различные редкие и метаболические факторы (М). Сюда относятся ХП, обусловленный гиперкальциемией и гиперпаратиреозом (но зачастую, эти патологические состояния выявляются раньше, чем успевает развиваться ХП), поражение ПЖ при хронической почечной недостаточности, лекарственный панкреатит (ЛП), токсический панкреатит (все прочие токсины за исключением этанола и компонентов табачного дыма) [10].

Понятие ЛП подразумевает панкреатит, развитие которого обусловлено применением лекарственных средств (ЛС). Частота ЛП составляет около от 2 до 5% среди всех случаев ОП, но значительно чаще он встречается в группах риска – среди детей и ВИЧ-инфицированных больных. Хотя первый случай лекарственного панкреатита (ЛП) вследствие приема кортизона и тиазидного диуретика описан давно, еще в середине 1950-х годов, интерес к этой проблеме продолжает расти. На сегодняшний день известно более 70 ЛС, способных спровоцировать развитие панкреатита, но сведения об этиологической роли ЛС часто противоречивы и неадекватны. Для практического удобства была предложена классификация ЛС, основанная на вероятности развития ЛП на фоне их приема: категория I – описано более 20 случаев ЛП на фоне приема данного ЛС, из которых минимум в 1 случае ЛП развился повторно после отмены и повторного назначения ЛС; категория II – описано от 10 до 20 случаев ЛП на фоне приема данного ЛС с или без случаев повторного развития ЛП на фоне отмены и повторного назначения ЛС; категория III – все остальные ЛС, ассоциированные с ЛП. Согласно такому подходу около 14% из 100 наиболее часто назначаемых в США ЛС можно было отнести к I или II категории. ЛП практически никогда не бывает хроническим по течению. Тяжесть его течения варьирует от легкой до крайне тяжелой, с высокой вероятностью летального исхода при крайне тяжелом течении. В большинстве случаев ЛП протекает доброкачественно по типу острого отечного панкреатита и имеет благоприятный прогноз [9]. Однако в ряде случаев трудно решить, является ли именно тяжелое течение ЛП непосредственно причиной смерти больного, имеющего другое тяжелое фоновое заболевание с неблагоприятным прогнозом, например, в случае развития ЛП на терминальных стадиях СПИДа или

диссеминированного туберкулеза. Согласно современным представлениям в большинстве случаев ЛП развивается в результате идиосинкразии (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метронидазол, салицилаты), прямого токсического действия ЛС (диуретики, глюкокортикостероиды) или сочетания обоих механизмов (сульфаниламиды). Ряд ЛС оказывают нежелательное воздействие на поджелудочную железу в результате вызываемой ими ишемии (азатиоприн, диуретики), гиперкальциемии (тиазиды), тромбоза сосудов поджелудочной железы (эстрогены) или повышения вязкости панкреатического сока (диуретики, пентамидин). Установить диагноз ЛП в большинстве случаев затруднительно, поэтому очень важны настороженность врача и тщательный опрос больного о приеме им ЛС. Трудности в диагностике ЛП обусловлены рядом причин: большой перечень ЛС, способных вызвать ЛП; значительное варьирование промежутков времени между первым приемом медикамента и развитием ОП; отсутствие специфических признаков лекарственного поражения поджелудочной железы при проведении дополнительных методов исследования (эхонография, определение уровня ферментов крови) [9].

Клинические стадии

Классификация M-ANNHEIM предусматривает выделение клинических стадий ХП. Течение ХП разделяют на две фазы: бессимптомную и с наличием симптомов. Последняя фаза, в свою очередь, разделяется на стадии (I, II, III, IV). В каждой стадии выделяют подстадии, в т. ч. в случае развития тяжелых осложнений.

1) Бессимптомная фаза:

0 стадия – субклинический ХП: период без симптомов (определяется случайно, например при аутопсии)

а) ОП – первый эпизод (возможно, является началом ХП)

в) ОП с тяжелыми осложнениями (обратимыми или необратимыми)

2) ХП с клинической манифестацией

I стадия – без недостаточности ПЖ:

а) рецидив ОП (вне рецидива боли нет)

б) рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль (в т. ч. между эпизодами ОП)

с) I a/b с тяжелыми осложнениями

II стадия – экзо- или эндокринная недостаточность

а) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность (без боли)

б) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность (с болью)

с) II a/b с тяжелыми осложнениями (обратимыми или необратимыми)

III стадия – экзо- и эндокринная недостаточность поджелудочной железы с болью:

а) экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ, требующая применения анальгетиков

в) IIIa с тяжелыми осложнениями (обратимыми или необратимыми)

IV – уменьшение интенсивности боли (стадия «перегорания» ПЖ)

а) экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ без боли и тяжелых осложнений

в) экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ без боли, с тяжелыми осложнениями

Диагностические критерии ХП по классификации M-ANNHEIM

По вероятности диагноза ХП авторы классификации разделяют все случаи заболевания на «определенный», «вероятный» и «пограничный» ХП.

«**Определенный**» ХП – один или несколько из следующих критериев: кальцификация ПЖ, умеренные или тяжелые изменения протоков ПЖ (по Кембриджской классификации), выраженная постоянная экзокринная недостаточность ПЖ (например, стеаторея, которая значительно уменьшается при приеме ферментных препаратов), типичная для ХП гистологическая картина.

«**Вероятный**» ХП – один или несколько из следующих критериев: лёгкие изменения протоков (по Кембриджской классификации), псевдокиста (ы) – постоянно существующая или рецидивирующая, патологические результаты функциональных тестов (показателей фекальной эластазы-1, секретин-панкреозимин-теста, секретин-панкреозимин-теста), эндокринная недостаточность (например, патологические результаты теста толерантности к глюкозе).

«**Пограничный**» ХП – это ХП с типичной клинической картиной панкреатита, но при отсутствии критериев «вероятного» или «определенного» ХП. Эта форма предполагается при развитии первого эпизода ОП в случае наличия или отсутствия следующих факторов: семейный анамнез заболеваний ПЖ (например, другие члены семьи также имели ОП или рак ПЖ в анамнезе); имеют место факторы риска M-ANNHEIM.

Принципы терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ

Лечение внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) носит комплексный характер и включает специфическую этиотропную и заместительную терапию экзокринной недостаточности, нутритивную коррекцию и симптоматические средства. Этиотропная терапия ХП с ВНПЖ имеет значение только при некоторых этиологических формах ХП. Это обусловлено тем, что при развитии панкреатической недостаточности происходит потеря до 90% функционирующей экзокринной паренхимы ПЖ, и этиотропная терапия направлена преимущественно на предотвращение прогрессирования заболевания с максимальным сохранением оставшейся функ-

циональной паренхимы, особенно эндокринного аппарата ПЖ. Классические примеры этиотропных подходов к терапии – исключение приема алкоголя у больных алкогольным ХП, терапия кортикостероидами при аутоиммунном ХП, также возможно проведение оперативного лечения у больных желчно-каменной болезнью, с вентильными конкрементами фатерова соска, рубцовым стенозом сфинктера Одди и другими формами обструктивного ХП. Относительно прочих причин развития ХП этиотропная терапия не разработана либо неэффективна на данной стадии заболевания. Одновременно с этим важную роль играет определенная модификация диеты, особенности которой в настоящее время пересмотрены. Исходя из классических представлений, начальной рекомендацией для больных с ВПЖ и стеатореей является ограничение поступления жира с пищей. Для уменьшения стеатореи традиционно рекомендовалась диета, содержащая менее 20 г жира/сут. Тем не менее ограничение дневного потребления жира ассоциируется с недостаточным поступлением жирорастворимых витаминов, что в сочетании с мальабсорбцией в результате ВПЖ приводит к их дефициту в организме. Кроме того, изучение уровня эндогенных и экзогенных ферментов во время тонкокишечного транзита показало, что их сохранность и стабильность увеличивается при условии наличия в просвете кишки субстратов, на которые они воздействуют. Поэтому для сохранения достаточной липазной активности во время тонкокишечного транзита необходимо наличие в пище триглицеридов. На экспериментальных моделях ВПЖ у собак было показано, что переваривание и абсорбция жиров при пероральном приеме экзогенных ферментов были выше на фоне диеты с высоким содержанием жира, чем на фоне низкожировой диеты. В частности, коэффициент абсорбции жира (КАЖ) на фоне высокожировой диеты при одном и том же количестве экзогенных ферментов был на 4-20% выше, чем при низкожировой диете. Поэтому в настоящее время ограничение жиров в пище не должно рассматриваться как обязательное правило для больных с ВПЖ [14].

Коррекция ВПЖ базируется на пероральном применении экзогенных панкреатических ферментов, так называемой заместительной ферментной терапии (ЗФТ). Ферментные препараты (ФП) при ВПЖ назначаются пожизненно. Существуют различные формы ферментных препаратов для заместительной терапии ВПЖ. Но отличие от безоболочечных или однооболочечных ферментов эффективность кишечнорастворимых форм ферментов в минимикросферах при лечении ВПЖ доказана в хорошо спланированных двойных слепых РКИ на достаточном количестве больных ХП. В этих исследованиях показано, что у таких пациентов при приеме ферментов КАЖ повышается на 32-38%, в то время как при приеме плацебо – только на 8-12%, причем эта значительная и достоверная разница сохраняется постоянно. Эффективность разных схем

приема ферментных препаратов с заместительной целью для коррекции ВПЖ также исследовалась в открытом рандомизированном проспективном сравнительном перекрестном исследовании. Результаты этого исследования подтвердили, что эффективность ЗФТ была достоверно выше в случаях, когда больные принимали ФП именно во время приема пищи, чем до или после него. Таким образом, для того чтобы предотвратить возникновение стеатореи у этих пациентов, применяемые ФП должны обеспечивать высвобождение в двенадцатиперстной кишке по меньшей мере 30 000 МЕ (в среднем 36 000 МЕ) активной липазы с каждым приемом пищи [1,14].

Помимо внешнесекреторной недостаточности у больных ХП обнаружены большие концентрации трансформирующего фактора роста (TGF-β) в панкреатическом соке. TGF-β стимулирует пролиферацию фибробластов, снижает секрецию коллагеназы и стромолизина, стимулирует образование соединительной ткани. Максимально выраженные фибротические изменения наблюдаются к 16 неделе обострения. При длительной высокодозовой терапии Креоном отмечено значительное и достоверное уменьшение экспрессии TGF-β. Снижение экспрессии TGF-β на фоне применения Креона может свидетельствовать об уменьшении процессов фиброгенеза. Таким образом, длительный прием Креона может быть показан не только с заместительной целью при наличии внешнесекреторной недостаточности, но и с целью замедления прогрессирующего развития соединительной ткани в паренхиме ПЖ в т. ч. и у больных без внешнесекреторной недостаточности, а также в качестве вторичной профилактики рака ПЖ (13).

Литература

1. *Australasian treatment guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency, March 2010.*
2. Gardner T.B., Levy M.J., Takahashi N. et al. *Misdiagnosis of Autoimmune pancreatitis: a caution to clinicians // Am. J. Gastroenterology.* – 2009. – Vol. 104 (Is. 7). – P. 1620–1623. – doi:10.1038/aug.2008.89.
3. Gbazale A., Chari S.T., Zhang L. et al. *Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy // Gastroenterology.* – 2008. – Vol. 134. – P. 706–715.
4. Okazaki K., Kawa S., Kamisawa T. et al. *Japanese clinical guidelines for autoimmune pancreatitis // Pancreas.* – 2009. – Vol. 38 (8). – P. 849–866.
5. Pezzilli R. *Mutations of the CFTR-gene in pancreatic disease / R. Pezzilli, A.M. Morselli-Labate, V. Mantovani et al. // Pancreas.* — 2003. — № 27. — P. 332-336.
6. Raina A., Yadav D., Krasinskas A.M. et al. *Evaluation and management of autoimmune pancreatitis: experience at a large US center // Am. J. Gastroenterology, advance online publication, 16 June 2009.* – doi:10.1038/ajg.2009.325.
7. Rosendahl J. *Hereditary chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Budeker, J. Myssner et al. // Orphanet Journal of Rare Diseases.* — 2007. — № 2. — P. 1750-1786.
8. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. — *J. Gastroenterol.*, 2007. — Vol. 42. — P. 101-119.
9. Гринев А.Е., Богун А.В. «Лекарственный панкреатит», *Ліки України* №7 (153) / 2011.
10. Губергриц Н.Б. «Новая международная классификация хронического панкреатита М-ANHEIM», *Вестник клуба панкреатологов* №1, 2009.

11. Губергриц Н.Б. Основные направления в реабилитации больных хроническим панкреатитом / Н.Б. Губергриц // *Здоровья Украины*. — 2008. — Т. 19, № 1. — С. 60-61
12. Дорофеев А.Э., Хоростовска-Вьинько П., Хорунжая В.С., Струнявски Р., «Роль наследственных факторов в развитии и течении хронических панкреатитов», *Новости медицины и фармации* (407) 2012.
13. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Оганесян Т.С., Тибилова З.Ф., Смирнов А.В. «Наследственный панкреатит: от истории к новым открытиям», *Фарматека* № 12 — 2011.
14. Ткач С.М. «Хронический панкреатит и персистирующая стеаторея: как правильно определить цели лечения и оптимальную дозу ферментов?», *Здоровья Украины* № 3 — 2012.
15. Христинич Т.Н. «Панкреатический омнибус» (Наследственный панкреатит) / Т.Н. Христинич, Т.Б. Кендзерская, В.П. Пишак, Н.Б. Губергриц // *Вестник клуба панкреатологов*. — 2009. — № 3. — С. 40-47.
16. Циммерман Я.С. Хронический панкреатит: современное состояние проблемы. Часть 1. Дефиниция, распространенность, вопросы этиологии и патогенеза / Я.С. Циммерман // *Клиническая медицина*. — 2007. — № 1. — С. 16-20.
17. Шапошникова Ю.Н., Просоленко К.А., «Аутоиммунный панкреатит: современные взгляды на диагностику и лечение», *Ліки України*, № 3 (149) / 2011.

Нові фактори ризику розвитку хронічного панкреатиту.

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotjagova

У статті надана сучасна класифікація хронічного панкреатиту, розібрані фактори, які впливають на його розвиток. Для корекції зовнішньої секреторної недостатності підшлункової залози рекомендується застосовувати ферментні препарати переважно у вигляді кишковорозчинних мінімікросфер з високим вмістом ліпази.

New risk factors developing chronic pancreatitis.

I.L. Klyaritskaya, Y.S. Rabotjagova

This article presents modern classification of chronic pancreatitis and factors which have impact to its development. To correct external secretory insufficiency recommended enzymes mainly in the form of enteric minimicrospheres with a high lipase content.