

Хронический панкреатит с абдоминальным болевым синдромом: как помочь пациенту?

За последние 40 лет отмечен двукратный рост заболеваемости хроническим панкреатитом. Среди других болезней желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в структуре заболеваемости хронический панкреатит составляет более 10% (Ю.М. Степанов и соавт., 2009). Помимо роста абсолютного числа больных увеличилось количество пациентов женского пола (на 30%), возросла частота алкогольного панкреатита с 40 до 70%. Средний возраст больных с установленным впервые диагнозом хронического панкреатита снизился с 50 до 39 лет (И.В. Маев, 2015). Эти сведения указывают на актуальность данной проблемы в современной гастроэнтерологической и общетерапевтической практике.

В норме поджелудочная железа (ПЖ) вырабатывает около 2,5 л бесцветного, прозрачного изотонического секрета, который имеет щелочную реакцию и содержит пищеварительные ферменты. Состав панкреатического сока в базальную и панкреатическую фазу значительно различается. Натощак (в базальную фазу) панкреатический сок содержит много белка и низкую концентрацию бикарбонат-ионов (80 мгЭкв/л). После приема пищи секреция воды и бикарбонат-ионов возрастает до 120 мгЭкв/л, что создает условия для нейтрализации поступающего желудочного содержимого и его оптимального переваривания.

Основной функцией бикарбонатов является растворение и транспортировка панкреатических ферментов (протеазы, липазы, амилазы) в щелочной среде в двенадцатиперстную кишку (ДПК), так как ферменты ПЖ активны в строго определенном диапазоне pH 4-7. На синтез бикарбонатов и воды наиболее мощное стимулирующее влияние оказывает секретин. Продукция секретина S-клетками слизистой оболочки ДПК стимулируется соляной кислотой и напрямую зависит от ее концентрации. Чем выше кислотность желудочного содержимого, тем больше бикарбоната потребуются для ее нейтрализации в ДПК. Это значит, что активная желудочная секреция ведет к повышению синтеза секретина, пропорционально увеличивается синтез бикарбонатов и общий объем панкреатического секрета.

Синтез панкреатических ферментов, осуществляемый периферическими клетками ацинарного аппарата ПЖ, регулируется нейрогенным (через стимуляцию ацетилхолином M₃-холинорецепторов ацинарных клеток) и гуморальным путем (через регуляторные гастроинтестинальные пептиды – холецистокинин, гастрин, вазоактивный интестинальный пептид и т.д.). При этом содержание ферментов в панкреатическом соке в десятки раз превышает суточную потребность. Так, для расщепления жиров суточного рациона достаточно всего 100 мл панкреатического сока, в то время как ПЖ здорового человека вырабатывает в сутки около 1,5 л. Этот факт объясняет значительный функциональный резерв ПЖ (О.В. Швец, 2015).

Хронический панкреатит (ХП) – это прогрессирующее заболевание ПЖ, которое характеризуется необратимыми воспалительно-деструктивными изменениями паренхимы органа и обструкцией его протоков, что приводит к стойкой потере функции железы. Одним из наиболее частых и упорных симптомов ХП является абдоминальная боль, которая встречается в 85,3% случаев. Абдоминальная боль порой может носить малоспецифичный характер, это связано со сложностью и многофакторностью патогенеза боли у таких больных.

Основным механизмом развития боли при ХП является нарушение оттока панкреатического сока и увеличение объема секреции ПЖ на фоне спазма сфинктера Одди. Эти изменения вызывают отек ПЖ, а повышение внутрипротокового и тканевого давления служит причиной болевой импульсации. Ишемия органа, возникающая в результате отека паренхимы, увеличение ацинусов и сдавление ими капилляров также влияет на формирование болевого синдрома. Данный механизм реализуется при условии сохранения активной панкреатической секреции – у таких больных боль непосредственно связана с приемом пищи и возникает через 20-30 мин после еды. Другой механизм боли связан с воспалением и деструкцией паренхимы ПЖ. Этот механизм реализуется в ответ на действие агрессивного повреждающего фактора (прием алкоголя, грубая пищевая погрешность и т.д.). Интенсивность боли при этом может быть сопоставима с острым панкреатитом. Третий механизм боли связывают с развитием периневрального воспаления и фиброза при увеличении числа сенсорных окончаний в зоне поражения и фактически с развитием нейропатии. Эти процессы формируются при фиброзирующих формах панкреатита со снижением панкреатической секреции. Абдоминальная боль при этом носит постоянный характер, не имеет четкой связи с приемом пищи и с трудом поддается

лечению. На молекулярном уровне при этом отмечается усиленная выработка провоспалительных цитокинов, которые оказывают непосредственное воздействие на микроциркуляцию, кровоснабжение ПЖ, функциональную активность нервных сплетений. Существуют данные о том, что концентрация провоспалительных цитокинов (фракталики) коррелирует с выраженностью боли и воспаления нервных ганглиев в ПЖ (M.W. Buhler, 2007).

В настоящее время в различных литературных источниках встречаются указания и на другие, альтернативные механизмы формирования болевого синдрома при ХП. Вероятно, определенную роль в этом процессе играет окислительный стресс (если не в возникновении, то в прогрессировании и хронизации боли, усилении деструкции ткани). Дополнительные внепанкреатические механизмы боли могут быть обусловлены патологией желчевыводящих путей, спазмом сфинктера Одди, папиллитом, дуоденальной гипертензией, компрессией соседних органов большими псевдокистами ПЖ (Е.А. Белоусова и соавт., 2007).

Учитывая физиологические особенности регуляции панкреатической секреции и возможные механизмы болевого синдрома при ХП, существуют такие точки приложения для купирования боли:

- прямое подавление секреции ПЖ обеспечивает функциональный покой железы, снижает общий объем секреции и внутрипротоковое давление, что уменьшает боль;
- опосредованное подавление секреции через гуморальные механизмы регуляции, воздействие на продукцию соляной кислоты, секретин и холецистокинин;
- опосредованное подавление секреции через нейронные механизмы регуляции, путем блокады M₃-холинорецепторов ацинарных клеток ПЖ.

На практике ни один из лекарственных препаратов не оказывает действия, достаточного для обеспечения полного функционального покоя ПЖ, в связи с чем необходимо подходить к лечению боли при ХП комплексно, по возможности воздействуя на все звенья патогенеза боли (Е.А. Белоусова и соавт., 2007). И если первые два механизма на практике успешно корректируют медикаментозными методами, то о блокаде M₃-холинорецепторов в качестве мишени антисекреторной терапии врачи часто забывают.

Плотность расположения M-холинорецепторов в ЖКТ неоднородна – наибольшее их количество расположено в верхних отделах (желудке, желчевыводящих путях и верхних отделах кишечника). Поэтому наибольшая активность M-холиноблокаторов реализуется при гиперкинетических состояниях верхних отделов кишечника, сфинктера Одди, пилороспазме. При этом M-холиноблокаторам свойственно снижение секреции соляной кислоты, а также влияние на функцию других экскреторных желез, что также имеет большое значение в патогенезе заболеваний гепатопанкреатобилиарной области. Неселективные M-холинолитики имеют большое количество побочных эффектов: увеличивают частоту сердечных сокращений, вызывают мидриаз, паралич аккомодации и повышение внутриглазного давления. Эти препараты также имеют целый ряд противопоказаний (тахикардии, глаукома, аденома предстательной железы), что значительно ограничивает их применение в клинической практике. Поэтому предпочтение следует отдавать селективным блокаторам M-холинорецепторов, которые не имеют вышеописанных недостатков.

Среди современных представителей M-холиноблокаторов заслуживает внимания прифиния бромид (Риабал, «Мегаком») – селективный блокатор M-холинорецепторов группы четвертичных аммониевых соединений, оказывающий преимущественно периферическое действие. Выборочно блокируя M-холинорецепторы, препарат делает их нечувствительными к ацетилхолину. Следствием этого является снижение тонуса гладких мышц пищевода, кишечника, желчного пузыря, желчных протоков, мочевыводящих путей

и матки (И.Б. Щербак, 2012). Блокада периферических M-холинорецепторов ЖКТ ведет к подавлению секреции соляной кислоты и пепсина, снижению пептической активности желудочного сока, снижению тонуса гладких мышц ЖКТ, способствуя опорожнению желудка, а также снижает внешнесекреторную активность ПЖ, нормализует перистальтику желудка, корригирует повышенную моторную активность ЖКТ (В.Н. Клименко и соавт., 2006).

Клиническая эффективность препарата Риабал неоднократно была подтверждена *in vitro* и *in vivo* как в зарубежных работах, так и в отечественных исследованиях. В.Н. Клименко, И.И. Исачиков и В.В. Клименко (2006) изучали эффективность Риабала в комплексной терапии острых заболеваний гепатопанкреатобилиарной области. Под наблюдением находились 82 пациента, из них с острым панкреатитом – 49. Для изучения эффективности различных групп спазмолитиков все больные были разделены на три клинические группы. В группу 1 вошли 24 пациента (из них с острым панкреатитом – 14), в комплексном лечении которых применялись миотропные спазмолитики (дротаверин по 40-80 мг 3 раза в сутки); группу 2 составили 26 больных (из них с острым панкреатитом – 15), у которых со спазмолитической целью использовались селективные блокаторы кальциевых каналов (нифедипин по 10-30 мг 3 раза в сутки); в группе 3 было 32 пациента (из них с острым панкреатитом – 20), в лечении которых использовался селективный M-холиноблокатор Риабал (30 мг 3 раза в сутки). Для субъективной оценки боли использовалась визуально-аналоговая шкала боли (ВАШ). В результате лечения выраженный болеутоляющий эффект уже в первые сутки лечения был отмечен у 13 (54,2%) больных 1 клинической группы, у 15 (57,7%) – 2 группы и 24 (75%) – 3. На 2 сутки этот показатель составил соответственно 17 (70,8%), 20 (76,9%) и 27 (84,4%) группы; на 3 сутки – 19 (79,2%), 22 (84,6%) и 30 (93,8%). Таким образом, выраженность болевого синдрома после начала лечения в 1 клинической группе составила 6,2 балла по ВАШ; во 2 группе – 5,3 балла, в 3 группе – 3,3 балла.

Ю.М. Степанов, Л.М. Шендрик, И.А. Васильева (2009) провели комплексное обследование и клиническое наблюдение 60 больных хроническим рецидивирующим панкреатитом с болевым абдоминальным синдромом (36 мужчин, 24 женщины). Возраст больных составил от 32 до 66 лет, в среднем 49±1,2 года. Давность заболевания – от 5 до 20 лет. Всем пациентам назначали базисную терапию (диета, ферментные препараты, прокинетики, ингибиторы протонной помпы, антибиотики). С целью купирования болевого синдрома в 1 группе пациентов был дополнительно назначен Риабал 30 мг в три приема (90 мг/сут), во 2 группе – дротаверин 40 мг в три приема (120 мг/сут). Интенсивность боли оценивали по балльной шкале (1 балл – минимальная, 2 балла – умеренная, 3 балла – выраженная). Интенсивность боли до лечения составляла в среднем 3,0±0,2 балла, у 13 больных боль носила умеренный характер, у 47 больных – выраженный. На фоне проведенного лечения препаратом Риабал болевой синдром регрессировал уже к 5 дню, интенсивность боли сменилась с выраженной на минимальную и исчезла на 6 день лечения. В группе дротаверина боль умеренно уменьшилась к 5 дню и сохранялась до 8 дня терапии. Нежелательные побочные явления (сухость во рту) отмечались у 8 (26%) больных, принимавших Риабал. Эти симптомы не требовали отмены препарата и исчезали при снижении дозы до 1 табл. (30 мг) дважды в сутки. Пациенты группы Риабала оценили эффективность препарата как отличную (90%) и хорошую (10%), в то время как у пациентов группы дротаверина эффективность препарата была отличной лишь у 73% и хорошей у 27% больных.

Таким образом, для купирования болевого синдрома при ХП следует применять комплексный подход с воздействием на основные механизмы боли: прямое антисекреторное воздействие, подавление гуморальных и нейронных активаторов секреции. Применение селективного M-холинолитика Риабал у больных с ХП эффективно купирует интенсивную абдоминальную боль за счет устранения спазма сфинктера Одди и самостоятельного антисекреторного эффекта. Благодаря селективному воздействию на M-холинорецепторы Риабал обладает высокой эффективностью и хорошей переносимостью, что способствует улучшению качества жизни пациентов с ХП.