

Ukrainian Pancreatic Club



Український Клуб Панкреатологов

Gastroenterological Publication

Herald of
Pancreatic Club

Гастроэнтерологический журнал

Вестник

Приложение к
№3 (24)
Август 2014

Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей

Приложение 1/2014

Методические рекомендации
по лечению внешнесекреторной
недостаточности
поджелудочной железы
и абдоминального болевого
синдрома при
хроническом панкреатите

Киев

2014



IAP
International Association of Pancreatology

Gastroenterological Publication

Гастроэнтерологический журнал

Herald of
Pancreatic Club

Вестник Клуба Панкреатологов

Издание для практикующих врачей



Ukrainian Pancreatic Club

Рекомендовано Ученым Советом Донецкого национального
медицинского университета им. М. Горького,
Протокол №5 от 19.06.2014 г.

**Приложение к
№3 (24)
Август 2014**

Основатели:

Общественная организация «Украинский Клуб Панкреатологов»
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Свидетельство о государственной регистрации

КВ №15708 - 4180Р от 08.10.2009

ISSN 2077-5067

Журнал входит в Перечень научных периодических специализированных изданий в соответствии с Приложением 7 к Приказу Министерства образования и науки Украины №153 от 14.02.2014 г. Журнал включен в наукометрическую базу данных Science Index

Издатель: ООО "РедМед Агентство Популярных Медицинских Изданий"

Руководитель проекта: Труш В.В.

Периодичность: 4 раза в год

Тираж: 3000 экз.

Подписано в печать: 5.05.2014 г.

№ заказа: 1634-25

Цена договорная

Главный редактор:

проф., д. мед. н. Н. Б. Губергриц (Донецк, Украина)

Редакционная коллегия:

доц., к. мед. н. А. Н. Агибалов (Донецк, Украина) – ответственный секретарь
В. В. Аржаев (Черкассы, Украина)

проф., д. мед. н. Э. И. Архий (Ужгород, Украина)

проф., д. мед. н. О. Я. Бабак (Харьков, Украина)

ведущий научный сотрудник, д. мед. н. Л. В. Винокурова (Москва, Россия)

проф., д. мед. н. А. Э. Дорофеев (Донецк, Украина)

проф., д. мед. н. Н. В. Драгомирецкая (Одесса, Украина)

проф., д. мед. н. М. М. Каримов (Ташкент, Узбекистан)

проф., д. мед. н. И. Л. Кляритская (Симферополь, Украина)

проф., д. мед. н. П. Г. Кондратенко (Донецк, Украина) – зам. главного редактора

проф., д. мед. н. А. П. Кошель (Томск, Россия)

проф., д. мед. н. Ю. В. Линеvский (Донецк, Украина) – зам. главного редактора

проф., д. мед. н. В. Г. Передерий (Киев, Украина)

проф., д. мед. н. Е. Ю. Плотникова (Кемерово, Россия)

О. П. Ревко (Чернигов, Украина)

проф., д. мед. н. И. Н. Скрыпник (Полтава, Украина)

проф., д. мед. н. Г. Д. Фадееvко (Харьков, Украина)

проф., д. мед. н. Г. М. Ходжиматов (Андижан, Узбекистан)

проф., д. мед. н. И. В. Хомяк (Киев, Украина).

проф., д. мед. н. Т. Н. Христин (Черновцы, Украина)

проф., д. мед. н. С. С. Чубенко

проф., д. мед. н. С. Н. Чуклин (Львов, Украина)

доц., к. мед. н. О. В. Швеvц (Киев, Украина)

Адрес редакции, издателя:

ул. Тимофея Строкача, 1, оф. 2
03148, г. Киев, Украина.
тел/факс +38 044 500 87 03
e-mail: redmed.dir@gmail.com

Отдел маркетинга и рекламы:

тел. 044 383 68 45
моб. 050 500 67 03
e-mail: redmed.dm@gmail.com
www.redmed.com.ua

Дизайн/верстка:

Татьяна Мельникова,
ООО "Дарума Украина", Киев

Печать: ООО "Арт Студія Друку"

Киев, ул. Бориспольская, 15
тел. 067-509-71-16

**Редакция журнала выражает свою
благодарность спонсорам выпуска**



Материалы рекламного характера обозначаются знаком ®. Ответственность за их содержание несет рекламодатель.

Он также самостоятельно отвечает за достоверность рекламы, за соблюдение авторских прав и других прав третьих лиц, за наличие в рекламной информации и необходимых ссылок, предусмотренных законодательством.

Передачей материалов рекламодатель подтверждает передачу Издательству прав на их изготовление, тиражирование и распространение.

Редакция не использует в статьях стандартные знаки для обозначения зарегистрированных прав на объекты любого рода собственности.

Все указанные в публикации торговые марки являются собственностью их владельцев.

Предисловие главного редактора

3

Рекомендации Клуба

Н. Б. Губергриц, С. М. Ткач, О. В. Швец,

Т. Н. Христич, И. В. Хомяк

Рекомендации Украинского Клуба
Панкреатологов по диагностике и
лечению внешнесекреторной
недостаточности поджелудочной железы

4

Панкреатическая боль

Н. Б. Губергриц

Рекомендации Украинского Клуба
Панкреатологов по купированию
абдоминального болевого синдрома
при хроническом панкреатите

12

ПРЕДИСЛОВИЕ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА ЖУРНАЛА «ВЕСТНИК КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ»

Уважаемые коллеги!

Приложение к нашему журналу содержит рекомендации по важнейшим аспектам диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы: эти аспекты касаются панкреатической недостаточности и абдоминальной боли. Конечно, опубликован целый ряд зарубежных рекомендаций по этим проблемам. Однако, в Украине, как и в любой другой стране, есть определённые особенности, связанные с организационными вопросами, этиологией и патогенезом некоторых заболеваний поджелудочной железы, с диагностическими и лечебными возможностями. При составлении настоящих рекомендаций авторы опирались на международные положения, но и учитывали особенности нашей страны. Рекомендации приняты на Встрече Украинского Клуба Панкреатологов 23 – 26 апреля 2014 г. в Виннице.

Считаем издание настоящих рекомендаций необходимым для практических врачей. Надеемся, что они помогут улучшить качество оказания медицинской помощи при патологии поджелудочной железы. Для того, чтобы рекомендации отражали различные точки зрения, в их создании участвовали терапевты, гастроэнтерологи, хирург, диетолог. Все они являются членами Украинского и Европейского Клубов Панкреатологов, Международной Ассоциации Панкреатологов, т.е. знакомы с современными достижениями медицинской науки.

Наш Клуб работает для помощи врачам и пациентам. Данные рекомендации — ещё один шаг в этом направлении.

Главный редактор,
Президент Украинского Клуба Панкреатологов,
проф. Н. Б. Губергриц

Н.Б. Губергриц —
Президент Украинского
Клуба Панкреатологов,
член Совета
Международной
Ассоциации
панкреатологов,
доктор медицинских наук,
профессор,
главный редактор журнала
«Вестник Клуба
Панкреатологов».

РЕКОМЕНДАЦИИ УКРАИНСКОГО КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ ПО ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н. Б. Губергриц, С. М. Ткач, О. В. Швец, Т. Н. Христич, И. В. Хомяк

ВВЕДЕНИЕ

Настоящие рекомендации составлены на основе Международных рекомендаций и результатов доказательных исследований с учетом особенностей диагностики и лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы (ВНПЖ) в Украине. При составлении рекомендаций использованы общепринятые уровни доказательности (УД) и классы рекомендаций (КР), то есть степени надежности (таблицы 1, 2).

Благодаря своей экзокринной функции поджелудочная железа (ПЖ) играет важную физиологическую роль для поддержания нормального пищеварения, питания и здоровья в целом. Секретируемые ПЖ ферменты расщепляют пищу на микронутриенты, которые всасываются в кровь и поддерживают нормальное функционирование организма. Нарушение этого процесса вследствие поражения паренхимы ПЖ, обструкции ее протоков или операций на ПЖ может стать причиной ВНПЖ [23, 26, 57] и потребовать проведения пожизненной заместительной ферментной терапии [4].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

ВНПЖ — снижение внешнесекреторной функции ПЖ до такой степени, когда она не способна обеспечивать пищеварение в полном объеме (УД 5, КР D). В настоящее время ВНПЖ определяется как нарушение экзокринной и гидрокинетической функций ПЖ, включающее в себя снижение как секреции ферментов ацинарными клетками (липолитическими, амилолитическими, протеолитическими), так и секреции бикарбонатов протоковыми клетками [49].

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [14]. У пациентов с ВНПЖ в крови регистрируются низкие уровни микронутриентов, жирорастворимых витаминов и липопротеинов, что приводит к повышению заболеваемости и смертности из-за мальнутриции и сердечно-сосудистых заболеваний [52], остеопороза и переломов костей, инфекций, анемии и др. [21, 49, 53]. Хронический панкреатит (ХП) ассоциируется в 4–5 раз более высоким риском смерти по сравнению с общей популяцией такого же возраста и пола [17, 51].

Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания [56].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

ВНПЖ чаще всего развивается у детей с муковисцидозом или взрослых с ХП на поздних стадиях. Клиническое и медико-социальное значение ВНПЖ определить сложно, и оно в медицинской литературе четко не установлено. Однако, поскольку лицам с муковисцидозом и ХП требуется заместительная ферментная терапия (ЗФТ), финансовые затраты при ВНПЖ можно теоретически рассчитать на основе имеющихся эпидемиологических данных о муковисцидозе и ХП. В частности, распространенность ХП в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5,0–10,0 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом — 1,6–23,0 случая на 100 тыс. населения в год. В мире за последние 30 лет отмечается тенденция к увеличению заболеваемости острым панкреатитом и ХП более чем в 2 раза [38, 49].

ЭТИОЛОГИЯ

Чаще всего ВНПЖ является следствием ХП, возникающего вследствие хронического алкоголизма (70–80% всех случаев). ВНПЖ постепенно развивается у 30% больных с легким ХП и 85% больных с тяжелым ХП обычно через 10–15 лет хронического злоупотребления алкоголем. Среди других причин ВНПЖ — тяжелый острый некротический панкреатит (сопровождается развитием ВНПЖ у 86% больных), острый рецидивирующий панкреатит и хроническая обструкция главного протока ПЖ, включая рак ПЖ [38, 48, 71]. Кроме того, к развитию ВНПЖ могут приводить хирургические вмешательства на ПЖ (резекции/панкреатэктомию), желудке (резекции/гастроэктомию) и тонкой кишке, экстрапанкреатические заболевания (целиакия, болезнь Крона, первичный и вторичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит и др.), метаболические расстройства, такие как гиперкальциемия и гиперлиппротеинемия [49, 53]. Считается, что 8–10% всех гастроэнтерологических больных имеют в той или

Таблица 1

Уровни доказательности согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

Уровень	Тип данных
1a	Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно методически правильно выполненное квазиэкспериментальное исследование
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования — сравнительные, корреляционные или «случай–контроль»
4	Заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета
5	Мнение экспертов без точной критической оценки, или основанный на физиологии

Таблица 2

Степени надежности рекомендаций согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

Степень	Доказательная основа
A	Соответствует исследованиям уровня 1
B	Соответствует исследованиям уровней 2 или 3, или базируется на исследованиях уровня 1
C	Исследования уровня 4, или экстраполяция от исследований уровней 2 или 3
D	Уровень доказательности 5, противоречивые или незавершенные исследования любого уровня

иной степени выраженную ВНПЖ [49], которая может быть первичной и вторичной (см. раздел «Показания»).

У детей причиной ВНПЖ является муковисцидоз (ВНПЖ развивается у 90% больных), наследственный панкреатит и, реже, дефицит отдельных ферментов. Основные механизмы развития ВНПЖ и ее причины приведены в таблице 3.

ДИАГНОСТИКА ВНПЖ

Первичная диагностика ВНПЖ базируется на анамнестическом выявлении возможных причин и факторов риска ее развития, а также на клинических проявлениях и данных объективного исследования.

В пользу ВНПЖ может свидетельствовать длительный анамнез подтвержденного ХП, перенесенный острый панкреатит (особенно, панкреонекроз), злоупотребление алкоголем и курение, ожирение/метаболический синдром, операции на ПЖ, желудке и тонкой кишке в анамнезе.

Основным клиническим признаком ВНПЖ является стеаторея: жидкий жирный зловонный стул, появляющийся в результате нарушения усвоения жиров. Наличие жирного кала, который трудно смыть водой с унитаза, почти наверняка указывает на ВНПЖ. Но стеаторея — позднее проявление ВНПЖ, обычно возникающее при потере 90% экзокринной функции ПЖ [48, 49]. Появление стеатореи резко повышает риск кратко- и долгосрочного дефицита питательных веществ и витаминов, а также осложнений, которые ухудшают клинический исход [21, 49, 56].

Другие клинические симптомы, которые могут указывать на ВНПЖ, включают диарею, вздутие живота и боли в животе, нарушения питания, в частности снижение массы тела (оценивается за один и шесть предшествующих месяцев), уменьшение мышечной массы и снижение мышечной силы, задержку роста и/или полового созревания, гипопротениемию с развитием отеков, остеопороз, симптомы специфического дефицита нутриентов (выпадение волос, глоссит, дерматит, парестезии). У небольшого числа пациентов возникает дефицит жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) [21, 53].

При подозрении на ВНПЖ после полного физического обследования, выяснения семейного анамнеза и дифференциальной диагностики необходима оценка внешнесекреторной функции ПЖ с помощью

прямых или косвенных функциональных панкреатических тестов, что играет определяющую роль для решения вопроса о назначении ЗФТ.

Функциональные панкреатические тесты.

Хроническое воспаление и фиброз ПЖ приводят к угнетению как ацинарной, так и протоковой секреторной функций. ВНПЖ может быть определена путем прямого или непрямого измерения содержания различных компонентов секрета ПЖ в панкреатическом соке (дуоденальном содержимом), сыворотке крови, стуле или выдыхаемом воздухе (таблица 4) [39].

Прямые (инвазивные) тесты для определения функции ПЖ предусматривают использование двухпросветных гастродуоденальных зондов для сбора панкреатического сока после стимуляции холецистокинином (ХЦК) или секретинном. Полученный секрет анализируют на содержание ферментов и бикарбонатов.

Эндоскопический секретинный тест. В последние годы применяются в основном прямые эндоскопические методы, которые упростили сбор панкреатического секрета и сделали прямое тестирование функции ПЖ более доступным. Полученные с помощью эндоскопа через 15, 30, 45 и 60 минут образцы дуоденального содержимого (после стимуляции ХЦК или секретинном), содержащие выделившийся секрет ПЖ, хранят на льду и передают в лабораторию для анализа концентрации бикарбонатов и/или ферментов. Пиковые концентрации бикарбонатов менее 80 мг-экв/л при секретинном тесте и/или пиковые концентрации липазы менее 780000 МЕ/л при ХЦК-стимулированном тесте указывают на ВНПЖ [16, 31, 49, 75]. Прямые тесты могут диагностировать ВНПЖ на ранней стадии ХП, поскольку выявляют даже незначительные изменения функции ПЖ до развития явной стеатореи и изменений результатов визуализирующих исследований, таких как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и/или МРХПГ или эндосонография.

Следует отметить, однако, что прямые тесты для определения функции ПЖ в клинической практике в настоящее время используются редко. Основными ограничениями для проведения прямого тестирования

Таблица 3

Основные механизмы развития и причины ВНПЖ

Механизм	Этиология
Снижение выработки и транспорта липазы, повышение разрушения	ХП, муковисцидоз, сахарный диабет
Обструкция протока ПЖ	Периампулярная опухоль, рак головки ПЖ, внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль ПЖ, доброкачественные опухоли ПЖ
Снижение стимуляции и выработки эндогенной липазы	Целиакия, болезнь Крона, синдром Швахмана-Даймонда
Нарушения моторики (снижение времени контакта, взаимодействия с химусом и стимуляции ферментов ПЖ)	Резекция желудка, желудочное шунтирование, обширные резекции тонкой кишки

Функциональные панкреатические тесты

<ul style="list-style-type: none"> • Прямые методы: <ul style="list-style-type: none"> • Секретинный тест: <ul style="list-style-type: none"> ○ Классический зондовый (после введения секретина аспирируют дуоденальное содержимое через назогастральный зонд и определяют активность бикарбонатов и ферментов ПЖ) ○ Эндоскопический (забор дуоденального содержимого проводится при эзофагогастродуоденоскопии)
<ul style="list-style-type: none"> • Непрямые методы: <ul style="list-style-type: none"> • Вычисление коэффициента абсорбции жира (КАЖ) (на основе сбора кала в течение 72 часов) • Сывороточный трипсин • Фекальная эластаза-1 (чувствительность при легкой ВНПЖ низкая, при среднетяжелой и тяжелой ВНПЖ ≈ 80–90%) • Фекальный химотрипсин • 13С-триглицеридный дыхательный тест • Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) с секретинном

являются его инвазивность, обременительная процедура и сложность забора секрета ПЖ с помощью гастродуоденального зонда или эндоскопа, а также низкая доступность стимуляторов и плохая переносимость пациентами [75]. Поэтому прямые тесты проводятся лишь в отдельных высокоспециализированных исследовательских центрах.

Непрямые (неинвазивные) тесты. Чтобы избежать сложностей, связанных с прямым забором панкреатического сока, на практике подавляющее большинство гастроэнтерологов отдают предпочтение непрямому (неинвазивному) методам. К сожалению, хотя непрямые тесты доступны и весьма удобны для первичной диагностики панкреатической патологии, при легкой и даже среднетяжелой ВНПЖ их информативность обычно невысока. Поэтому большинство непрямых тестов недостаточно эффективны для раннего обнаружения ВНПЖ.

Определение содержания жира в кале.

Стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрального жира характеризуется низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи или оценки эффективности лечения, необходимо проводить тест трехкратно и учитывать рацион питания больного. До настоящего времени «золотым стандартом» диагностики ВНПЖ является определение КАЖ путем количественной оценки экскреции жира в каловых массах, собранных в течение 72 последовательных часов (УД 5, КР D). Для его проведения требуется соблюдение 5-дневной диеты с потреблением 100 г жира в сутки и сбор стула в течение последних 72 часов. Выделение более

7 г фекального жира в сутки считается ненормальным, однако недостаточно точно указывает на ВНПЖ, поскольку другие заболевания желудочно-кишечного тракта также могут быть причиной стеатореи. Однако данный метод имеет существенные недостатки: он затруднителен как для пациентов, так и для персонала лаборатории, возможны также лабораторные ошибки, а исследования по оценке валидности данного метода устарели [39, 49]. В связи с этими недостатками в клинике определение КАЖ сейчас практически не используется, а применяется только в клинических исследованиях для верификации диагноза ВНПЖ.

Определение уровня фекальной эластазы-1 (ФЭ-1).

ФЭ-1 — специфическая протеаза, которая синтезируется клетками ацинусов ПЖ, она стабильна в стуле, хорошо коррелирует с результатами стимулированных прямых функциональных тестов [38, 39, 49, 53]. Фекальный эластазный тест — это иммуноферментный анализ, при котором используются моноклональные антитела против двух различных эпитопов эластазы ПЖ человека. Эластазный тест имеет более высокую диагностическую информативность по сравнению с химотрипсином (92% против 82%). Исследование ФЭ-1 неинвазивное и сравнительно недорогое. Определение уровня ФЭ-1 обладает высокой специфичностью в отношении ВНПЖ при заболеваниях ПЖ и достаточным уровнем чувствительности у пациентов с тяжелой ВНПЖ (около 93%), однако низкой чувствительностью при легкой (около 63%) и умеренной ВНПЖ, а также низкой специфичностью при патологии пищеварительного тракта, не связанной с ПЖ. Диагностика ВНПЖ легкой, среднетяжелой и тяжелой степени основана

Таблица 5

Дозы ферментных препаратов для детей [56]

Возрастная группа	Начальная рекомендованная доза	Максимальная рекомендованная доза
Дети (4–17 лет)	500–4000 Ph.Eur.U. липазы на 1 г жира, входящего в рацион [61] ИЛИ 500 Ph.Eur.U. липазы на 1 кг массы тела на прием пищи [10]*	10 000 Ph.Eur.U. липазы на 1 кг массы тела на день [10]
Дети (6 месяцев–3 года)	500–4000 Ph.Eur.U. липазы на 1 г жира, входящего в рацион [61] ИЛИ 1000 Ph.Eur.U. липазы на 1 кг массы тела на прием пищи [10]*	10 000 Ph.Eur.U. липазы на 1 кг массы тела на день [10]
Младенцы (до 6 месяцев)	500–1000 Ph.Eur.U. липазы на 1 г жира, входящего в рацион [61] ИЛИ 2000–4000 Ph.Eur.U. липазы на 1 кг массы тела на 1 грудное кормление или прием питательной смеси [10]	10 000 Ph.Eur.U. липазы на 1 кг массы тела на день [10]

* для малых приемов пищи («перекусов») дозы ферментов нужно делить на 2

на значении ФЭ-1 соответственно менее 200 мкг/г кала, 100 мкг/г кала и 50 мкг/г кала [49, 53].

Поскольку определение ФЭ-1 в настоящее время во всем мире занимает лидирующие позиции в качестве непрямого метода диагностики ВНПЖ, применение таких методов, как определение сывороточного трипсина и фекального химотрипсина практически утратило свое значение.

¹³С-триглицеридный дыхательный тест (¹³С-ТДТ). В настоящее время рассматривается как альтернатива вычислению КАЖ (УД 1b, КР А). ¹³С-ТДТ позволяет не только косвенно определять активность панкреатической липазы в двенадцатиперстной кишке, но и оценивать эффективность ЗФТ даже после однократного приема ферментного препарата [20, 21, 71]. Этот тест в настоящее время проводится в нескольких украинских гастроэнтерологических центрах, в которых имеется необходимая аппаратура (инфракрасный анализатор ¹³С-стабильных изотопов).

Процедура теста предполагает, что за 48–72 часа до проведения теста пациент не принимает ферментных препаратов, в течение 8 часов перед тестом не курит, за 2–3 дня до исследования ограничиваются продукты, содержащие много секретина (брокколи, кукуруза и содержащие их продукты). Перед началом теста для ускорения эвакуации тестового блюда из желудка пациент принимает 10 мг метоклопрамида; затем делает первый выдох в специальный герметично закрывающийся мешочек, после чего принимает тестовое блюдо — 20 г масла на двух кусочках хлеба, куда добавляют 250 мг ¹³С-смеси триглицеридов (Euroisotop, Cedex, Франция); следующие дыхательные пробы получают каждые 15 минут в течение 6 часов. Во всех дыхательных пробах методом инфракрасной спектроскопии (инфракрасный анализатор стабильных изотопов IRIS by WAGNER, Германия) определяют концентрацию ¹³CO₂ и показатель ¹³CO₂/¹²CO₂. В качестве нормального показателя панкреатической функции принимают суммарную концентрацию ¹³CO₂ на 360 минуте более 23%. Суммарная концентрация ¹³CO₂ менее 23% свидетельствует о мальабсорбции триглицеридов с чувствительностью и специфичностью более 90% [20].

МРХПГ с секретинном. Как альтернатива прямому эндоскопическому секретинному тесту в настоящее время изучается информативность неинвазивного теста — МРХПГ с секретинном, при котором после стимуляции секретинном через 15, 30, 45 и 60 минут определяют объем выделенного в двенадцатиперстную кишку панкреатического сока. По предварительным данным он имеет чувствительность 69% и специфичность 90%. Снижение наполнения двенадцатиперстной кишки после введения секретина во время проведения МРХПГ может быть индикатором ВНПЖ, хотя и нормальное наполнение кишки не исключает присутствия ВНПЖ (УД 1b, КР А).

В некоторых клинических ситуациях подтверждение ВНПЖ с помощью функциональных тестов не является необходимым. В частности, сюда относятся те случаи, когда имеются характерные клинико-анамнестические данные и достоверные визуальные признаки ХП (по данным КТ, МРТ/МРХПГ или эндосонографии). Если нет возможности провести современную инструментальную и лабораторную диагностику, то при соответствующей клинической картине в качестве одного из индикаторов ВНПЖ можно рассматривать нарушения нутритивного статуса пациента (для этого оценивается масса тела и потеря веса за 1 и 6 предшествующих месяцев, симптомы специфического дефицита нутриентов, количество лимфоцитов, уровень белков плазмы и холестерина) [21, 71]. ВНПЖ не требует обязательного лабораторного подтверждения при раке ПЖ, нарушающем отток панкреатического секрета, после резекции ПЖ или панкреатэктомии, а также у больных, перенесших обширный панкреонекроз (более 30% ткани ПЖ по данным КТ) [24].

Кроме того, в качестве первичной альтернативной диагностики ВНПЖ на практике рекомендуется проведение пробной эмпирической ЗФТ. Для этого проводится тест с мониторингом частоты стула и веса больного. Если при дозе 40 000–50 000 Ph.Eur.U. липазы на основной прием пищи признаки мальабсорбции уменьшаются, то это говорит в пользу ХП и ВНПЖ, если нет — это вызывает сомнения в правильности диагноза [48, 49, 53, 56].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВНПЖ

Показания для лечения ВНПЖ [42, 48] (УД 2b, КР В):

- выраженная стеаторея (>15 г/день) [6];
- при невозможности количественной оценки стеатореи показанием к лечению ВНПЖ могут быть клинические данные: неоформленный обильный стул с жирным блеском [48];
- выраженная диарея;
- потеря массы тела;
- нарушение всасывания липидов по результатам ¹³С-ТДТ [13];
- другие клинические и лабораторные симптомы недостаточности питания [6, 13], например, гипотрофия мышц, остеопороз, гиповитаминозы, снижение содержания в крови преальбумина, ферритина, ретинол-связывающего белка, цинка, магния, кальция [36, 48];
- длительное (более 5 лет) течение ХП [36];
- состояния после хирургических вмешательств на ПЖ (преимущественно резекций и панкреатэктомии) с признаками нутритивной недостаточности (см. выше).

Основой лечения ВНПЖ являются нутритивная поддержка и ЗФТ.

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ И ДИЕТА ДЛЯ БОЛЬНЫХ С ХП И ВНПЖ

Поскольку дефицит энергии, макро- и микронутриентов являются самыми неблагоприятными проявлениями мальабсорбции первичное исследование состояния питания пациента и последующий мониторинг являются исключительно важными.

Рекомендуется определение следующих показателей [59]:

- индекс массы тела, мышечная сила;
- гемоглобин;
- альбумин;
- преальбумин;
- ретинол-связывающий протеин;
- витамин D;
- гликозилированный гемоглобин;
- магний, цинк, железо;
- трансферрин.

Основой лечебного питания для больных с мальабсорбцией вследствие ВНПЖ является диета адекватная по калорийности и сбалансированная по количеству необходимых пищевых веществ.

Для объяснения соотношения основных групп пищевых продуктов пациентам с ВНПЖ рекомендуется использование модели «здоровой тарелки» (рис.1).

Необходимо ориентировать пациентов на употребление такого сочетания продуктов во время каждого приема пищи и в течение всего дня. Под здоровыми белками следует понимать рыбу, нежирную птицу, нежирные молочные продукты, орехи и бобовые. Пациентам с ХП и ВНПЖ рекомендуют полный отказ от алкогольных напитков. Среди разрешенных напитков — вода, кофе, чай, фруктовые и овощные соки.

Пациент с синдромом мальабсорбции вследствие ВНПЖ должен употреблять достаточное количество здоровых пищевых продуктов. Их переваривание и всасывание обеспечивается оптимальной ЗФТ. Следует помнить о том, что собственная функция ПЖ продолжает снижаться. Поэтому дозы ферментных препаратов должны постепенно



Рис. 1. Принцип «здоровой тарелки».

увеличиваться. Эти дозы также должны соответствовать количеству потребляемой пищи.

Достаточная и сбалансированная диета вместе с ЗФТ обычно обеспечивает пациента всеми витаминами и минералами. Поэтому они обычно не требуют приема диетических добавок. Исключение составляют пациенты, продолжаящие принимать алкоголь. Им целесообразно назначать витаминно-минеральные диетические добавки.

Контроль статуса питания пациента, включая определение вышеприведенных параметров, целесообразно проводить один раз в год [22].

ЗФТ показана больным ХП с ВНПЖ (УД 1а, КР А), при муковисцидозе (УД 1а, КР А).

ЗФТ необходима и другим категориям больных, например, взрослым пациентам, перенесшим острый панкреатит [56]. Во время острого панкреатита ЗФТ противопоказана. Однако у некоторых пациентов развивается ВНПЖ в течение некоторого времени после острого панкреатита. Такие больные должны обследоваться в отношении ВНПЖ в течение 6–18 месяцев и при необходимости получать ЗФТ (УД 2b) [7, 54]. Так как период восстановления экзокринной функции ПЖ зависит от степени и объема поражения ткани органа, рационально проводить ЗФТ у пациентов, выздоравливающих после острого некротизирующего панкреатита с мониторингом состояния внешней секреторной функции ПЖ в течение периода реконвалесценции (УД 5) [56].

Показанием к ЗФТ является операбельный и неоперабельный рак ПЖ. Приблизительно у 90% пациентов с раком ПЖ имеет место потеря веса, которая усугубляется ВНПЖ [9, 32]. ЗФТ может использоваться для уменьшения выраженности потери массы тела и улучшения общего качества жизни (УД 2а) [19, 28, 56, 67].

ЗФТ показана при целиакии. ВНПЖ обычно наблюдается у пациентов с нелеченой целиакией, но эта ВНПЖ обратима у тех больных, которые хорошо отвечают на аглютеновую диету [34, 46]. При сохранении симптомов мальнутриции при соблюдении диеты следует проверить состояние экзокринной функции ПЖ (УД 2b) [5, 30, 37, 47, 70, 74]. Тем больным, у которых выявляется ВНПЖ, следует проводить ЗФТ (УД 2b) [30, 37, 47, 56].

ЗФТ также может быть рекомендована детям с целиакией в период непосредственно после диагностики независимо от состояния функции ПЖ (УД 1b) [56, 62].

Следующее показание к ЗФТ — сахарный диабет. ВНПЖ может развиваться как у больных сахарным диабетом 1-го типа, так и 2-го типа (УД 2b) [43, 45, 55, 56, 63, 65].

ЗФТ показана пациентам, перенесшим резекцию кишечника, особенно обширную резекцию тонкой кишки (УД 2а) [41, 44, 56].

В ЗФТ нуждаются 80 % больных, перенесших гастрэктомию или резекцию желудка (особенно по Бильрот II) (УД 2а) [8, 25, 56].

Нарушение всасывания жиров — частая проблема у пациентов с ВИЧ инфекцией. Причиной стеатореи может быть ВНПЖ приблизительно в 30 % случаев (УД 3b) [29, 33, 35, 60, 64]. ЗФТ может уменьшить стеаторею у ВИЧ-инфицированных пациентов с нарушением усвоения жиров (УД 4) [29, 56, 64].

ЗФТ показана не только при первичной ВНПЖ, когда поражена паренхима ПЖ, что приводит к снижению продукции пищеварительных ферментов. ЗФТ необходима больным с вторичной ВНПЖ. Это те случаи, когда заболевания самой ПЖ нет, но нарушена стимуляция панкреатической секреции или ферменты подвергаются ускоренной и повышенной инактивации [42, 48].

Например, при гепатогенной и билиогенной вторичной ВНПЖ нарушается переваривание жиров панкреатической липазой при их недостаточном эмульгировании в случае дефицита желчных кислот в дуоденальном просвете [15].

Гастрогенная вторичная панкреатическая недостаточность формируется при кислотозависимых заболеваниях. При этой патологии закисляется просвет двенадцатиперстной кишки, и pH оказывается ниже уровня, необходимого для реализации активности ферментов ПЖ. При снижении желудочной секреции, напротив, уменьшается секретинная стимуляция ПЖ и ее внешняя секреция. Атрофия и воспалительно-дистрофические изменения слизистой двенадцатиперстной кишки могут быть причиной недостаточной активации панкреатических протеаз энтерокиназой. При изменениях дуоденальной слизистой уменьшается продукция секретина и холецистокинин-панкреозимина, что также приводит к снижению внешней секреции ПЖ (дуоденогенная панкреатическая недостаточность) [15].

Энтерогенная недостаточность ПЖ формируется при синдроме избыточного бактериального роста. Попадание в толстую кишку остатков недостаточно переваренной пищи (в связи с дефицитом панкреатических ферментов) способствует развитию гниения и брожения, стимулирует пролиферацию в ней бактериальной флоры, за счет которой происходит расщепление нутриентов. Результатом является дисбиоз толстой кишки с возможным последующим ретроградным проникновением бактерий в тонкую кишку через баугиниеву заслонку. Продукты бактериального расщепления недостаточно гидролизованных нутриентов и эндотоксины бактерий усиливают перистальтику тонкой и толстой кишки, что приводит к ускорению пассажа химуса, уменьшению времени контакта панкреатических ферментов с нутриентами в сфере полостного и мембранного пищеварения. В результате переваривание еще более ухудшается. Это и есть основные механизмы энтерогенной панкреатической недостаточности [15].

При абдоминальном ишемическом синдроме к первичной панкреатической недостаточности присоединяется вторичная сосудистая. Так, при атеросклерозе брюшной аорты и ее непарных ветвей прогрессирует хроническая ишемия ПЖ, которая сопровождается замещением фиброзной тканью ацинусов и, соответственно, снижением внешней секреции органа [15].

ЗФТ улучшает всасывание жиров [72]; способна нормализовать нутритивный статус (показатели жирорастворимых витаминов, преальбумина, ферритина), в том числе у больных без стеатореи [20, 23]; предотвратить остеопороз [11, 12]; улучшить качество жизни при ХП (УД 4, КР D).

Цель ЗФТ — не только устранить симптомы мальдигестии и мальнутриции, но и достигнуть нормального нутритивного статуса. Основа терапии ВНПЖ — ЗФТ. Роль нутритивной поддержки велика, однако она меньше значения ЗФТ [24].

В современных условиях надежную доказательную базу в отношении эффективности и безопасности при ВНПЖ имеют только ферментные препараты в виде минимикросфер или микросфер с энтеросолюбильным покрытием [20, 28, 66]. ЗФТ улучшает пищеварение и

всасывание питательных веществ и ассоциируется со значительным улучшением качества жизни пациентов с ХП [68]. Доза принимаемых ферментов должна быть достаточной для замещения экзокринной функции ПЖ. Клинической эффективности можно достичь при минимальной дозе 40 000–50 000 Ph.Eur.U. (единиц Европейской Фармакопеи) липазы с каждым основным приемом пищи и при половине этой дозы (20 000–25 000 Ph.Eur.U.) с утренними или промежуточными приемами пищи [20, 21, 28, 66] Ферменты целесообразно принимать во время приема пищи (в начале) или непосредственно после него (УД 1b, КР А) [27]. Если пациент медленно принимает пищу, тогда можно разделить дозу ферментного препарата на две части: половину принять в начале приема пищи, а вторую в середине еды.

Дозы ферментных препаратов для детей представлены в таблице 5.

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и обеспечивается улучшенная фармакокинетика, при которой более вероятен контакт ферментов с химусом и большая площадь этого контакта, устраняется асинхронизм химуса и ферментных препаратов [18, 24]. Минимикросферы диаметром от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микротаблетками размером 1,8–2,0 мм [23, 50] (УД 1b, КР А).

Для оценки эффективности ЗФТ в большинстве случаев достаточно контроля и подтверждения нормализации нутритивных параметров и устранения симптомов ВНПЖ (УД 2b, КР В) [71].

Критериями для оценки эффективности ЗФТ могут являться не только клинические показатели: купирование диареи, устранение диспептических симптомов и нормализация трофологического статуса [48]. У пациентов с отсутствием положительных результатов лечения могут применяться лабораторные методы контроля —

количественное определение нейтрального жира в кале и дыхательная проба с меченым С13-триолеином [20, 40]. Можно использовать также показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, трансферрина, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) [1]. Назначение в среднем 40 000 – 50 000 Ph.Eur.U. 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 больных ХП [4, 20].

Пациентам, перенесшим резекцию ПЖ или панкреатэктомию, для полноценной ЗФТ необходимы более высокие дозы минимикросферических ферментных препаратов: от 72 000 Ph.Eur.U. на основной прием пищи и 36 000 Ph.Eur.U. на промежуточный прием пищи [58] до 75 000 Ph.Eur.U. на основной прием пищи и 50 000 Ph.Eur.U. на промежуточный прием пищи [69].

Больным, у которых, несмотря на достаточные дозы минимикросферических ферментных препаратов с энтеросолюбильным покрытием, сохраняются симптомы, целесообразно назначать кислотосупрессивную терапию для ликвидации закисления дуоденального содержимого [18] (УД 2a, КР С). Предпочтительными препаратами являются ингибиторы протонной помпы в стандартных дозах. Несколько предварительных исследований демонстрируют эффективность подобной тактики [2, 3]. При персистирующей стеаторее нужно также проводить деконтаминацию тонкой кишки и дифференциальную диагностику с другими причинами диареи, например, с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке [73], лямблиозом, целиакией [4]. Важнейшим условием достижения эффекта ЗФТ является комплаенс между врачом и больным, то есть выполнение пациентом рекомендаций врача [24].

У больных с обструктивным ХП выраженность ВНПЖ может уменьшиться после своевременно выполненного дренирующего хирургического вмешательства [15].

Рекомендуется проведение лечения ВНПЖ по алгоритму, представленному на рис. 2.

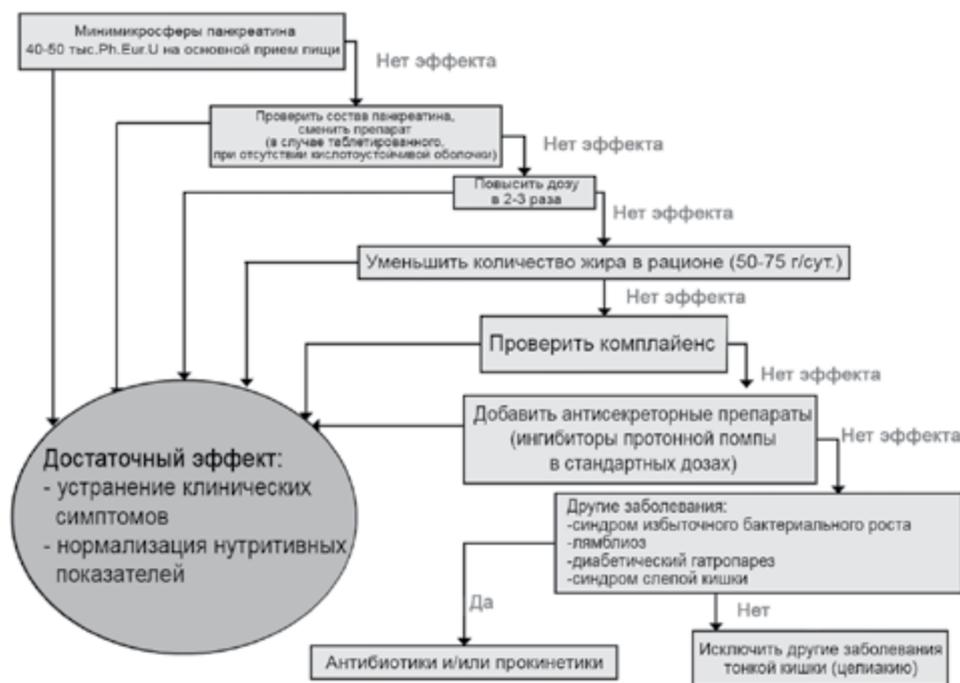


Рис. 2. Алгоритм лечения ВНПЖ (по J. - M. Lohr, 2010 [53] с дополнениями по J. E. Dominguez-Munoz, 2011 [24]).

Литература

1. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита / Ю. А. Кучерявый, И. В. Маев, А. Б. Москалева [и др.] // Мед. совет. — 2012. — № 2. — С. 100–104.
2. Клинические особенности хронического панкре-

атита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов / В. Т. Ивашкин, О. С. Шифрин, И. А. Соколова [и др.] // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2007. — Т. 17, № 1. — С. 20–24.

3. Кучерявый Ю. А. Опыт применения эзомерпазола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита / Ю. А. Кучерявый // *Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. — 2005. — № 6. — С. 35–41.
4. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, А. А. Шептулин [и др.] // *Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. — 2013. — Т. 23, № 1. — С. 66–87.
5. Abdulkarim A. S. Etiology of nonresponsive celiac disease: results of a systematic approach / A. S. Abdulkarim, L. J. Burgart, J. See, J. A. Murray // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97, No 8. — P. 2016–2021.
6. Alcohol intake, cigarette smoking, and body mass index in patients with alcohol-associated pancreatitis / G. Talamini, B. Vaona, P. Bassi [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 31, No 4. — P. 314–317.
7. Ammann R. W. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis / R. W. Ammann, B. Muellhaupt // *Gut*. — 1994. — Vol. 35, No 4. — P. 552–556.
8. Armbrecht U. The benefit of pancreatic enzyme substitution after total gastrectomy // U. Armbrecht, L. Lundell, R. W. Stockbrugger // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1988. — Vol. 2, No 10. — P. 493–500.
9. Assessment of weight loss, food intake, fat metabolism, malabsorption, and treatment of pancreatic insufficiency in pancreatic cancer / M. M. Perez, A. D. Newcomer, A. D. Moertel [et al.] // *Cancer*. — 1983. — Vol. 52. — P. 346–352.
10. Baker S. S. Delayed release pancrelipase for the treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with cystic fibrosis / S. S. Baker // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2008. — Vol. 4. — P. 1079–1084.
11. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea / P. E. Moran, E. G. Sosa, S. M. Martinez [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92, No 5. — P. 867–871.
12. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency / A. B. Haaber, A. M. Rosenfalck, B. Hansen [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27, No 1. — P. 21–27.
13. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report / R. K. Tandon, N. Sato, P. K. Garg [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2002. — Vol. 17, No 4. — P. 508–518.
14. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges / S. A. Ahmed, H. L. Rilo, C. Wray [et al.] // *Curr. Probl. Surg.* — 2006. — Vol. 43, No 3. — P. 127–238.
15. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons / ed. J. E. Dominguez-Munoz. — Oxford: Blackwell Publ. Co., 2005. — 535 p.
16. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis / T. Stevens, J. A. Dumot, M. A. Parsi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55, No 9. — P. 2681–2687.
17. Danish patients with chronic pancreatitis have a 4-fold higher mortality rate than the Danish population / C. Norjgaard, F. Bendtsen, U. Becker [et al.] // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138, Suppl. 1. — P. 393.
18. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis / D. M. Krishnamurthy, A. Rabiee, S. B. Jagannath [et al.] // *Ther. Clin. Risk Manag.* — 2009. — Vol. 5, No 3. — P. 507–520.
19. DiMagno E. P. The relationships between pancreatic ductal obstruction and pancreatic secretion in man / E. P. DiMagno, J. R. Malagelada, V. L. Go. — *Mayo Clin. Proc.* — 1979. — Vol. 54. — P. 157–162.
20. Dominguez-Munoz J. E. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Vilarino-Insua, M. Iglesias-Rey // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, No 4. — P. 484–488.
21. Dominguez-Munoz J. E. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia // *JOP*. — 2010. — Vol. 11, No 2. — P. 158–162.
22. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? / J. E. Dominguez-Munoz // *Adv. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 56. — P. 1–5.
23. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency / J. E. Dominguez-Munoz // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2007. — Vol. 9, No 2. — P. 116–122.
24. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency: diagnosis and treatment / J. E. Dominguez-Munoz // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, Suppl. 2. — P. 12–16.
25. The effect of pancreatic enzyme supplementation in patients with steatorrhea after total gastrectomy / R. Bragelmann, U. Armbrecht, D. Rosemeyer [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 231–237.
26. Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: pancreaticojejunostomy and duodenum preserving resection of the head of the pancreas / S. Maartense, M. Ledebuer, W. A. Bemelman [et al.] // *Surgery*. — 2004. — Vol. 135, No 2. — P. 125–130.
27. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21, No 8. — P. 993–1000.
28. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis / M. Safdi, P. K. Bekal, S. Martin [et al.] // *Pancreas*. — 2006. — Vol. 33, No 2. — P. 156–162.
29. Efficacy of oral pancreatic enzyme therapy for the treatment of fat malabsorption in HIV-infected patients / A. Carroccio, A. Guarino, G. Zuin [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 15, No 10. — P. 1619–1625.
30. Endocrine and exocrine pancreatic function in treated coeliac disease / B. J. Collins, P. M. Bell, S. Boyd [et al.] // *Pancreas*. — 1986. — Vol. 1. — P. 143–147.
31. An endoscopic pancreatic function test with cholecystokinin-octapeptide for the diagnosis of chronic pancreatitis / D. L. Conwell, G. Zuccaro, J. J. Vargo [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2003. — Vol. 1. — P. 189–194.
32. Exocrine pancreatic function and chronic unexplained dyspepsia. A case-control study / R. C. Smith, N. J. Talley, O. F. Dent [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1991. — Vol. 8. — P. 253–262.
33. Exocrine pancreatic function and fat malabsorption in human immunodeficiency virus-infected patients / A. Carroccio, L. Di Prima, C. Di Grigoli [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 34. — P. 729–734.
34. Exocrine pancreatic function in children with coeliac disease before and after a gluten free diet / A. Carroccio, G. Iacono, G. Montalto [et al.] // *Gut*. — 1991. — Vol. 32. — P. 796–799.
35. Fat absorption and exocrine pancreatic function in human immunodeficiency virus infection / M. S. Kapembwa, S. C. Fleming, G. E. Griffin [et al.] // *Q. J. Med.* — 1990. — Vol. 74, No 273. — P. 49–56.
36. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis / V. Dumasy, M. Delhay, F. Cotton [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, No 7. — P. 1350–1354.
37. Fine K. D. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet / K. D. Fine, R. L. Meyer, E. L. Lee // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 1830–1838.

38. Forsmark C. Management of Chronic Pancreatitis/ C. Forsmark // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 144. — P. 1282–1291.
39. Forsmark C. Pancreatic function testing — valuable but underused / C. Forsmark, P. C. Adams // *Can. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 23. — P. 529–530.
40. Forsmark P. E. Chronic pancreatitis and malabsorption/ P. E. Forsmark // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99, No 7. — P. 1355–1357.
41. Gelinis M. D. Exocrine pancreatic function following proximal small bowel resections in rats / M. D. Gelinis, C. L. Morin, J. Morisset // *J. Physiol.* — 1982. — Vol. 322. — P. 71–82.
42. Guidelines for diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. Recommendations of Working Group of the Polish National Consultant in gastroenterology and Polish Pancreatic Club / K. Zuk, E. Czkwianianc, M. Degowska [et al.] // *Przegl. Gastroenterologiczny*. — 2011. — Vol. 6, No 6. — P. 339–352.
43. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt, A. Hauenschild, J. Nalop [et al.] // *Pancreatol.* — 2003. — Vol. 3. — P. 395–402.
44. Hyperplasia of the exocrine pancreas after small bowel resection in the rat / P. Haegel, C. Stock, J. Marescaux [et al.] // *Gut*. — 1981. — Vol. 22. — P. 207–212.
45. Icks A. Low fecal elastase-1 in type 1 diabetes mellitus / A. Icks, B. Haastert, G. Giani, W. Rathmann // *Z. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 823–830.
46. Intraduodenal lipase activity in celiac disease assessed by means of 13C mixed-triglyceride breath test / F. Perri, M. Pastore, V. Festa [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 1998. — Vol. 27. — P. 407–410.
47. Is exocrine pancreatic insufficiency in adult coeliac disease a cause of persisting symptoms? / J. S. Leeds, A. D. Hopper, D. P. Hurlstone [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2007. — Vol. 25, No 3. — P. 265–271.
48. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis/ L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. 381–406.
49. Kadiyala V. Pancreatic exocrine insufficiency / V. Kadiyala, S. Suleiman, D. Conwell // *Gastroentero&Endoscopy News*. — 2012. — No 6. — P. 1–11.
50. Kuhnelt P. Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity / P. Kuhnelt, S. Mundlos, G. Adler // *Z. Gastroenterol.* — 1991. — Vol. 29, No 9. — P. 417–421.
51. Lankisch P. G. Natural course of chronic pancreatitis / P. G. Lankisch // *Pancreatol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 3–14.
52. Lipoproteins and chronic pancreatitis / G. Montalto, M. Zorreis, A. Carroccio [et al.] // *Pancreas*. — 1994. — Vol. 9. — P. 137–138.
53. Lohr J.- M. Exocrine pancreatic insufficiency / J.- M. Lohr. — Bremen : UNI-MED, 2010. — 91 p.
54. Long-term follow-up of patients with necrotizing pancreatitis treated by percutaneous necrosectomy / E. Endlicher, M. Volk, S. Feuerbach [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2003. — Vol. 50. — P. 2225–2228.
55. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus / W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1056–1061.
56. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Austr.* — 2010. — Vol. 193, No 8. — P. 461–467.
57. Matsumoto J. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase / J. Matsumoto, L. W. Traverso // *J. Gastrointest. Surg.* — 2006. — Vol. 10, No 9. — P. 1225–1229.
58. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery / N. B. Gubergriits, E. Malecka-Panas, G. A. Lehman [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 1152–1161.
59. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis / B. P. Verhaegh, P. L. Reijven, M. H. Prins [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 67, No 12. — P. 1271–1276.
60. Pancreatic dysfunction and its association with fat malabsorption in HIV infected children / A. Carroccio, M. Fontana, M. I. Spagnuolo [et al.] // *Gut*. — 1998. — Vol. 43. — P. 558–563.
61. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: Australian guidelines. Pediatric Gastroenterological Society and the Dietitians Association of Australia / H. Anthony, C. E. Collins, G. Davidson [et al.] // *J. Paediatr. Child Health*. — 1999. — Vol. 35. — P. 125–129.
62. Pancreatic enzyme therapy in childhood celiac disease. A double-blind prospective randomized study / A. Carroccio, G. Iacono, G. Montalto [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 199. — Vol. 40. — P. 2555–2560.
63. Pancreatic exocrine function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus / P. D. Hardt, A. Krauss, L. Bretz [et al.] // *Acta Diabetol.* — 2000. — Vol. 37. — P. 105–110.
64. Pancreatic exocrine insufficiency in HIV-positive patients / D. A. Price, M. L. Schmid, E. L. Ong [et al.] // *HIV Med.* — 2005. — Vol. 6. — P. 33–36.
65. Pancreatin therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency according to low fecal elastase 1 concentrations. Results of a prospective multi-centre trial / N. Ewald, R. G. Bretzel, I. G. Fantus [et al.] // *Diabetes. Metab. Res. Rev.* — 2007. — Vol. 23, No 5. — P. 386–391.
66. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial / D. C. Whitcomb, G. A. Lehman, G. Vasileva [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105, No 10. — P. 2276–2286.
67. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region / M. J. Bruno, E. B. Haverkort, G. P. Tijssen [et al.] // *Gut*. — 1998. — Vol. 42. — P. 92–96.
68. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis / L. Czako, T. Takacs, P. Hegyi [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17, No 10. — P. 597–603.
69. Randomised clinical trial : a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension / C. M. Seiler, J. Izbicki, L. Varga-Szabo [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 37, No 7. — P. 691–702.
70. Role of pancreatic impairment in growth recovery during gluten-free diet in childhood celiac disease / A. Carroccio, G. Iacono, P. Lerro [et al.] // *Gastroenterology*. — 1997. — Vol. 112. — P. 1839–1844.
71. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis : part 2 (treatment) / E. de-Madaria, A. Abad-Gonzalez, J. R. Aparici [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 18–28.
72. Systematic review : pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis/ A. K. Waljee, M. J. Dimagno, B. U. Wu [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, No 3. — P. 235–246.
73. Trespi E. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis / E. Trespi, A. Ferrieri // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1999. — Vol. 15, No 1. — P. 47–52.
74. Usefulness of faecal elastase-1 assay in monitoring pancreatic function in childhood coeliac disease / A. Carroccio, G. Iacono, S. Ippolito [et al.] // *Ital. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1998. — Vol. 30. — P. 500–504.
75. Wu B. The endoscopic pancreatic function test / B. Wu, D. L. Conwell // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 2381–2383.

РЕКОМЕНДАЦИИ УКРАИНСКОГО КЛУБА ПАНКРЕАТОЛОГОВ ПО КУПИРОВАНИЮ АБДОМИНАЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПАНКРЕАТИТЕ

Н. Б. Губергриц

*Приди, последней мукою карая,
о боль, в мою еще живую плоть:
мой дух горел, теперь я сам сгораю
в тебе; нет, дереву не побороть
огонь, чьи языки меня обвили;
тебя питаю и горю в тебе.
И мучится теперь мое бессилье
в твоей безжалостной алчбе.
Как истинно, невозвратно как
уже взошел я на костер страданий,
без будущего и без упований, —
запас сердечных сил, увя, иссяк.
И я ли это в пекле мук моих?
Воспомяненья мечутся в огне.
О жизнь, о жизнь, ты вся — вовне.
Я в пламени. Чужой среди чужих.*

Райнер Мария Рильке,
австрийский поэт

Ключевые слова

хронический панкреатит, абдоминальная боль, патогенез, ноцицепция, алгоритм лечения

В 2004 г. в Украине вышла в свет монография «Панкреатическая боль: как помочь больному» [4]. В следующем году книга вышла и в России [3]. В этой монографии детально проанализированы патогенез, особенности клинических проявлений, лечение абдоминальной боли при различных заболеваниях поджелудочной железы (ПЖ), особенно при хроническом панкреатите (ХП). В монографии был использован эпиграф — стихи выдающегося поэта Р. М. Рильке, который написал их, страдая именно от панкреатической боли. Прошло 10 лет. Конечно, накопились новые знания и представления о панкреатической боли, проведены доказательные исследования, оценивающие безопасность и эффективность различных методов лечения. Безусловно, пришло время представить врачам новую информацию, основанную на доказательной медицине.

Абдоминальная боль — основное клиническое проявление ХП. Она имеет место у более чем 90% больных; в подавляющем большинстве случаев является основной причиной госпитализации [106, 110]. Обычно панкреатическая боль интенсивная, постоянная, тупая. Как правило, она локализуется в эпигастрии, левом подреберье и иррадирует в поясницу. Характерно усиление боли после еды, особенно после приема жирной пищи. Описаны различные клинические варианты боли: от минимальной боли и даже от ее отсутствия до рецидивирующих эпизодов с безболевыми интервалами или до постоянной боли с периодами усиления (рис. 1) [26, 107].

Постоянная боль с периодическим усилением имеет место в меньшей части случаев — у 10–20% больных. Эффект лечения у таких пациентов оценить легче: используют визуальные аналоговые шкалы, частоту приема анальгетиков и т.д. В случае рецидивирующей боли с эпизодами по типу острого панкреатита (с панкреатическими атаками) эффект ле-

чения оценить сложнее, так как безболевыми периодами могут иметь различную длительность (от дней до месяцев и даже лет) [26, 144].

Таким образом, интенсивность боли, ее характер, время возникновения и, конечно, ответ на лечение варьируют. Боль может изменяться с течением времени у конкретного больного, а у некоторых пациентов исчезать. Боль может развиваться на ранних стадиях ХП — до появления видимых структурных изменений ПЖ. В этих ситуациях сложно понять, связана ли боль с ХП или с другой патологией. Именно купирование панкреатической боли требует наибольших финансовых затрат, и именно абдоминальная боль при ХП является основной причиной снижения качества жизни пациентов. Постоянная боль, даже если она менее интенсивная чем рецидивирующая, ассоциируется с более низкими качеством жизни, работоспособностью и более высокими затратами на лечение [70, 153].

Только у 15% больных ХП боли отсутствуют, что иногда наблюдается на фоне прогрессирующего снижения экзокринной функции ПЖ [12].

Действительно, в исследовании, проведенном в Цюрихе, было показано, что боль уменьшается с течением времени параллельно с развитием внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ). Эти данные явились основанием для гипотезы «выгорания» ПЖ и конкретно, боли при ХП [26, 47]. Однако результаты двух крупных проспективных исследований не были найдены связи между длительностью ХП и выраженностью или частотой болевого синдрома. В настоящее время гипотезы «выгорания» ПЖ придерживается большая часть клиницистов. У некоторых пациентов боль может спонтанно исчезнуть при отсутствии прогрессирующей ВНПЖ, и в

подавляющей части случаев ее течение непредсказуемо [40, 117, 153].

Выделяют следующие варианты патогенеза панкреатической боли у больных ХП (рис. 2) [3, 4]:

I. Болезнь «малых протоков»:

- воспалительно-деструктивные изменения паренхимы, интерстиция, капсулы ПЖ;
- повышение давления в ткани ПЖ (растяжение капсулы);
- ишемия ПЖ (как составляющая ХП или как следствие общей абдоминальной ишемии);
- псевдокисты и кисты ПЖ.

II. Болезнь «больших протоков»:

- внутрипротоковая гипертензия
- деструкция протокового эпителия.

III. Боль, связанная с ВНПЖ.

IV. Парапанкреатические боли:

- парапанкреатит;
- пара- и перипанкреатический фиброз с вовлечением нервных стволов, развитием холедохо- и/или дуоденостеноза, кист сальниковой сумки.

V. Боли, связанные с осложнениями ХП со стороны других органов:

- панкреатогенные гастродуоденальные язвы;
- тромбоз селезеночной, портальной вен;
- абдоминальный ишемический синдром (ишемия других органов брюшной полости как следствие ХП);
- раздражение (воспаление) брюшины;
- плеврит;
- компрессия и/или смещение желудка, двенадцатиперстной кишки (ДПК), портальной вены;
- соляропатия (солярит).

VI. Псевдопанкреатические боли.

В отличие от прежних взглядов на патогенез панкреатической боли, когда боль, связанную с ВНПЖ, относили к боли при болезни «малых протоков», в настоящее время такой болевой синдром считают самостоятельным патогенетическим вариантом боли при ХП.

Панкреатическая боль при ВНПЖ имеет следующий патогенез (рис. 3). При экзокринной недостаточности ПЖ развивается дефицит панкреатических ферментов в просвете ДПК, вследствие чего по механизму обратной связи стимулируется продукция панкреозимина дуоденальной слизистой. Поступающий в кровь панкреозимин стимулирует, в свою очередь, панкреатическую секрецию. В условиях ХП это способствует усугублению аутолиза, воспалительно-деструктивных изменений ткани ПЖ. Кроме того, в случае обструкции протоков, стимуляция секреции без налаживания оттока приводит к внутрипротоковой гипертензии. Т.о., боль усугубляется в связи с интенсификацией механизмов, характерных как для «болезни малых протоков», так и для болезни «больших протоков». В свою очередь, усугубление ХП как такового имеет следствием нарастание функциональной недостаточности ПЖ, и патогенетическое кольцо замыкается (рис. 3). Прервать эту цепь возможно, назначив классический двухболоочный минимикросферический препарат Креон, являющийся «золотым стандартом» ферментного препарата для заместительной терапии.

Следует также учитывать, что при ВНПЖ достаточно легко присоединяется вторичный энтерит, синдром избыточного бактериального роста. В результате к панкреатическим болям присоединяются спастические и дистензионные боли в мезогастррии, типичные для энтерита. Но этим не ограничиваются моторные нарушения пищеварительного тракта, развивающиеся при ВНПЖ. Для нее характерны также замедление эвакуации химуса из желудка, дуоденостаз и дуоденальная гипертензия, спазм гладких мышц толстой кишки. Абдоминальная боль ассоциируется также с увеличением объема химуса, достигающего конечных отделов тонкой кишки [10].

Одним из последних достижений в области изучения панкреатической боли явилось доказательство того, что ВНПЖ снижает эффективность целого ряда фармакологических средств, в т. ч. анальгетиков [113]. А. Е. Olesen et al. (2013) продемонстрировали, что при ВНПЖ нарушается абсорбция анальгетиков из-за изменений моторики пищеварительного тракта, синдрома избыточного бактериального роста, изменений pH в просвете тонкой кишки и снижения панкреатической секреции [113]. Например, задержка эвакуации из желудка при ВНПЖ может привести к отсрочке начала действия препарата, замедлению его высвобождения из лекарственной формы [80, 121]. Избыточный бактериальный рост в тонкой кишке нарушает всасывание лекарственных препаратов из-за закисления тонкокишечного просвета, мальабсорбции желчных кислот и нарушения проницаемости стенки кишки [93, 112]. Кроме того, избыточный бактериальный рост с течением времени приводит к структурным изменениям, атрофии слизистой тонкой кишки [50].

Снижение продукции бикарбонатов ПЖ также способствует закислению тонкокишечного содержимого, инактивации панкреатических ферментов и является существенным основанием для недостаточного эффекта медикаментозной терапии [52, 90]. Уменьшение экскреции липазы ПЖ приводит к нарушению усвоения некоторых препаратов, связанного с абсорбцией жиров [113].

Следует учитывать также, что клинические проявления ВНПЖ (тошнота, снижение аппетита и др.) могут способствовать нарушению комплаенса.

Все вышеперечисленные механизмы существенно влияют, например, на абсорбцию прегабалина [113].

Исследованиями, проведенными в последние годы, доказано большое значение нарушенных ноцицептивных и антиноцицептивных механизмов в патогенезе боли при ХП. Ранее считали, что боль связана преимущественно с повышением внутрипротокового давления и ишемией паренхимы из-за распространения этой гипертензии на окружающую протоки ткань. В связи с этим, для купирования боли действием первого порядка была эндоскопическая или хирургическая декомпрессия. В настоящее время декомпрессия не утратила своего значения, но только при болезни «больших протоков». Такой подход является абсолютно логичным, однако результат не всегда предсказуем. Пациенты с ранней стадией ХП могут страдать от интенсивной боли, не имея признаков обструкции протоков, а больные с явной протоковой гипертензией иногда вообще не указывают на абдоминальную боль.

В более поздних исследованиях показана роль нарушения ноцицепции. Еще в 2002 г. H. Friess et al. показали практически двукратное увеличение числа нервов в паренхиме и значительное увеличение площади нервной ткани ПЖ у больных алкогольным ХП по сравнению со здоровыми [101]. Это может быть объяснением упорной нейропатической боли при ХП [66]. Множество медиаторов в ткани ПЖ в результате хронического воспаления являясь причиной формирования висцеральной гиперчувствительности [94, 96]. Кроме того, раздражению интрапанкреатических нервов способствуют трипсин, метаболиты этанола, брадикинин, серотонин, кальций и т. д. (рис. 4). Периферические ноцицептивные нейроны контактируют с нейронами второго порядка, находящимися в спинном мозге. В связи с этим, может развиваться спинальная сенситизация, результатом которой являются гипералгезия (избыточный болевой ответ на ноцицептивные стимулы) и аллодиния (болевой ответ на нормальные физиологические стимулы). Нейроны второго порядка контактируют с нейронами третьего порядка в головном мозге. Они, в свою очередь, передают сигналы в лимбическую систему и соматосенсорный отдел коры. Это приводит к центральной сенситизации боли и эмоциональному ответу (страданию) [70].

Рядом работ выявлены значительные изменения функции мозга, его макро- и микроструктуры у пациентов с болевой ХП, что отражается в изменениях электроэнцефалограммы, мозговых вызванных потенциалов, организации коры и ее толщины [25, 37, 77, 81, 106, 115]. Эти изменения сходны с изменениями у больных с другими причинами хронической висцеральной или соматической боли. Выявленные изменения ноцицепции указывают на то, что панкреатическая боль может быть в большей мере проблемой нарушения ноцицепции и сенситизации, чем проблемой, связанной с протоковой гипертензией. Это объясняет, почему некоторые больные с болезнью «больших протоков» не отвечают снижением интенсивности боли на декомпрессию [110]. Сенситизация на различных уровнях формируется и при наличии, и при отсутствии протоковой гипертензии (рис. 5).

Механизмы сенситизации являются основанием для назначения препаратов центрального действия, например, габапентиноидов [120]. Их эффективность является результатом модулирования ноцицепции. Центральные нарушения объясняют также тот факт, что эффект плацебо при панкреатической боли очень низок — не более 20% [70].

Таким образом, патогенез боли при ХП разнообразен [64, 84, 106, 141]. У конкретного больного часто сочетаются различные механизмы развития абдоминальной боли. Следовательно, подход к лечению должен быть мультидисциплинарным (рис. 6), а выбор правильного алгоритма терапии принципиально зависит от индивидуальных особенностей патогенеза панкреатической боли. Не следует забывать, что одним из важнейших факторов, влияющих на достижение удовлетворительного результата лечения, является достижение взаимопонимания и сотрудничество между больным и врачом [64, 71, 115].

После объяснения современных представлений о патогенезе панкреатической боли приступим к описанию практического алгоритма купирования боли при ХП. Первым этапом этого алгоритма является диагностика ХП (рис. 7). К сожалению, качество этого принципиального этапа значительно страдает в странах СНГ. Причем, преобладает склонность к гипердиагностике ХП. Так, по мнению проф. Е. И. Ткаченко (2002), гипердиагностика заболевания имеет место в 45% случаев [18]. Это означает, что почти у половины больных с диагнозом ХП абдоминальная боль обусловлена другой причиной. Правильной диагностикой врач сразу же избегает ошибки лечения псевдопанкреатической боли (рис. 2), при котором, естественно, эффективности достичь невозможно. Очень важно не только установить диагноз ХП, но и выявить его этиологию, осложнения, сопутствующие заболевания. Принципиальным является также выявление способствующих (разрешающих) факторов, например, злоупотребления алкоголем, курения и др. Наиболее частыми причинами диагностических ошибок являются отсутствие специфичных для ХП клинических симптомов, разнообразие причин, клинических вариантов, осложнений заболевания; неправильная интерпретация некоторых клинических проявлений (особенно опоясывающие боли), влияние сопутствующих заболеваний на клинику; преувеличение диагностической роли неспецифических сонографических симптомов, неоправданно редкое применение более точных инструментальных методов (МРХПГ, эндоУЗИ, КТ и др.), отсутствие существенных изменений структуры ПЖ на ранних стадиях заболевания; неправильная трактовка показателей панкреатических ферментов в биологических жидкостях, редкое применение и неправильная трактовка результатов фекального эластазного теста; сложность прижизненной морфологической верификации диагноза и многие другие. На наш взгляд, ошибки диагностики ХП требуют прицельного внимания и объяснения, которые выходят за рамки настоящей статьи.

Второй этап алгоритма купирования абдоминаль-

ной боли при ХП складывается из трех направлений (рис. 7): собственно лечение ХП и купирование боли; лечение ВНПЖ, которая часто является одним из доминирующих синдромов в формировании панкреатической боли (рис. 2); лечение сопутствующих заболеваний, которые сами могут быть причиной болевого синдрома или поддерживают прогрессирование ХП. Начнем с устранения этиологических и разрешающих факторов ХП (табл. 1).

Факторы риска ХП выделяют в соответствии с классификацией M-ANNHEIM [134]. Согласно этой классификации, множественные (M – multiple) факторы риска делятся на 6 больших категорий: злоупотребление алкоголем (A – alcohol), курение (N – nicotine), факторы питания (N – nutrition), наследственные факторы (H – hereditary factors), эфферентный панкреатический проток — pancreas divisum (E – efferent pancreatic duct), иммунологические факторы (I – immunology), различные редкие и метаболические факторы (M – metabolic factors). Понятно, что, исключая факторы риска, врач снижает риск прогрессирования заболевания и абдоминальной боли.

Доказано, что у больных с алкогольным ХП отказ от алкоголя способствует торможению прогрессирования заболевания и снижению интенсивности боли [24, 138]. Отказ от курения также важен, так как оно участвует в прогрессировании ХП [41, 136]. Отказ от курения должен быть рекомендован, хотя ассоциации с облегчением абдоминальной боли требует дальнейшего подтверждения [115, 152].

Данные о связи панкреатической боли с факторами питания разноречивы [102]. В исследовании по типу «случай-контроль» показано, что избыток жира и белка в питании ассоциируется с развитием ХП [98]. Однако у большинства больных было достаточно сложно получить точные сведения о дневном рационе в предыдущий исследованию период, поэтому выводы, сделанные в исследовании, требуют подтверждения перед тем, как давать практические рекомендации в этом отношении [115].

Проведено еще одно исследование — перекрестное исследование типа случай-контроль [132]. Обследованы 168 больных с ХП. Диагноз устанавливали по результатам эндоскопической сонографии. ВНПЖ выявляли с помощью триглицеридного дыхательного теста. Оказалось, что богатый жиром рацион питания ассоциировался с повышенной вероятностью постоянной абдоминальной боли и более молодым возрастом развития ХП. Однако избыток жира в питании не ассоциировался с осложнениями и этиологией ХП, курением, злоупотреблением алкоголем, индексом массы тела.

По мнению некоторых авторов, боль при ХП усиливается при злоупотреблении крепким кофе [152].

У больных с билиарным ХП для предотвращения прогрессирования заболевания целесообразно рекомендовать холецистэктомию [30, 133]. Больные с рецидивирующими панкреатическими атаками на фоне pancreas divisum нуждаются в эндоскопическом или хирургическом лечении [42]. Не существует специфического лечения наследственного ХП. При аутоиммунном панкреатите, безусловно, необходимо назначение кортикостероидов [137].

При гиперлипидемическом панкреатите принципиальным является снижение гипертриглицеридемии. Это способствует уменьшению риска рецидивирующих панкреатических атак и прогрессирования ХП [65]. Больные с гиперкальциемией нуждаются в лечении гиперпаратиреоза [115].

Кроме модификации факторов риска очень важно выявить и постараться устранить экстрапанкреатические причины боли, например, пептические язвы (табл. 1). Больным следует проводить эрадикационную и антисекреторную терапию [123]. Еще один частый источник боли — псевдокисты ПЖ, которые требуют соответствующего лечения [150]. Следует иметь в виду также такую причину абдоминальной боли, как обструкцию ДПК или общего желчного

протока [157]. Все же, механизмы такой «обструктивной боли» остаются не совсем понятными [33].

В последнее десятилетие большее значение стали уделять роли хронического оксидативного стресса в патогенезе ХП и панкреатической боли. Оксидативный стресс в ПЖ является результатом избыточной продукции свободных кислородных радикалов при метаболизме ксенобиотиков, в т. ч. алкоголя, никотина, пищевых токсинов. Показано, что при этом индуцируются ферменты системы цитохрома P450, участвующие в первой фазе метаболизма ксенобиотиков. Затем нарушается способность конъюгации метаболитов во второй фазе из-за снижения резервов глутатиона. В результате формируется перегрузка печени и ПЖ и токсическими метаболитами, и свободными радикалами кислорода. В этих условиях может повышаться токсичность продолжающих поступать в организм ксенобиотиков. Дисбаланс между оксидативным стрессом и антиоксидантной защитой нарушает физиологические процессы в ацинарных клетках ПЖ [28, 49]. Роль оксидативного стресса в патогенезе ХП и панкреатической боли подтверждена в клинических и экспериментальных исследованиях. В частности, продемонстрировано, что антиоксиданты уменьшают интенсивность боли. В исследованиях на животных показано, что антиоксиданты тормозят прогрессирование фиброза ПЖ. В крупном рандомизированном исследовании получены данные о достоверном уменьшении боли, выраженности оксидативного стресса при лечении антиоксидантами больных с алкогольным и идиопатическим ХП [32]. В другом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании получено уменьшение уровня трансформирующего фактора роста $\beta 1$ и тромбозитарного фактора роста AA и маркеров оксидативного стресса в крови больных ХП при лечении антиоксидантами [54].

В 2013 г. опубликованы данные мета-анализа 9 рандомизированных контролируемых исследований, в который вошли результаты лечения 390 больных ХП [28]. Показано, что комбинированные антиоксиданты (600 мкг селена, 0,54 г аскорбиновой кислоты, 9000 ЕД β -каротина, 270 ЕД α -токоферола, 2 г метионина) уже через 3 месяца приводят к уменьшению боли. Через 6 месяцев количество дней в месяц с болью и количество потребляемых анальгетиков стало достоверно меньше при лечении антиоксидантами, чем плацебо, а через 6 месяцев при лечении антиоксидантами 32% больных совсем не жаловались на абдоминальную боль (в группе плацебо — 13% больных без боли; $p < 0,001$). У больных, получавших антиоксиданты, значительно снизились показатели перекисного окисления липидов и улучшились показатели антиоксидантной защиты. При лечении однокомпонентными препаратами достоверной динамики боли не достигнуто [28].

Результаты исследований по эффективности антиоксидантной терапии при ХП представлены в таблице 2.

Безусловно, в лечение панкреатической боли уже на втором этапе алгоритма должны быть включены нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или анальгетики [131, 145]. Необходимо следовать рекомендациям ВОЗ по купированию боли при ХП (рис. 8) [108]. При первом назначении рекомендуют парацетамол при боли типа А (острой боли) или боли типа В (длительной постоянной боли), так как он является относительно безопасным препаратом, в т. ч. у больных, злоупотребляющих алкоголем [46, 55, 122]. Кроме того, при острой боли возможно назначение НПВП, в т. ч. метамизола [131]. Последний целесообразно назначать только при острой боли, т. е. недлительно, так как он, хотя и редко, может вызвать агранулоцитоз [23, 31, 89]. Эти препараты рекомендуют принимать за 30 минут до еды, чтобы избежать постпрандиального усиления боли [73].

При назначении НПВП и/или анальгетиков целесообразно придерживаться рекомендаций Общества гастроэнтерологов Германии (табл. 3) [74].

Как видно из алгоритма (рис. 7), в него не включены ферментные препараты для купирования панкреатической боли, так как точка зрения на целесообразность применения этих препаратов в последние годы кардинально изменилась.

В конце 70-х годов прошлого века описан механизм торможения панкреатической секреции по механизму обратной связи, а затем подтверждено, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов [76, 105, 127]. В 80-х годах обосновано применение таблетированных безоболочечных ферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения боли при ХП [14, 82].

Совершенно справедливо и четко отмечено в Рекомендациях Российской гастроэнтерологической ассоциации, что подобные таблетированные ферментные препараты без кислотоустойчивой оболочки не зарегистрированы в России (а также и в других странах СНГ), поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы по зарегистрированным в СНГ таблеткам с энтеросолюбильной оболочкой не существует [16]. Факт отсутствия регистрации безоболочечных ферментных препаратов для купирования панкреатической боли отмечен и в рекомендациях по лечению ХП других стран, в т. ч. европейских стран [131]. Тем не менее, в странах СНГ продолжают публиковаться работы, в которых авторы рекомендуют применять безоболочечный таблетированный ферментный препарат Мезим форте или таблетированные ферментные препараты Мезим 10 000 или Мезим 20 000 с энтеросолюбильной оболочкой для купирования боли при ХП [15, 21]. Эти рекомендации, на наш взгляд, не имеют оснований.

В мета-анализе (6 рандомизированных исследований — 186 больных) и обзоре Cochrane (2 параллельных и 8 перекрестных исследований — 361 больной) не получено достоверных данных об облегчении боли безоболочечными ферментными препаратами — они оказались эффективны менее чем у половины больных [48, 109].

Несмотря на убедительные результаты современных высокодоказательных исследований (уровень 1 А), приверженцы препаратов серии Мезим продолжают придерживаться устаревшего алгоритма Американской гастроэнтерологической ассоциации по купированию боли при ХП, в который внесены безоболочечные таблетированные препараты [148]. При этом, авторы мифической и, к счастью, развенчанной идеи, не задумываясь или не зная (а может быть, по каким-то другим соображениям), экстраполируют полученные 30 лет назад весьма скромные и не без дефектов дизайна данные об эффективности таблетированного панкреатина на зарегистрированные таблетированные препараты [12].

Различные схемы с этими препаратами, например, трехэтапная (step up или step down) [15], не имеют ни логического, ни доказательного обоснования.

В связи с отрицательными результатами мета-анализа и обзора Cochrane [48, 109] в европейских рекомендациях по лечению ХП конкретно и четко указано, что ферментные препараты не следует применять для купирования боли [83, 87].

В некоторых рекомендациях [131] таблетированные безоболочечные ферментные препараты с высоким содержанием протеаз, зарегистрированные только в США, исключены из основных лечебных действий, но указано на возможность их применения *ex juvantibus* (по результатам мета-анализа, есть шанс получить эффект у молодых женщин, при неалкогольной этиологии панкреатита, при боли типа В, при отсутствии или легкой ВПЖ [48, 159]).

Мы много лет пытаемся переубедить врачей СНГ не назначать таблетированные ферментные препараты для купирования панкреатической боли, аргументируя вышеуказанными доказательными данными и собственным опытом.

Для убедительности приведем еще сведения о препарате Виоказе, который зарегистрирован только в США и одобрен FDA. Именно подобные препараты ранее применяли для купирования боли. В настоящее время препарат Виоказе показан только для лечения ВНПЖ у взрослых пациентов и только в сочетании с ингибиторами протонной помпы (ИПП) (для предотвращения инактивации ферментов в кислой среде желудка) [www.Viakase.com]. Назначают не менее 4 таблеток Виоказе 16 или 8 таблеток Виоказе 8 на прием. Для справки: Виоказе 8 содержит 30 000 USP Ед. протеаз, а препарат Виоказе 16 — 60 000 USP Ед. протеаз. Это соответствует 480 Ед. FIP и 960 Ед. FIP протеаз, т. е. 15,5 таблеток Мезима форте на прием. Кроме того, больному необходимо еще принять ИПП, чтобы сохранить активность ферментов при пассаже через желудок. Итак, для достижения мифического результата, который отвергается современными доказательными исследованиями, пациент должен принять целую горсть таблеток.

В 7% случаев и чаще при лечении Виоказе формируются желчные конкременты, развивается анальный зуд. Эффективность и безопасность препарата для детей не доказаны, так как эффект из-за инактивации ферментов в желудке может быть недостаточным, поэтому у детей следует применять минимикросферы / микротаблетки с энтеросолюбильной оболочкой. Безопасность Виоказе у беременных, кормящих и пациентов старше 65 лет не доказана. Препарат противопоказан при лактазной недостаточности. Характеристики Виоказе не могут быть применены к другим ферментным препаратам [www.Viakase.com].

Таким образом, безоболочечный таблетированный препарат, даже одобренный FDA, не так прост и безопасен.

В то же время, получены результаты большого количества высококачественных исследований об эффективности минимикросферических/минитаблетированных ферментных препаратов с энтеросолюбильной оболочкой в купировании боли, связанной с ВНПЖ [95, 128, 129, 135, 149, 158]. Для достижения эффекта эти препараты необходимо назначать в достаточной дозе — 40-50-70 Ед. FIP на основной прием пищи и 10-20-30 Ед. FIP на промежуточный прием пищи. Продемонстрированы преимущества минимикросфер панкреатина над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [16]. Очень важно, что фармакоэкономический анализ, проведенный в России, показал достоверные преимущества (включая анализ по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микротаблеток по сравнению с таблетированными препаратами с энтеросолюбильной оболочкой [16, 19].

Ферментные препараты при ХП с интенсивной болью более эффективны при болезни «малых протоков» и минимальных изменениях паренхимы ПЖ [86].

Почему же произошло такое изменение взглядов? Как объяснить эффективность минимикросферических ферментных препаратов при ХП с абдоминальной болью? «Золотой стандарт» ферментной терапии — Креон действует в такой клинической ситуации по трем направлениям (рис. 9). Одно из направлений обеспечивает улучшение абсорбции медикаментозных средств, в т. ч. анальгетиков.

На втором этапе терапии абдоминальной боли, безусловно, следует обратить внимание на лечение ВНПЖ. Лидирующую роль в этом отношении занимает Креон. В ряде международных рекомендаций обоснована целесообразность сочетания минимикросферических/микротаблетированных ферментных препаратов с антисекреторными средствами (иногда в двойных дозах), преимущественно ИПП [50, 92, 131]. Кроме того, ИПП [17, 85]:

- входят в рекомендации по лечению острого панкреатита и алгоритмы купирования боли при ХП в ряде стран;
- необходимы для лечения сопутствующих кислото-зависимых заболеваний (пептической язвы, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни);

- показаны для снижения риска НПВП-гастропатии (при длительном приеме анальгетиков);

- назначаются для предупреждения инактивации и усиления действия ферментных препаратов (особенно безоболочечных), которые ранее применялись для уменьшения болевого синдрома.

В лечении ВНПЖ значительное место занимает коррекция вторичных нарушений моторики пищеварительного тракта. Именно на этом основано назначение спазмолитиков для устранения спастической кишечной боли, а в ряде случаев — спазма сфинктера Одди (СО). Следует выбирать надежные селективные препараты, такие как Дуспаталин, Дицетел.

Мебеверин (Дуспаталин) зарегистрирован в 74 странах и широко используется в течение 35 лет как эффективный спазмолитик [1].

Безопасность мебеверина подтверждается длительным опытом его применения в широкой практике, а также результатами клинических исследований более чем у 3500 пациентов.

Кроме того, Дуспаталин имеет следующие преимущества:

- избирательное действие на кишечник и билиарный тракт (в т. ч. селективное действие в отношении СО);

- отсутствие системных эффектов, т. к. вся вводимая доза полностью метаболизируется при прохождении через стенку кишки и печень до неактивных метаболитов;

- двойной механизм действия — устраняет спазм (вследствие прямого блокирования натриевых каналов, что, в свою очередь, ограничивает приток кальция в клетку) и не вызывает гипотонию (в результате непрямого ограничения тока кальция из клетки);

- действие непосредственно на гладкомышечную клетку, что позволяет получить предсказуемый клинический результат;

- отсутствие влияния на холинергическую систему (не имеет атропиноподобных эффектов);

- медленное высвобождение из капсул при пассаже по кишке (продолжительное действие).

Дуспаталин купирует боли, связанные с дисфункцией желчного пузыря и СО, в т. ч. после холецистэктомии [6, 8, 9, 11, 22], а также у больных на физико-химической [44] и клинически выраженной стадиях ЖКБ [5], при билиарном сладже [7].

В лечении дисфункции СО и особенно ХП важно уникальное преимущество Дуспаталина, которое состоит во влиянии только на измененный тонус СО, в способности устранить его спазм и не вызвать гипотонию, т. е. фактически свойство корректировать тонус этого сфинктера. Показано, что развитую панкреатическую боль способен купировать как гипертонус СО, ведущий к внутрипротоковой гипертензии, так и его недостаточность, ведущая к дуоденопанкреатическому рефлюксу с активацией панкреатических ферментов в вирсунгиановом протоке. Устраняя спазм СО и не допуская его недостаточности, Дуспаталин блокирует оба механизма развития ХП и купирует панкреатическую боль. Неспособность вызвать недостаточность СО делает Дуспаталин спазмолитиком выбора в лечении ХП, т. к. другие спазмолитики этой особенности не имеют. Дуспаталин не влияет на сохранную сократительную функцию не только СО, но и желчного пузыря [13].

В клинике внутренней медицины им. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета Дуспаталин назначают в качестве базисного средства подавляющей части больных с ЖКБ, постхолецистэктомическим синдромом, дисфункциями билиарного тракта, ХП с прекрасными результатами.

При доминировании кишечной боли преимущество за другим спазмолитиком, эффективность и безопасность которого также имеет обширную доказательную базу (уровень I A) — за пинаверия бромидом, который впервые был

зарегистрирован в 1975 г., а в настоящее время продается более чем в 60 странах под торговым названием Дицетел®. Пинаверия бромид — антагонист кальция, ингибирующий поступление кальция в клетки гладкой мускулатуры кишечника путем блокирования потенциалзависимых кальциевых каналов L-типа на уровне α_1 -субъединицы. Пинаверия бромид представляет собой препарат именно такого класса антагонистов кальция, которые действуют только на пищеварительный тракт. Пинаверия бромид в целом ряде исследований продемонстрировал купирование абдоминальной боли при синдроме раздраженного кишечника, причем его эффективность превосходила результаты лечения другим селективным блокатором кальциевых каналов [119].

Преимущества пинаверия бромида:

- высокая спазмолитическая активность;
- устраняет гиперчувствительность кишечника, вызванную холецистокинином, гастрином и субстанцией P;
- действует на все 3 состояния Ca^{2+} -канала — покоя, инактивации и открытого состояния;
- удлиняет время общего толстокишечного транзита при диарее — эффективно купирует диарею, сочетающуюся с гипермоторикой кишечника;
- ускоряет время толстокишечного транзита у пациентов с запором, купирует спазм мышц толстой кишки;
- быстрое устранение спазма, боли и других симптомов при функциональных заболеваниях кишечника;
- надежная доказательная база;
- отсутствие холинэргических и нежелательных сердечно-сосудистых эффектов;
- доказанная хорошая переносимость и безопасность;
- облегчает проведение рентгенологического исследования толстой кишки, снижая спастическую реакцию;
- подтвержденное спазмолитическое действие при дуоденальном зондировании;
- эффективность при других функциональных заболеваниях органов пищеварения (бескаменном холецистите, дисфункции СО и желчного пузыря, билиарном панкреатите, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, эзофагите, гастродуодените). Это продемонстрировано доказательными исследованиями; в нашей клинике выполнено диссертационное исследование, в котором убедительно показана эффективность пинаверия бромида в лечении хронического билиарного панкреатита в связи с эффективным купированием спазма СО и улучшением оттока панкреатического секрета [2].

Спазмолитики предпочтительны при боли типа А, так как с определенной вероятностью она может быть связана с дисфункцией СО или с кишечным спазмом.

В лечении дистензионной кишечной боли при ВНПЖ важна деконтаминация тонкой кишки. Известно, что при ВНПЖ больные склонны к рецидивированию синдрома избыточного бактериального роста. Именно с ним связаны дистензионные боли, а также снижение эффективности ферментных препаратов из-за закисления просвета ДПК [108]. Показательны результаты пилотного исследования E. Trespi et al. (1999) [151]. Авторы показали, что избыточный бактериальный рост в тонкой кишке развивается у 35% больных ХП. Отчетливый положительный эффект получен от лечения рифаксимином по 400 мг 2-3 р./д. 7 дней с повторением курсов не менее 3 месяцев подряд.

На том же втором этапе алгоритма по купированию панкреатической боли (рис. 7) нельзя обойтись без лечения сопутствующих заболеваний, которые и сами проявляются абдоминальной болью, и могут поддерживать обострение ХП. Примером является пептическая язва желудка и/или ДПК (см. выше). В этой связи, как правило, есть необходимость в назначении ИПП, так как ХП нередко сопутствуют кислото-зависимые заболевания. Да и сам ХП ряд авторов относят к этой категории [3, 4, 17]. Для лечения сопутствующей патологии обосновано назначение спазмолитиков или прокинети-

ков. Вопрос о выборе группы препаратов, конечно, решается в зависимости от конкретной клинической ситуации.

Переходим к третьему этапу алгоритма (рис. 7). При достаточной эффективности назначенного лечения, которое должно продолжаться до оценки результата не менее 6-8 недель, терапию продолжают до 3-6 месяцев и только затем отменяют. При недостаточной эффективности лечения его усиливают на 3-4 недели. Согласно рекомендациям ВОЗ [108], следующим шагом анальгетической терапии является назначение слабых наркотических анальгетиков, одним из которых является трамадол. Препарат не менее эффективен в отношении контроля панкреатической боли, чем морфин, и имеет значительно меньше побочных эффектов по сравнению с мощными опиоидами (табл. 4) [56, 57]. Трамадол можно сочетать с прегабалином [131]. Трамадол обладает и слабой опиоидной активностью, и способностью захвата норадреналина и серотонина в спинном мозге [115].

Возможно применение кодеина, который также относится к слабым опиоидам. Однако он имеет достаточно широкий спектр побочных эффектов сходных с побочными эффектами мощных опиоидов (запоры, тошнота, диспепсия и др.) [104].

На этом же этапе алгоритма купирования боли (рис. 7), как было указано выше, возможно применение прегабалина, который относится к адьювантным анальгетикам. Это гетерогенная группа препаратов, созданных вначале для применения по другим показаниям (не как анальгетики). Позже многие из них оказались эффективными при боли различного происхождения. Адьювантные анальгетики модифицируют процесс ноцицепции различными путями. Они оказывают анксиолитическое (бензодиазепины, α_2 - δ -лиганды), антидепрессивное (антидепрессанты), антигипералгетическое (антидепрессанты, α_2 - δ -лиганды) действие. Хотя большинство из этих препаратов широко применяются для лечения абдоминальной боли при ХП, в доказательных исследованиях при этой патологии была изучена только эффективность и безопасность α_2 - δ -лиганда прегабалина [86, 120]. В плацебо-контролируемом двойном слепом рандомизированном исследовании была доказана эффективность прегабалина при ХП. Препарат в дозе 600 мг 2 раза в день оказывал значительно более выраженное действие по сравнению с плацебо. Кроме того, прегабалин способствовал существенному улучшению качества жизни пациента. Побочные эффекты наблюдали очень редко, они не были выраженными (чувство «копьянения») [120]. Анальгетический механизм действия прегабалина не совсем понятен. Наиболее вероятно, что он влияет на передачу ноцицептивных импульсов [36, 68]. В исследованиях *in vitro* показано, что прегабалин селективно связывает α_2 - δ -субъединицы потенциал-зависимых кальциевых каналов, блокируя поступление кальция в пресинаптические пространства. Это приводит к уменьшению высвобождения нейротрансмиттеров, в т. ч. глутамата, норадреналина и субстанции P, и тормозит передачу болевых импульсов [67, 78].

При болевом ХП эксперты ВОЗ рекомендуют антидепрессанты [108], которые действительно эффективны в сочетании с анальгетиками. Однако такая терапия не имеет доказательного подтверждения и основана только на мнении экспертов (табл. 4).

Кроме того, на этом этапе алгоритма необходимо пересмотреть дозу Креона (возможно, ее нужно увеличить), ИПП (увеличить дозу и/или перейти на другой препарат, парентеральное введение). Возможно, целесообразно *ex juvantibus* попытаться перейти со спазмолитиков на прокинетики или наоборот.

Если такое лечение будет эффективным, то его следует продолжить в течение 3-6 месяцев; при неэффективности в течение 3-4 недель необходимо перейти к четвертому этапу алгоритма (рис. 7). На этом этапе назначают мощные опиоиды, причем предпочтительны препараты с

постепенным высвобождением действующего вещества, чтобы избежать пиков концентрации в крови для постепенного и постоянного влияния на ЦНС, а также не допустить развития эйфории [114]. Дозу препарата необходимо подбирать в соответствии с потребностями больного. В клиническом исследовании, в котором сравнивались кожный пластырь фентанила и морфин *per os*, требовалась более высокая доза фентанила, и при его применении чаще развивались кожные реакции [103]. Решение об инвазивном лечении при болезни «малых протоков» (денервирующие манипуляции, резекция ПЖ) следует принимать в случае, если трехмесячный курс мощных опиоидов неэффективен, или развились побочные реакции, а также во избежание привыкания (в условиях Украины вероятность такого привыкания минимальна из-за крайне низкой доступности мощных опиоидов). В случае выраженного прогрессирующего расширения протоков ПЖ в сочетании с интенсивной болью вопрос об инвазивном лечении следует рассмотреть уже на втором–третьем этапе лечения (рис. 7).

Вообще, на четвертом этапе лечения необходимо четко понять: страдает ли больная болезнью «малых протоков» или болезнью «больших протоков». Если расширенные протоки не были выявлены ранее при рутинных методах исследования, то необходимо выполнить МРХПГ / ЭРХПГ или эндосонографию для уточнения состояния протоковой системы. При болезни «малых протоков» показаны мощные опиоиды, а при необходимости (см. выше) — денервирующие манипуляции и/или резекция ПЖ.

К денервирующим манипуляциям относятся билатеральная торакаскопическая спланхнэктомия, чрескожная радиочастотная абляция спланхнических нервов, блокада солнечного сплетения и др. M. B. Malec-Milewska et al. (2013) [124] выполнили билатеральную торакаскопическую спланхнэктомия в рамках проспективного исследования 30 больным ХП. Авторы получили уменьшение абдоминальной боли в течение года у 80% больных, что сопровождалось существенным улучшением качества их жизни. B. P. Verhaegh et al. (2013) [111] провели 18 процедур чрескожной радиочастотной абляции nn. splanchnici 11 больным ХП, рефрактерным к анагетикам. Получено достоверное снижение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале; период без боли продолжался в среднем 45 недель. 5 больных значительно уменьшили или даже исключили прием анагетиков.

Еще один метод денервации — блокада солнечного сплетения с введением анестетиков в комбинации или без комбинации с кортикостероидами. Хотя эта процедура может быть выполнена чрескожно, ее проведение под контролем эндосонографии более эффективно; ниже риск развития параплегии, возникновение которой вероятно при чрескожной манипуляции [126]. Эффект блокады солнечного сплетения постепенно снижается с течением времени и составляет около 55% через 4–6 недель, 26% и 10% через 12 и 24 недели соответственно [62]. Тем не менее, эта манипуляция является методом выбора у больных, которые не отвечают на анагетика, эндоскопическое лечение и имеют противопоказание к оперативному лечению [142].

Еще один способ денервации — нейролизис ганглиев солнечного сплетения под контролем эндосонографии с помощью этанола. Однако этот метод обычно является избыточным для лечения доброкачественного заболевания, особенно при наличии центральных механизмов хронической боли [79].

Побочные эффекты блокады солнечного сплетения развиваются у 10–33% больных (диарея, ортостатическая гипотензия) [58, 62]. Диарея обычно развивается в первые 48 часов после манипуляции. Иногда больные отмечают усиление боли, еще реже — ретроперитонеальное кровотечение или перипанкреатический абсцесс. При применении этанола возможно возникновение еще одной проблемы — плотной десмоплазии, которая затрудняет хирургическое вмешательство в перспективе [142].

Прежде, чем принять решение об инвазивном лечении при болезни «больших протоков», есть смысл применить препараты октреотида. Они ингибируют панкреатическую секрецию путем торможения высвобождения холецистокинина и секретина, а также в результате прямого действия на ацинарные клетки [72]. В результате уменьшается протоковое давление и снижаются центральные эффекты холецистокинина. Данные об эффективности октреотида в лечение панкреатической боли противоречивы. Хотя более ранние пилотные исследования продемонстрировали контроль абдоминальной боли, этот эффект не был подтвержден в двойном слепом перекрестном исследовании, в котором больным ХП назначали октреотид по 100 мкг 3 раза в день или плацебо в течение 3 дней [147].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (4 недели) октреотид в дозе 40–200 мкг 3 р/д достоверного влияния на боль не оказывал, но в дозе 600 мкг/сут. купировал боль в 65% случаев против 35% в группе плацебо. Препарат был более эффективен при боли типа В, при болезни «больших протоков» [97].

В более позднем пилотном исследовании был применен октреотид длительного действия (Октреотид LAR) один раз в месяц, эффект которого сравнивали с короткодействующим октреотидом трижды в день. Хотя и незначительно, но все же было выявлено преимущество длительно действующего препарата в отношении купирования боли [118]. Однако эффективность октреотида при болевом ХП не изучалась в плацебо контролируемых исследованиях. Учитывая множество побочных эффектов и стоимость препарата, широкое применение октреотида для лечения боли при ХП не может быть рекомендовано [154].

У пациентов с болезнью «больших протоков» эндоскопическая и оперативная декомпрессия играют огромную роль в купировании боли. Цель эндоскопического лечения — устранить обструкцию (стриктуры или кальцинаты) главного протока. Этот подход требует тщательного отбора пациентов и изучения состояния протоковой системы. Эндоскопическое лечение наиболее целесообразно при расширении главного протока более 5–6 мм из-за обтурирующего камня или стриктуры протока в головке. Неизвестно точно, какая часть больных ХП подлежат эндоскопическому лечению, но это точно меньше половины. Лечение при множественных и вклиненных конкрементах менее эффективно. Следует учитывать, что выраженные изменения протоков не всегда коррелируют с клиникой. Более того, уменьшение диаметра протоков после эндоскопической декомпрессии не коррелирует со степенью облегчения боли. Эндоскопическая терапия включает следующие методы: панкреатическую и билиарную сфинктеротомию, дилатацию стриктур, стентирование, экстракцию камней и литотрипсию. Камни и стриктуры, расположенные далеко от ампулы, обычно не подлежат эндоскопическому лечению. Крупные или вклиненные конкременты требуют проведения вначале экстракорпоральной ударноволновой литотрипсии (ЭКУВА) или внутрипротоковой литотрипсии для фрагментирования этих конкрементов. Для оценки эффективности эндоскопической терапии при болевом ХП проведен целый ряд крупных ретроспективных исследований. Ретроспективный анализ 1000 пациентов, для лечения которых применяли различные эндоскопические методы, в т. ч. ЭКУВА, показал, что терапия была эффективной в 69% случаев. Более низкие показатели успеха ассоциировались со сложными изменениями протоков [61]. После периода наблюдения, которое длилось в среднем 4,9 года, у 66% больных вообще не было боли, а у 19% — боль сохранялась. Около 25% больных были оперированы из-за отсутствия облегчения боли после эндоскопического лечения.

Ретроспективный анализ 146 больных ХП показал, что у около половины больных после эндоскопического лечения боли облегчаются, а половина неответчиков нуждаются в оперативном лечении [60]. Боль уменьшалась у 33% больных, получавших только медикаментозную терапию.

Многие больные с панкреолитиазом нуждаются в ЭКУВЛ в комбинации с эндоскопическим лечением. В рандомизированном исследовании сравнили результаты проведения только ЭКУВЛ с ЭКУВЛ в сочетании с эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографией для извлечения фрагментов конкрементов [146]. Частота облегчения болей была сходной в обеих группах, но лечение имело меньшую стоимость в первой группе. Следовательно, фрагментирование обтурирующих конкрементов является достаточным для улучшения оттока секрета ПЖ и облегчения боли. Однако можно предположить, что литотрипсия уменьшает боль не только благодаря разрешению обструкции, но и благодаря изменению ноцицепции из-за влияния на интрапанкреатические нервы [70].

Выше уже шла речь о денервирующих процедурах под контролем эндосонографии. Еще один вариант эндоскопического лечения — блокада нервов или нейролизис именно под контролем эндоУЗИ. Такой нейролизис безопаснее и эффективнее, чем процедура под контролем КТ.

Хирургическое лечение показано больным, которые не ответили на медикаментозную или эндоскопическую терапию. Оперативные вмешательства облегчают боль, связанную с осложнениями (дуоденальной или билиарной обструкцией), они показаны при подозрении на рак ПЖ, который невозможно исключить другим методом. Выбор варианта хирургического вмешательства требует проведения анализа состояния протоков, диагностики осложнений и решения вопроса о возможных хирургических подходах. При болезни «больших протоков» чаще выполняют латеральную панкреатикоюностомию или модифицированную операцию Puestow. Это вмешательство показано больным с расширенным главным протоком (обычно более 6 мм). У около 80% больных боль уменьшается непосредственно после операции, но только у половины пациентов этот эффект сохраняется на 5 и более лет [70].

При болезни «малых протоков» применяют различные типы резекции ПЖ. При выборе варианта вмешательства следует учитывать, что после панкреатикодуоденэктомии (операции Whipple) чаще развиваются сахарный диабет и ниже качество жизни больных [35, 53]. Применяют три основных варианта дуоденум-сохраняющих резекций головки ПЖ (операции Frey, Veger и модификация Berne). Выбор зависит от конкретной клинической ситуации, но боль после всех трех операций облегчается на более длительный срок, чем после операции Puestow [35]. У больных после резекции ПЖ часто развивается внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ как результат самой резекции и продолжающегося ХП в оставшейся части (культе) ПЖ [70].

Реже выполняют дистальную резекцию ПЖ. Она показана больным с преимущественным поражением хвоста ПЖ, например, при дистальной стриктуре протока вследствие травмы, при ХП с обструкцией в области хвоста [70].

Редко выполняется тотальная панкреатэктомия. Обычно ее дополняют аутотрансплантацией островковых клеток. Эта операция — один из последних шансов облегчить боль для больных, которые не ответили на предыдущие хирургические вмешательства; хотя в некоторых случаях такая операция выполняется и тем пациентам, которые ранее не были оперированы. Облегчение боли наступает у 66% больных после тотальной панкреатэктомии. Это указывает на то, что у трети больных боль связана с экстрапанкреатическими механизмами [75, 140]. 45% больных после панкреатэктомии не нуждаются в инсулине, но с течением времени это количество уменьшается [140].

В двух исследованиях проведено сравнение результатов эндоскопических и хирургических методов для облегчения боли при ХП. Первое исследование включало 72 больных ХП, которым были выполнены эндоскопические методы (сфинктеротомия, дилатация стриктуры, стентирование, экстракция конкрементов с ЭКУВЛ при необходи-

мости) или хирургическое вмешательство (дренирование или дуоденум-сохраняющая резекция ПЖ, или операция Whipple) [125, 157]. Через год облегчение боли имело место с одинаковой частотой в обеих группах. Через пять лет отсутствие боли — в 34% случаев в группе хирургического лечения и 15% в группе эндоскопического лечения. Частичное облегчение боли было сходным в двух группах (около 50%) [125].

Исследование, в которое вошли 39 пациентов ХП, было остановлено в связи с тем, что больные в группе хирургического лечения имели значительные преимущества в отношении уменьшения боли [63]. После периода наблюдения, которое длилось в среднем 24 мес., у 75% пациентов из группы хирургии и 32% больных из группы эндоскопии не было боли вообще, или больные отмечали значительное облегчение. Через пять лет 68% больных из группы эндоскопии были оперированы, и только после этого боль исчезла [88]. Расходы на лечение, качество жизни больных и функция ПЖ были сходными в двух группах при анализе результатов наблюдения после лечения.

Таким образом, хирургическое лечение более эффективно и имеет более длительный эффект, чем эндоскопическое [59, 84, 139]. Эти результаты полезно обсудить с больными, многие из которых предпочитают эндоскопическое лечение и отказываются от хирургических вмешательств [70].

В Украине приняты следующие показания к эндоскопическому лечению [20]:

- сдавление общего желчного протока увеличенной головкой ПЖ с развитием холестаза (дистальный холедохостеноз);

- папиллостеноз, стриктуры препапиллярного отдела, множественные и одиночные камни вирсунгианова протока;

- изменения протоковой системы 4-5-го типов (рис. 10 а, б);

- свищи ПЖ, исходящие из дистальных отделов главного панкреатического протока;

- кисты и псевдокисты ПЖ, расположенные парадуоденально либо в ретрогастральном пространстве и выпячивающие стенку органа.

Показания к хирургическому лечению ХП [20]:

- кальциноз ПЖ и камни протоков с выраженным болевым синдромом;

- обструктивный ХП — при невозможности эндоскопической декомпрессии;

- обтурационная желтуха за счет сдавления холедоха;

- дуоденостеноз;

- подпеченочная портальная гипертензия;

- кисты более 6 см в диаметре или свищ ПЖ, не излечивающиеся консервативно в течение 3 месяцев;

- вторичный ХП, связанный с ЖКБ, пенетрирующей язвой, дуоденостазом, абдоминальным ишемическим синдромом;

- неэффективность консервативной терапии: стойкий болевой синдром, прогрессирование панкреатической недостаточности, частые рецидивы;

- невозможность исключить злокачественную опухоль;

- бактериально-гнийные осложнения при неэффективности медикаментозного, малого оперативного лечения;
- парафатеральные дивертикулы.

При сохранении интенсивной абдоминальной боли даже после выполнения лечебных действий, предусмотренных четвертым этапом алгоритма, переходят к альтернативным методам (рис. 7). На пятом этапе, кроме этого, больные продолжают получать опиоиды, антидепрессанты, прегабалин, психотерапию (ее можно присоединить на более ранних этапах). В некоторых случаях симптоматический эффект могут оказать новокаиновые блокады.

Лучевая терапия — один из крайних методов лечения боли при ХП. L. Guamer et al. (2009) [91] в проспективном исследовании обследовали 15 больных, которым проводили лучевую терапию по поводу болевого ХП. В течение последующего наблюдения (в среднем 39 месяцев) 12 больных не испытывали боли. Авторы сделали вывод, что лучевая терапия — эффективный метод лечения резистентной к медикаментам боли при ХП, он может заменить или отсрочить хирургическое вмешательство.

В дополнение к указанным выше методам купирования панкреатической боли следует упомянуть антагонисты лейкотриенов и стимуляторы секретина [51, 116]. Еще один метод с недоказанной эффективностью — транскраниальная стимуляция магнитным полем [115].

Мы еще далеки от решения проблемы панкреатической боли, однако прогресс в этом отношении есть. Разрабатываются и изучаются результаты лечения анальгетиками, направленными на нейро- и гуморальные медиаторы боли. Эти препараты еще предстоит оценить в клинических испытаниях у больных ХП [143, 156]. Доказана избыточная продукция фактора роста нервов при ХП, а также известно, что он играет ведущую роль в развитии периферической сенситизации. Можно предположить, что антагонисты этого

фактора могут быть эффективны для облегчения боли при ХП [100]. Перспективы новых направлений лечения панкреатической боли представлены на рис. 11.

В лечении больных ХП в последнее десятилетие отмечен значительный прогресс. Лечение стало более эффективным благодаря мультидисциплинарному подходу и доказательной медицине. Несмотря на это, лечение неадекватного количества пациентов все же не приносит желаемых результатов. На мой взгляд, важен не только научный подход, но также создание и поддержка различных ассоциаций больных ХП, которые созданы за рубежом, и которых, к сожалению, нет в Украине.

Свою статью я хочу закончить так же, как закончила монографию «Панкреатическая боль: как помочь больному» [3, 4].

Современная медицина имеет в своем арсенале множество средств для купирования абдоминальной и, в т. ч. панкреатической боли. Но для этого нужны не только мощные препараты, — нужны знания, упорство, интеллектуальные и эмоциональные усилия врачей. Как нельзя более уместным в финале статьи привести высказывание австрийской писательницы Мари Эбнер:

«Пока горит огонь, никто не смотрит на звездное небо».

Если мы применим современные возможности и приложим усилия, то обязательно погасим огонь боли, облегчим страдания больных, возвратим им радости жизни, и они обязательно будут смотреть на звездное небо.

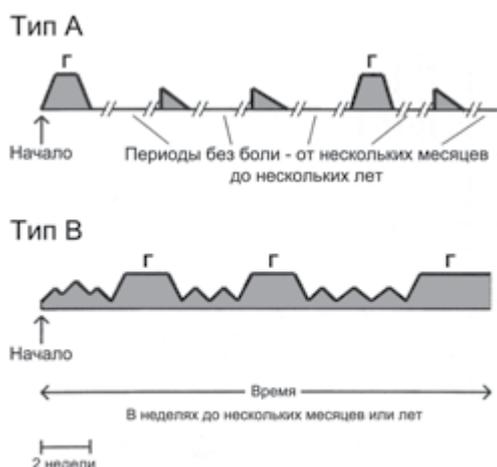


Рис. 1. Варианты течения болевого синдрома при алкогольном ХП (по R. W. Ammann et al., 1999 [26]).



Рис. 2. Патогенетические варианты панкреатической боли
 I. Болезнь «малых протоков» — методы визуализации (МРХПГ, ЭРХПГ, УЗИ, КТ и др.) не выявляют расширения хотя бы одного или более панкреатических протоков.
 II. Болезнь «больших протоков» — методы визуализации выявляют расширение хотя бы одного панкреатического протока (главного или боковых).
 III. Боль, связанная с ВВПЖ.
 IV. Парапанкреатические боли — связаны с вовлечением соседних тканей и/или органов в воспалительный или фиброзный процесс по продолжению.
 V. Боли, связанные с осложнениями ХП со стороны других органов.
 VI. Псевдопанкреатические боли — боли при заболеваниях других органов, при которых ошибочно ставят диагноз ХП.



Рис. 3. Патогенез боли при внешнесекреторной панкреатической недостаточности — объяснения в тексте.



Рис. 4. Периферическая, спинальная и центральная сенситизация при ХП (по J. L. Poulsen et al., 2013 [106]).



Рис. 5. Механизмы развития центральной сенситизации при ХП (по R. Talukdar et al., 2013 [142]).



Рис. 6. Схема мультидисциплинарного подхода к лечению панкреатической боли при ХП. ИПП — ингибиторы протонной помпы, ТКСМП — транскраниальная стимуляция магнитным полем, КДО — кишечная дисфункция, связанная с опиидами, СИБР — синдром избыточного бактериального роста, ЭУВЛ — экстракорпоральная ударноволновая литотрипсия.



Рис. 7. Алгоритм лечения абдоминальной боли при ХП, адаптированный к практическому здравоохранению Украины (по Н. Б. Губергриц, публикуется впервые). СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.



Рис. 8. Шаги купирования боли при ХП (по Рекомендациям ВОЗ, 2008 [108]).



Рис. 9. Патогенетические направления купирования абдоминальной боли при ХП Креоном.

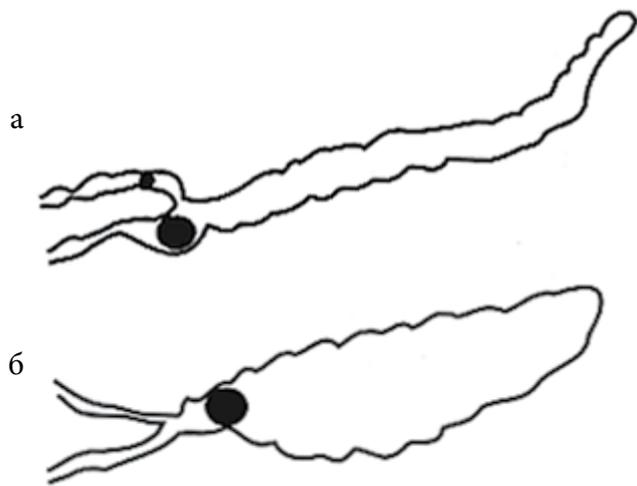


Рис. 10. Типы 4 (а) и 5 (б) изменений протоковой системы ПЖ (по М. Cremer, 1991 [45], М. W. Büchler, 1996 [34]).



Рис. 11. Нервы при ХП и их взаимодействие с нейротрансмиттерами, фактором роста и воспалительным инфильтратом (по Ed. M.W. Büchler et al., 2002 [39]). NGF — фактор роста нервов; Trk-A — рецепторы, воспринимающие NGF; CGRP — пептид, относящийся к гену кальцитонина; NK-1R — рецепторы, воспринимающие субстанцию P.

Таблица 1

Рекомендации по устранению (лечению) факторов риска и этиологических факторов панкреатической боли при ХП (по S. S. Olesen et al., 2013 [115])

Факторы риска / этиологические факторы	Лечение	Комментарии
Алкоголь	Отказ от алкоголя	Уменьшение прогрессирования заболевания, снижение интенсивности боли
Курение	Отказ от курения	Уменьшение прогрессирования заболевания, снижение интенсивности боли
Питание	Специальные рекомендации отсутствуют	Нет доказательных данных
Наследственность	Контроль за состоянием протоков в динамике Панкреатэктомия	Нет доказательных данных При высоком риске малигнизации
Pancreas divisum	Эндоскопическое или хирургическое лечение	Результаты противоречивы
Аутоиммунный ХП	Глюкокортикостероиды	Результаты лечения убедительны [65]
Метаболические нарушения	Гиполипидемическая терапия, лечение гиперпаратиреоза и др.	Необходима консультация эндокринолога
Пептическая язва	ИПП +/- эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	Исключить НПВП
Псевдокисты	Эндоскопическое, чрескожное дренирование, хирургическое лечение	Метод лечения зависит от локализации, размера псевдокисты, гистологии
Обструкция ДПК	Эндоскопическая дилатация или хирургическое лечение	Эндоскопическая дилатация – лечение первого выбора
Обструкция общего желчного протока	Стентирование	Данные о связи обструкции желчного протока с болью противоречивы

Таблица 2

Влияние антиоксидантов на клиническое течение ХП (по R. Talukdar et al., 2013 [142])

Исследования	Тип исследования	Антиоксиданты	Вариант панкреатита, длительность исследования	Результат
S. Uden et al., 1990 [29]	Двойное слепое плацебо-перекрестное	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=20; алкогольный ХП, идиопатический ХП, идиопатический острый панкреатит, 20 недель	Уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале
G. De las Heras Castano et al., 2000 [155]	Открытое контролируемое	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=19; алкогольный ХП, идиопатический ХП, рецидивирующий острый панкреатит, 12 месяцев	Уменьшение боли по визуальной аналоговой шкале, частоты госпитализаций, улучшение экзокринной функции ПЖ
P. Dite et al., 2003 [38]	Открытое контролируемое	Вит. С, вит. Е	n=70, алкогольный ХП, идиопатический ХП, 12 месяцев	Боль исчезла в 44% случаев

G. R. Kirk et al., 2006 [43]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое перекрестное	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=19, алкогольный ХП, 20 недель	Улучшение качества жизни
P. Bhardwaj et al., 2009 [130]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=127, алкогольный ХП, идиопатический ХП, 6 месяцев	Боль исчезла в 32% случаев, уменьшение количества дней с болью и потребности в анальгетиках
A. K. Siriwardena et al., 2012 [27]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое	Вит. С, вит. Е, β-каротин, селен, метионин	n=70, алкогольный ХП, идиопатический ХП, 6 месяцев	Выраженность боли и качество жизни не изменились

Таблица 3

Суточные и максимальные дозы анальгетиков для купирования боли при ХП (Консенсус Общества гастроэнтерологов Германии, 1998 [74])

Название	Суточная доза	Максимальная доза
Парацетамол	2–3 x 500–1000 мг	4000 (6000) мг
Метамизол	1–4 x 500–1000 мг	4000 (6000) мг
Трамадол	До 4 x 100 мг 2–3 x 200 мг (ретард)	400 (600) мг
Бупренорфин	3–4 x 0,2–0,4 мг	Максимальная разовая доза 6–9 мкг/кг
Пентазоцин	6–7 x 50 мг	350 мг
Тилидин	3 x 50–200 мг	600 мг
Морфин	Индивидуальная ежедневная доза	По необходимости
Левопромацин	3–5 x 10 мг	300 мг
Кломипрамин	1 x 50–100 мг	100 мг

Таблица 4

Анальгетики и адъювантные анальгетики для лечения боли при ХП (по S. S. Olesen et al., 2013 [115])

Группа препаратов и направление действия	Препараты	Комментарии	Литературная ссылка
Центральная сенситизация	Антидепрессанты (трициклические антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, ингибиторы захвата серотонина/норэпинеффрина)	Мнение экспертов, доказательных исследований не проведено	[86]
	Габапентиноиды (габапентин/прегабалин)	Умеренное влияние на боль доказано в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (прегабалин)	[78]
	Кетамин	Устранял гипералгезию в экспериментальном исследовании	[69]
Анальгетики	Трамадол в сравнении с морфином	Нет различия в облегчении боли, меньше побочных эффектов при лечении трамадалом (рандомизированное контролируемое исследование)	[56]
	Фентанил в сравнении с морфином	Нет различия в облегчении боли (рандомизированное контролируемое исследование)	[115]
	Оксикодон в сравнении с морфином	Оксикодон эффективнее морфина (экспериментальное исследование)	[115]
	ADL 10-0101: агонист κ-опиоидных рецепторов	ADL 10-0101: агонист κ-опиоидных рецепторов более эффективен, чем морфин (экспериментальные и клинические данные; ограниченное количество пациентов — n=6)	[104]

1. Амелин А. В. Клиническая фармакология мебеверина (Дуспаталина) и его роль в лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта / А. В. Амелин // *Клин. фармакология и терапия.* — 2001. — № 1. — С. 1–4.
2. Губергриц Н. Б. Клинико-патогенетическое обоснование лечения хронического рецидивирующего панкреатита селективным блокатором кальциевых каналов дицетелом / Н. Б. Губергриц, О. А. Челоманова // *Журн. практического лікаря.* — 2002. — № 3. — С. 33–40.
3. Губергриц Н. Б. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н. Б. Губергриц. — М. : ИД Медпрактика-М, 2005. — 176 с.
4. Губергриц Н. Б. Панкреатическая боль: как помочь больному / Н. Б. Губергриц. — Киев : Экспресс, 2004. — 176 с.
5. Ильченко А. А. Дуспаталин (мебеверин) в купировании боли при желчнокаменной болезни / А. А. Ильченко, Э. Я. Селезнева // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* — 2002. — № 3. — С. 2–3.
6. Ильченко А. А. Опыт применения Дуспаталина при функциональных нарушениях сфинктера Одди у больных, перенесших холецистэктомию / А. А. Ильченко, Е. А. Быстровская // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* — 2002. — № 4. — С. 21–22.
7. Ильченко А. А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа / А. А. Ильченко // *Гастроскоп.* — 2011. — № 2. — С. 6–8.
8. Ильченко А. А. Эффективность мебеверина гидрохлорида при билиарной патологии / А. А. Ильченко, Е. А. Быстровская // *Consilium Medicum. Экстра-вып. : Симпозиум: Патология билиарного тракта — проблемы и успехи.* — Б. г. — С. 11–14.
9. Климов А. Е. Дуспаталин в терапии функциональных заболеваний кишечника и желчевыводящих путей / А. Е. Климов // *Рус. мед. журн.* — 2003. — Т. 11, № 5. — С. 47–51.
10. Коротько Г. Ф. Физиология системы пищеварения. — Краснодар, 2009. — 608 с.
11. Лечение и профилактика постхолецистэктомиического синдрома / Е. М. Липницкий, О. В. Исакова, А. Д. Джаджанидзе, М. Д. Ардатская // *Гастроскоп.* — 2010. — № 4. — С. 2–3.
12. Механизмы боли при хроническом панкреатите : что и кому назначить практикующему врачу? / Ю. В. Кучерявый, А. В. Смирнов, Р. Т. Джаватханова, Н. Н. Устинова // *Фарматека.* — 2013. — № 14. — С. 21–27.
13. Минушкин О. Н. Лечение функциональных расстройств кишечника и желчевыводящей системы, протекающих с абдоминальными болями и метеоризмом / О. Н. Минушкин, Г. А. Елизаветина, М. Д. Ардатская // *Клин. фармакология и терапия.* — 2002. — № 11. — С. 24–26.
14. Наиболее частые ошибки ведения больных хроническим панкреатитом / Ю. В. Кучерявый, Р. Т. Джаватханова, А. В. Смирнов, Н. Н. Устинова // *Медицинский совет.* — 2012. — № 2. — С. 43–47.
15. Пахомова И. Г. Дифференцированный подход к противоболевой терапии при хроническом панкреатите / И. Г. Пахомова // *Consilium medicum. Гастроэнтерология.* — 2013. — № 1. — С. 32–35.
16. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект) / В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, О. С. Шифрин и др. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* — 2013. — № 1. — С. 66–87.
17. Ткач С. М. Эффективность ингибиторов протонной помпы в профилактике и лечении НПВП-гастропатий с позиций доказательной медицины / С. М. Ткач, А. К. Сизенко // *Український терапевтичний журнал.* — 2012. — № 1. — С. 93–102.
18. Ткаченко Е. И. Ошибки в гастроэнтерологии / Е. И. Ткаченко, В. А. Лисовский. — СПб : Невский Диалект, 2002. — 397 с.
19. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый, Т. С. Оганесян и др. // *Фарматека.* — 2010. — № 15. — С. 98–104.
20. Хронический панкреатит : современные концепции патогенеза, диагностики и лечения / А. А. Шалимов, В. В. Грубник, Дж. Горовиц и др. — Київ : Здоров'я, 2000. — 255 с.
21. Щекина М. И. Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью / М. И. Щекина, М. С. Панчук // *Медицинский совет.* — 2013. — № 10. — С. 81–88.
22. Эффективность Дуспаталина в лечении и профилактике постхолецистэктомиического синдрома / Е. М. Липницкий, О. В. Исакова, А. Д. Джаджанидзе, М. Д. Ардатская // *Эксперим. и клин. гастроэнтерология.* — 2008. — № 3. — С. 86–93.
23. Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol)/ L. Ibanez, X. Vidal, E. Ballarin, J. R. Laporte // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 2005. — Vol. 60. — P. 821–829.
24. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G. A. Co, D. Yadav, A. Slivka [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 266–273.
25. Altered central pain processing after pancreatic surgery for chronic pancreatitis / S. A. Bouwense, U. Ahmed Ali, R. P. Ten Broek [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2013. — Vol. 100, No 13. — P. 1797–1804.
26. Ammann R.W. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis / R. W. Ammann, B. Muellhaupt // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116. — P. 1132–1140.
27. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis : the ANTICIPATE study / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, A. J. Sheen et al. // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143. — P. 655–663.
28. Antioxidant Therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis : systematic review and meta-analysis / G. H. Cai, J. Huang, Y. Zhao [et al.] // *Pain Physician.* — 2013. — Vol. 16, No 6. — P. 521–532.
29. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis : placebo-controlled trial / S. Uden, D. Bilton, L. Nathan et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1990. — Vol. 4. — P. 357–371.
30. Banks P. A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P. A. Banks, M. L. Freeman // *Am. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 101. — P. 2379–2400.
31. Basak G. W. Update on the incidence of metamizole sodium-induced blood dyscrasias in Poland / G. W. Basak, J. Drozd-Sokolowska, W. Wiktor-Jedrzejczak // *J. Int. Med. Res.* — 2010. — Vol. 38. — P. 1374–1380.
32. Bhardwaj P. Chronic pancreatitis : role of oxidative stress and antioxidants / P. Bhardwaj, R. K. Yadav // *Free Radic. Res.* — 2013. — Vol. 47, No 11. — P. 941–949.
33. Biliary strictures are not the cause of pain in patients with chronic pancreatitis / S. Kahl, S. Zimmermann, I. Genz [et al.] // *Pancreas.* — 2004. — Vol. 28. — P. 387–390.
34. Büchler M. W. Pankreaserkrankungen / M. W. Büchler, W. Uhl, P. Malfertheiner. — Basel [et al.] : Karger, 1996. — 186 s.
35. Büchler M. W. Resection versus drainage in treatment chronic pancreatitis / M. W. Büchler, A. L. Warshaw // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 1605–1607.
36. Central sensitization and Ca(V) α - δ ligands in chronic pain syndromes : pathologic processes and pharmacologic effect / M. Tuchman, J. A. Barrett, S. Donevan [et al.] // *J. Pain.* — 2010. — Vol. 11. — P. 1241–1249.

37. Cerebral excitability is abnormal in patients with painful chronic pancreatitis / S. S. Olesen, T. M. Hansen, C. Graversen [et al.] // *Eur. J. Pain.* — 2013. — Vol. 17, No 1. — P. 46–54.
38. Changes of reactive oxidative substances in patients with morphologically different degrees of chronic pancreatitis and effects of long-term therapy with natural antioxidants / P. Dite, M. Precechtelova, I. Novotny et al. // *Gastroenterologia Polska.* — 2003. — Vol. 33. — P. 58–62.
39. Chronic Pancreatitis : Novel concepts in biology and therapy / Ed. M.W. Büchler [et al.] — Berlin ; Wien : Wissenschafts-Verlag ; A Blackwell Publishing Company, 2002. — 614 p.
40. Chronic pancreatitis and its effect on employment and health care experience : results of a prospective American multicenter study / T. B. Gardner, A. T. Kennedy, A. Gelrud [et al.] // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39. — P. 498–501.
41. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Müllhaupt [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 510–514.
42. Clinical presentation and outcome of endoscopic therapy in patients with symptomatic chronic pancreatitis associated with pancreas divisum / D. K. Bhasin, S. S. Rana, R. S. Sidhu [et al.] // *JOP.* — 2013. — Vol. 14. — P. 50–56.
43. Combined antioxidant therapy reduces pain and improves quality of life in chronic pancreatitis / G. R. Kirk, J. S. White, L. McKie et al. // *J. Gastrointest. Surg.* — 2006. — Vol. 10. — P. 499–503.
44. Comparison of effects of pirenzepine and other anti-ulcer agents on gastric mucosal blood flow and mucus / T. Kawamura, A. Torii, H. Nozawa [et al.] // *Excerpta Medica.* — 1984. — No 9. — P. 18.
45. Cremer M. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium term follow-up in seventy six patients / M. Cremer, J. Deviere, M. Delhaye // *Endoscopy.* — 1991. — Vol. 23. — P. 171–176.
46. Dart R. C. Treatment of pain or fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systematic review / R. C. Dart, E. K. Kuffner, B. H. Rumack // *Am. J. Ther.* — 2000. — Vol. 7. — P. 123–134.
47. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients / R. W. Ammann, H. Buehler, R. Muench [et al.] // *Pancreas.* — 1987. — Vol. 2. — P. 368–377.
48. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis : a meta-analysis/ A. Brown, M. Hughes, S. Tenner, P. A. Banks // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 2032–2035.
49. Domínguez-Muñoz J. E. Latest advances in chronic pancreatitis / J. E. Domínguez-Muñoz // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 36, Suppl. 2. — P. 86–89.
50. Domínguez-Muñoz J. E. Pancreatic exocrine insufficiency : diagnosis and treatment / J. E. Domínguez-Muñoz // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 26, Suppl. 2. — P. 12–16.
51. A double-blind placebo-controlled trial of a leukotriene receptor antagonist in chronic pancreatitis in humans / M. T. Cartmell, D. A. O'Reilly, C. Porter, A. N. Kingsnorth // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.* — 2004. — Vol. 11. — P. 255–259.
52. Dressman J. B. Oral drug absorption, prediction and assessment / J. B. Dressman, H. Lennernäs. — New York : Marcel Dekker Inc., 2005. — 352 p.
53. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis : a systematic review and meta-analysis / M. K. Diener, N. N. Rahbari, L. Fischer [et al.] // *Ann. Surg.* — 2008. — Vol. 247. — P. 950–961.
54. Effect of antioxidant supplementation on surrogate markers of fibrosis in chronic pancreatitis : a randomized, placebo-controlled trial / R. Dhir, N. Singh, V. Sachdev [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42, No 4. — P. 589–595.
55. Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E. K. Kuffner, R. C. Dart, G. M. Bogdan [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2001. — Vol. 161. — P. 2247–2252.
56. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis / C. H. Wilder-Smith, L. Hill, W. Osler, S. O'Keefe // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1107–1116.
57. Effects of morphine and tramadol on somatic and visceral sensory function and gastrointestinal motility after abdominal surgery / C. H. Wilder-Smith, L. Hill, J. Wilkins, L. Denny // *Anesthesiology.* — 1999. — Vol. 91. — P. 639–647.
58. Efficacy of endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block and celiac plexus neurolysis for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis and pancreatic cancer / M. Kaufman, G. Singh, S. Das [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 44. — P. 127–134.
59. Endoscopic or surgical intervention for painful chronic pancreatitis / U. Ahmed Ali, J. M. Pahlplatz, W. H. Nealon [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 1. — CD007884.
60. Endoscopic therapy is effective for chronic pancreatitis/ B. Clarke, A. Slivka, Y. Tomizawa [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 795–802.
61. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis : a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up / T. Rosch, S. Daniel, M. Sholz [et al.] // *Endoscopy.* — 2002. — Vol. 34. — P. 765–771.
62. Endoscopic ultrasound-guided celiac plexus block for managing abdominal pain associated with chronic pancreatitis: a prospective single center experience / F. Gress, C. Schmitt, S. Sherman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 409–416.
63. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct painful chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Goura, Y. Nio [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 676–684.
64. Enwelu C. Pain management in chronic pancreatitis: taming the beast / C. Enwelu, L. Thabano // *Clin. Exp. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 5, No 6. — P. 167–171.
65. Etemad B. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
66. Evidence of pancreatic neuropathy and neuropathic pain in hereditary chronic pancreatitis / E. Tiefftrunk, I. E. Demir, P. Simon [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, No 6. — P. 629–630.
67. Fehrenbacher J. C. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C // J. C. Fehrenbacher, C. P. Taylor, M. R. Vasko // *Pain.* — 2003. — Vol. 105. — P. 133–141.
68. Finnerup N. B. The evidence for pharmacological treatment of neuropathic pain / N. B. Finnerup, S. H. Sindrup, T. S. Jensen // *Pain.* — 2010. — Vol. 150. — P. 573–581.
69. Fioravanti B. The ORL-1 receptor system : are there opportunities for antagonists in pain therapy? / B. Fioravanti, T. W. Vanderah // *Curr. Top. Med. Chem.* — 2008. — Vol. 8. — P. 1442–1451.
70. Forsmark C. E. Management of chronic pancreatitis / C. E. Forsmark // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 144, No 6. — P. 1282–1291.
71. Forsmark C. E. The challenging task of treating painful chronic pancreatitis / C. E. Forsmark, R. A. Liddle // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143. — P. 533–535.
72. Foster E. Pharmacotherapy for the prevention of post-ERCP pancreatitis / E. Foster, J. Leung // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 52–55.
73. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / P. C. Bornman, J. F. Botha, J. M. Ramos [et al.] // *S. Afr. Med. J.* — 2010. — Vol. 100, No 12, Pt. 2. — P. 845–860.
74. Guidelines for therapy of chronic pancreatitis : Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases // *Z. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 36. — P. 359–367.

75. Harris H. Systematic review of total pancreatectomy and islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis / H. Harris // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99. — P. 761–766.
76. Ihse I. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man / I. Ihse, P. Lilja, I. Lundquist // *Digestion.* — 1977. — Vol. 15. — P. 303.
77. Influence of religiosity on the quality of life and on pain intensity in chronic pancreatitis patients after neurolytic celiac plexus block: case-controlled study / A. Basiński, T. Stefaniak, M. Stadnyk [et al.] // *J. Relig. Health.* — 2013. — Vol. 52, No 1. — P. 276–284.
78. Inhibition of neuronal Ca(2+) influx by gabapentin and pregabalin in the human neocortex / K. Fink, D. J. Dooley, W. P. Meder [et al.] // *Neuropharmacology.* — 2002. — Vol. 42. — P. 229–236.
79. Initial evaluation of the efficacy and safety of endoscopic ultrasound-guided direct Ganglia neurolysis and block / M. J. Levy, M. D. Topazian, M. J. Wiersema [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103. — P. 98–103.
80. Introduction to drug pharmacokinetics in the critically ill patient / B. S. Smith, D. Yogaratnam, K. E. Levasseur-Franklin [et al.] // *Chest.* — 2012. — Vol. 141. — P. 1327–1336.
81. Is altered central pain processing related to disease stage in chronic pancreatitis patients with pain? An exploratory study / S. A. Bouwense, S. S. Olesen, A. M. Drewes et al. // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8, No 2. — P. 554–560.
82. Isakson G. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation on chronic pancreatitis / G. Isakson, I. Ihse // *Dig. Dis. Sci.* — 1983. — Vol. 28. — P. 97–102.
83. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis/ L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbriellini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, Suppl. 6. — P. 381–406.
84. Lerch M. M. New guidelines on chronic pancreatitis: interdisciplinary treatment strategies / M. M. Lerch, K. A. Bachmann, J. R. Izbicki // *Chirurg.* — 2013. — Vol. 84, No 2. — P. 99–105.
85. Lerch M. M. 50 years of progress in pathophysiology, diagnosis and treatment of chronic pancreatitis / M. M. Lerch, J. Mayerle // *Z. Gastroenterol.* — 2013. — Bd. 51, No 4. — S. 358–362.
86. Lieb J. G. Review article : pain and chronic pancreatitis/ J. G. Lieb, P. E. Forsmark // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29, No 7. — P. 706–719.
87. Löhr J.-M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J.-M. Löhr, M. R. Oliver, L. Frulloni // *UEG Journal.* — 2013. — Vol. 1, No 2. — P. 79–83.
88. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis/ D. L. Cahen, D. J. Gouma, P. Laramée [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141. — P. 1690–1695.
89. Maj S. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland / S. Maj, P. Centkowski // *Med. Sci. Monit.* — 2004. — Vol. 10. — P. 193–195.
90. Maldigestion associated with exocrine pancreatic insufficiency: implications of gastrointestinal physiology and properties of enzyme preparations for a cause-related and patient-tailored treatment / M. J. Bruno, E. B. Haverkort, G. N. Tytgat, D. J. van Leeuwen // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 1383–1393.
91. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy / L. Guarner, B. Navalpotro, X. Molero [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, No 2. — P. 349–355.
92. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Australia.* — 2010. — Vol. 193, No 8. — P. 461–467.
93. Mathias J. R. Review : pathophysiology of diarrhea caused by bacterial overgrowth of the small intestine / J. R. Mathias, M. H. Clench // *Am. J. Med. Sci.* — 1985. — Vol. 289. — P. 243–248.
94. Mononuclear cells modulate the activity of pancreatic stellate cells which in turn promote fibrosis and inflammation in chronic pancreatitis / C. W. Mickalski, A. Gorbachevski, M. Erkan et al. // *J. Transl. Med.* — 2007. — Vol. 5. — P. 63.
95. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery / N. B. Gubergrits, E. Malecka-Panas, G. A. Lehman [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 1152–1161.
96. Müller-Lissner S. Symptoms and their interpretation in patients self-treating abdominal cramping and pain with a spasmolytic (Butylscopolamine Bromide). A pharmacy based survey / S. Müller-Lissner, E. Schäfer, A. Kondla // *Pharmacol. Pharm.* — 2011. — Vol. 2. — P. 82–87.
97. A multicenter controlled trial of octreotide for the pain of chronic pancreatitis / P. P. Toskes, C. E. Forsmark, M. T. DeMeo [et al.] // *Pancreas.* — 1993. — Vol. 8, No 6. — P. 774.
98. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis / P. Lévy, P. Mathurin, A. Roqueplo [et al.] // *Pancreas.* — 1995. — Vol. 10. — P. 231–238.
99. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease / P. G. Lankisch, A. Löhr-Happe, J. Otto, W. Creutzfeldt // *Digestion.* — 1993. — Vol. 54. — P. 148–155.
100. Nerve growth factor and its high-affinity receptor in chronic pancreatitis / H. Friess, Z. W. Zhu, F. F. di Mola [et al.] // *Ann. Surg.* — 1999. — Vol. 230. — P. 615–624.
101. Neural alterations in surgical stage chronic pancreatitis are independent of the underlying aetiology / H. Friess, S. Shrikhande, M. Shrikhande [et al.] // *Gut.* — 2002. — Vol. 50, No 5. — P. 682–686.
102. Nutrition in chronic pancreatitis / H. H. Rasmussen, Ø. Irtun, S. S. Olesen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7267–7275.
103. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis/ T. Niemann, L. G. Madsen, S. Larsen, N. Thorsgaard // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 235–240.
104. Opioid-induced bowel dysfunction : pathophysiology and management / C. Brock, S. S. Olesen, A. E. Olesen [et al.] // *Drugs.* — 2012. — Vol. 72. — P. 1847–1865.
105. Owyang C. Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion / C. Owyang, D. Louie, D. Tatum // *J. Clin. Invest.* — 1986. — Vol. 77. — P. 2042.
106. Pain and chronic pancreatitis : a complex interplay of multiple mechanisms / J. L. Poulsen, S. S. Olesen, L. P. Malver [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7282–7291.
107. Pain in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / K. E. Fasanella, B. Davis, J. Lyons [et al.] // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 2007. — Vol. 36. — P. 335–364.
108. The pancreas : an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery / H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler [et al.]. — 2nd ed. — Massachusetts, USA [et al.] : Blackwell Publ., [2008]. — 1006 p.
109. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 4. — CD006302.
110. Pasricha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / P. J. Pasricha // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 140–151.
111. Percutaneous radiofrequency ablation of the splanchnic nerves in patients with chronic pancreatitis : results of single and repeated procedures in 11 patients / B. P. Verhaegh, M. van Kleef, J. W. Geurts [et al.] // *Pain Pract.* — 2013. — Vol. 13, No 8. — P. 621–626.
112. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation / R. Pezzilli // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1673–1676.
113. Pharmacological challenges in chronic pancreatitis/ A. E. Olesen, A. Brokjaer, I. W. Fisher, I. M. Larsen // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7302–7307.

114. Pharmacological management of pain in chronic pancreatitis / A. A. Van Esch, O. H. Wilder-Smith, J. B. Jansen [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38. — P. 518–526.
115. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis / S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 42. — P. 7292–7301.
116. A phase II trial of human secretin infusion for refractory type B pain in chronic pancreatitis / J. M. Levenick, C. L. Andrews, E. D. Purich [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 596–600.
117. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort / S. T. Amann, D. Yadav, M. M. Barmada [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 293–300.
118. A pilot study of octreotide LAR vs. octreotide tid for pain and quality of life in chronic pancreatitis / J. G. Lieb, J. J. Shuster, D. Theriaque [et al.] // *JOP.* — 2009. — Vol. 10. — P. 518–522.
119. Pinaverium bromide versus otilonium bromide in patients with irritable bowel syndrome / M. Galeone, F. Stock, G. Moise [et al.] // *Curr. Ther. Res.* — 1986. — Vol. 39. — P. 613–624.
120. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial / S. S. Olesen, S. A. Bouwense, O. H. Wilder-Smith [et al.] // *Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 141. — P. 536–543.
121. Prescott L. F. Gastric emptying and drug absorption/ L. F. Prescott // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1974. — Vol. 1. — P. 189–190.
122. Prescott L. F. Paracetamol, alcohol and the liver / L. F. Prescott // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2000. — Vol. 49. — P. 291–301.
123. Prevalence and pathogenesis of duodenal ulcer in chronic alcoholic pancreatitis / J. M. Chebli, A. F. de Souza, P. D. Gaburri [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 35. — P. 71–74.
124. Prospective evaluation of pain control and quality of life in patients with chronic pancreatitis following bilateral thoracoscopic splanchnicectomy / M. B. Malec-Milewska, W. Tamowski, A. E. Ciesielski [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2013. — Vol. 27, No 10. — P. 3639–3645.
125. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruzicka, V. Zboril [et al.] // *Endoscopy.* — 2003. — Vol. 35. — P. 553–558.
126. A prospective randomized comparison of endoscopic ultrasound- and computed tomography-guided celiac plexus block for managing chronic pancreatitis pain / F. Gress, C. Schmitt, S. Sherman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 900–905.
127. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion / J. I. Staff, D. Jacobson, C. R. Tillman [et al.] // *Gastroenterology.* — 1984. — Vol. 87. — P. 44.
128. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension / C. M. Seiler, J. Izbicki, L. Varga-Szabó [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 37, No 7. — P. 691–702.
129. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis - a double-blind, placebo-controlled study / V. Thorat, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 426–436.
130. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis/ P. Bhardwaj, P. K. Garg, S. K. Maulik et al. // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 149–159.
131. Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) / E. de-Madaria, Á. Abad-González, J. R. Aparicio [et al.] // *Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 36, No 6. — P. 422–436.
132. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis / M. Castiñeira-Alvariño, B. Lindkvist, M. Luaces-Regueira [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 32, No 5. — P. 830–836.
133. An update on recurrent acute pancreatitis: data from five European countries / L. Gullo, M. Migliori, R. Pezzilli [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 1959–1962.
134. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Löhr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
135. Self-administration of enzyme substitution in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / O. J. Ramo, P. A. Puolakkainen, L. Seppala, T. M. Schroder // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 688–692.
136. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker, M. Grønbaek // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 603–609.
137. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis/ T. Kamisawa, T. Shimosegawa, K. Okazaki [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1504–1507.
138. Strum W. B. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome / W. B. Strum // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 20. — P. 37–41.
139. Surgical and endoscopic treatment of pain in chronic pancreatitis: a multidisciplinary update / Y. Issa, H. C. van Santvoort, H. van Goor [et al.] // *Dig. Surg.* — 2013. — Vol. 30, No 1. — P. 35–50.
140. Systematic review of total pancreatectomy and islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis / K. Bramis, A. N. Gordon-Weeks, P. J. Friend [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99. — P. 761–766.
141. Talukdar R. Is there a single therapeutic target for chronic pancreatitis pain? / R. Talukdar, D. Nageshwar Reddy // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 144, No 3. — P. 18.
142. Talukdar R. Pain in chronic pancreatitis: managing beyond the pancreatic duct / R. Talukdar, D. Nageshwar Reddy // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, No 38. — P. 6319–6328.
143. Tanezumab for the treatment of pain from osteoarthritis of the knee / N. E. Lane, T. J. Schnitzer, C. A. Birbara [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 363. — P. 1521–1531.
144. Testoni P. A. Acute and chronic pancreatitis / P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. — Turin: Edizioni Minerva Medica, 2013. — 193 p.
145. Thiagarajan P. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut / P. Thiagarajan, J. A. Jankowski // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 26. — P. 197–206.
146. Treatment for painful chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment: a randomized controlled trial / J. M. Dumonceau, G. Costamanga, A. Tringali [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 5. — P. 545–552.
147. Treatment of pain in chronic pancreatitis by inhibition of pancreatic secretion with octreotide / P. Malfertheiner, D. Mayer, M. Büchler [et al.] // *Gut.* — 1995. — Vol. 36. — P. 450–454.
148. Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA medical position statement // *Gastroenterology.* — 1998. — Vol. 115. — P. 763–764.
149. Treatment of pain with pancreatic extracts in chronic pancreatitis: results of a prospective placebo-controlled multicenter trial / J. Mossner, R. Secknus, J. Meyer [et al.] // *Digestion.* — 1992. — Vol. 53. — P. 54–66.
150. Treatment of pancreatic pseudocysts / A. Andrén-Sandberg, C. Ansorge, K. Eiriksson [et al.] // *Scand. J. Surg.* — 2005. — Vol. 94. — P. 165–175.
151. Trespi E. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis / E. Trespi, A. Ferrieri // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1999. — Vol. 15, No 1. — P. 47–52.
152. Turner R. C. Intake patterns of food nutrients and other substances associated with chronic pancreatitis / R. C. Turner, L. B. Brazionis, R. McDermott // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, No 1. — P. 33–37.

153. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis : a prospective cohort study / D. K. Mullady, D. Yadav, S. T. Amann [et al.] // *Gut*. — 2011. — Vol. 60. — P. 77–84.

154. Use and perceived effectiveness of non-analgesic medical therapies for chronic pancreatitis in the United States/ F. Burton, S. Alkaade, D. Collins [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 149–159.

155. Use of antioxidants to treat pain in chronic pancreatitis/ G. De las Heras Castaño, A. García de la Paz, M. D. Fernández, J. L. Fernández Forcelledo // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2000. — Vol. 92. — P. 375–385.

156. Vanilloid receptor antagonists : emerging class of novel anti-inflammatory agents for pain management / M. Pal,

S. Angaru, A. Kodimuthali, N. Dhingra // *Curr. Pharm. Des.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1008–1026.

157. Vjungco J. D. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis / J. D. Vjungco, R. A. Prinz // *World J. Surg.* — 2003. — Vol. 27. — P. 1258–1270.

158. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis / H. Ramesh, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 133–139.

159. Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego / K. Żuk, E. Czkwianianc, M. Degowska [et al.] // *Przegląd Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 6, No 6. — P. 339–352.

УДК 617.55-009.7-039.13+616.37-009.7-08 «45-10»

ПАНКРЕАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ: КАК ПОМОЧЬ БОЛЬНОМУ (10 ЛЕТ СПУСТЯ)

Н. Б. Губергриц

Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по купированию абдоминальной боли при хроническом панкреатите

УДК 617.55-009.7-039.13+616.37-009.7-08 «45-10»

ПАНКРЕАТИЧНИЙ БІЛЬ: ЯК ДОПОМОГИ ХВОРОМУ (10 РОКІВ ПОТОМУ)

Н. Б. Губергриц

Рекомендації Українського Клубу Панкреатологів з усунення абдомінального болю при хронічному панкреатиті

PANCREATIC PAIN: HOW TO HELP THE PATIENT (10 YEARS LATER)

N. B. Gubergrits

Recommendations of the Ukrainian Pancreatic Club

Ключевые слова: хронический панкреатит, абдоминальная боль, патогенез, ноцицепция, алгоритм лечения

В рекомендациях представлен подробный обзор литературы последнего десятилетия о современных возможностях купирования абдоминальной боли при хроническом панкреатите. Представлен алгоритм лечения, основанный на доказательной медицине и реальный для практических врачей Украины. Описаны множество подходов к лечению, но наиболее эффективным является мультидисциплинарный подход.

Ключові слова: хронічний панкреатит, абдомінальний біль, патогенез, ноцицепція, алгоритм лікування

У рекомендаціях представлений детальний огляд літератури останнього десятиріччя про сучасні можливості зменшення абдомінального болю при хронічному панкреатиті. Представлено алгоритм лікування, побудований на доказовій медицині і реальний для практичних лікарів України. Описано багато підходів до лікування, але найбільш ефективним є мультидисциплінарний підхід.

Key words: chronic pancreatitis, abdominal pain, pathogenesis, nociception, treatment algorithm
The detailed literature review of the last decade about the modern opportunities of relief of abdominal pain in chronic pancreatitis is presented in the recommendations. The algorithm of treatment based on evidentiary medicine and useful for Ukrainian general practitioners is presented. A number of treatment approaches are described, but multidisciplinary approach is the most effective.

ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ

5 років

14-16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА **Укр** Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

І Н Н О В А Ц І І В М Е Д И Ц И Н І – З Д О Р О В ' Я Н А Ц І І

За підтримки:

- Кабінету Міністрів України
- Конфедерації Рад України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з питань медицини

Організатори:



Співорганізатори:



Генеральний партнер:



Соціальний партнер:



Міжнародні партнери:



Партнери:



- MEDRadiology
- MEDLab
- MEDTech
- MEDSolutions
- MEDRehab&Physio
- MEDCleanTech
- MEDInnovation
- MEDDent
- MEDEsthetics

MEDICAEXPO
МІЖНАРОДНА
ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

PHARMAEXPO
МІЖНАРОДНА
ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС*

«Впровадження сучасних досягнень медичної науки в практику охорони здоров'я України»

* Конгрес внесено до «Регістру з'їздів, конгресів, симпозиумів та науково-практичних конференцій, які проводяться в 2014 році», затвердженої МОЗ України та НАМН України

50 науково-практичних заходів

! передбачена видача сертифікатів

600 українських та зарубіжних доповідачів - експертів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

16 000 фахівців

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

400 компаній учасниць з 20 країн

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться

III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS

СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!



3 питань участі у Форумі: +380 (44) 526-93-09 med@imf.kiev.ua

3 питань участі у Конгресі: +380 (44) 526-92-89 congress@medforum.in.ua

www.medforum.in.ua

ВНИМАНИЕ! АКЦИЯ!

Только для постоянных читателей!

РЕДАКЦИОННАЯ ПОДПИСКА НА ЛЮБИМЫЙ ЖУРНАЛ

УЧАСТКОВЫЙ ВРАЧ

ПОПУЛЯРНЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ

со скидкой 25%!



ПОДПИСАТЬСЯ НА ЖУРНАЛ ОЧЕНЬ ПРОСТО:

Оплатите годовую подписку в сумме 108 грн в любом удобном для Вас банке и свяжитесь с редакцией любым удобным для Вас способом для подтверждения платежа и уточнения адреса доставки по тел. 050 500 67 03, 044 383 68 45 или эл. почте redmed.dm@gmail.com

РЕКВИЗИТЫ ДЛЯ ОПЛАТЫ:
ФОП ТРУШ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
Платательщик Единого налога (не платательщик НДС)
МФО 320649, Код ЄГРПОУ 14360570
Код ЗКПО 2825722681
Расчетный счет: 26006052618447
Получатель: ФОП ТРУШ ЕЛЕНА НИКОЛАЕВНА
ПАО КБ «ПРИВАТБАНК»
Назначение платежа: оплата годовой подписки

После оплаты ОБЯЗАТЕЛЬНО свяжитесь с редакцией удобным для Вас способом для подтверждения платежа и уточнения адреса доставки!



Креон®



*Ваші
пацієнти
в надійних
руках*

КОРОТКА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРЕПАРАТ КРЕОН® 10 000, КРЕОН® 25 000, КРЕОН® 40 000

Регістраційне посвідчення № UA/9842/01/01; № UA/9842/01/02; № UA/9842/01/03

Склад лікарського засобу. Кожна капсула містить панкреатин у вигляді гастрорезистентних гранул (мінімікросфер™): Креон® 10 000 — 150 мг (ліпази 10000 од. ЄФ, амілази 8000 од. ЄФ і протеази 600 од. ЄФ), Креон® 25 000 — 300 мг (ліпази 25000 од. ЄФ, амілази 18000 од. ЄФ і протеази 1000 од. ЄФ) або Креон® 40 000 — 400 мг (ліпази 40000 од. ЄФ, амілази 25000 од. ЄФ і протеази 1600 од. ЄФ). **Лікарська форма.** Капсули тверді з гастрорезистентними гранулами. **Код АТС** A09A A02. Препарати, що поліпшують травлення, включаючи ферменти. Поліферментні препарати. **Показання для застосування.** Недостатність екзокринної функції підшлункової залози у дорослих і дітей, яку спричиняють: муковісцидоз; хронічний панкреатит; панкреатектомія; гастроектомія; рак підшлункової залози; операції з накладенням шлунково-кишкового анастомозу (наприклад гастроентеростомія за Більротом II); обструкція панкреатичної чи загальної жовчної протоки (наприклад, пухлиною); синдром Швахмана-Даймонда; гострий панкреатит з моменту переведення пацієнта на ентеральне харчування та інші захворювання, що супроводжуються екзокринною недостатністю підшлункової залози. **Протипоказання.** Пеперчутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату. **Особливі застереження.** У хворих на муковісцидоз, які приймали високі дози інших препаратів панкреатину, спостерігалися зжуження ілеоцекального відділу кишечника і товстої кишки (фіброзуюча колонопатія), а також коліт, але при проведенні контрольованих досліджень не виявлено доказів зв'язку між прийомом препарату Креон® і виникненням фіброзуючої колонопатії. Проте як запобіжний захід рекомендовано у разі появи незвичних абдомінальних симптомів або зміни характеру симптомів основного захворювання виключити можливість ураження товстої кишки, особливо якщо пацієнт приймає більше 10000 ОД ліпази/кг/добу. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** При необхідності вагітні або жінки, які годують груддю, можуть приймати Креон® у дозах, достатніх для забезпечення адекватного статусу харчування. **Діти.** Креон® можна застосовувати дітям. **Спосіб застосування та дози.** Дозування препарату базується на індивідуальних потребах хворого і залежить від ступеня порушення травлення та складу їжі. Препарат рекомендується приймати під час або одразу після їжі. Капсули слід ковтати цілими, не розламаючи, а мінімікросферичні гранули — не розжовуючи, і запивати достатньою кількістю рідини або спожити з легкою закускою. Якщо капсулу не можна проковтнути цілою (діти і особи літнього віку), її можна розкрити і додати мінімікросферичні гранули до рідкої їжі, що не вимагає розжовування, наприклад до яблучного пюре, або до рідини з нейтральним або слабкокислої середовищем (йогурт, терте яблуко та інші). Таку суміш слід приймати негайно і не зберігати. Під час лікування препаратами Креон® дуже важливим є живлення достатньою кількістю рідини, особливо в період її підвищеної втрати. Дефіцит рідини може посилити запори. **Дозування при муковісцидозі:** початкова доза для дітей віком до 4-х років становить 1000 ОД ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі і для дітей віком від 4-х років — 500 ОД ліпази на кілограм маси тіла під час кожного прийому їжі. Підтримуюча доза для більшості пацієнтів не має перевищувати 10000 ОД ліпази на кілограм маси тіла на добу. **Дозування при інших видах екзокринної недостатності підшлункової залози:** звичайна початкова доза становить від 10000 до 25000 ОД ліпази під час кожного основного прийому їжі. Відповідно до загальноприйнятої клінічної практики вважається, що з їжею слід вжити щонайменше від 20000 до 50000 ОД ліпази. Доза для прийому під час основних прийомів їжі (сніданку, обіду чи вечері) може бути від 25000 до 80000 ОД ліпази, а при додатковому легкому харчуванні між основними прийомами їжі — від 5000 до 25000 ОД ліпази. **Побічні ефекти.** Часто відмічались нудота, блювання, запори і здуття живота. Про діарею (часто) та біль у животі (дуже часто) повідомлялося з частотою подібною або нижче, ніж при застосуванні плацебо. Нечастими були шкірні алергічні реакції (висипання); з невідомою частотою — свербіж, кропив'янка, анафілактичні реакції. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Дослідження взаємодій не проводилися. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Повна інформація по препарату міститься в інструкції по медичному застосуванню.

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Повідомити про небажане явище або претензію на якість препарату Ви можете у представництво компанії «Абботт» за телефоном +38 044 498 60 80 (цілодобово).

За додатковою інформацією звертайтеся у представництво компанії «Абботт»:
01032, м. Київ, вул. Жиланська, 110.
Тел.: +38 044 498-60-80, факс: +38 044 498-60-81

 **Abbott**
A Promise for Life