

УДК 616.37-002.2-092

## Желудочное кислотообразование и хронический панкреатит: насколько сильна взаимосвязь?

И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый

(Кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии  
Московского государственного медико-стоматологического университета Росздрав)

### Gastric acid production and chronic pancreatitis: how strong is the mutual relationship?

I.V. Maev, Yu.A. Kucheryavy

**Цель обзора.** Дать патогенетическое обоснование применению ингибиторов протонной помпы при хроническом панкреатите (ХП).

**Последние данные литературы.** В последние годы ХП отнесен к кислотозависимым заболеваниям ввиду малой эффективности лечения этого заболевания без дополнительного кислотоподавления в желудке. Назначение блокаторов желудочной секреции прерывает один из опосредованных механизмов стимуляции панкреатической секреции за счет минимизации закисления двенадцатиперстной кишки (ДПК). Снижение секреторного напряжения в поджелудочной железе с уменьшением объема панкреатического сока и концентрации в нем ферментов приводит к снижению протокового и тканевого давления и редукции и таким образом уменьшению отека и/или болевых ощущений. У больных с экзокринной панкреатической недостаточностью на фоне снижения секреции бикарбонатов развивается ацидификация ДПК, что повышает риск атаки панкреатина вследствие гиперэкспрессии секретина S-клетками и/или усугубляет экзокринную панкреатическую недостаточность за счет инактивации эндо- и экзогенных панкреатических ферментов. Поэтому применение антисекреторных средств уменьшает эндогенный дефицит панкреатических протоков и повышает эффективность заместительной ферментной терапии.

**Заключение.** К препаратам выбора для коррекции имеющихся нарушений относятся ингибиторы протонной помпы ввиду надежного и стойкого подавления желудочного кислотообразования, возможности их длительного и безопасного применения. Наиболее эффективным препаратом, применяющимся в комплексной терапии ХП, является рабепразол.

**Ключевые слова:** хронический панкреатит, патофизиология, лечение, рабепразол.

**The aim of review.** To give pathogenic substantiation to application of proton pump inhibitors in *chronic pancreatitis* (CP).

**Recent literature data.** At the last years CP is referred to acid-related diseases because low efficacy of treatment without additional stomach secretion inhibition. Prescription of gastric secretion inhibitors interrupts one of the mechanisms of pancreatic stimulation mediated by acidification of duodenum. Decrease of pancreatic secretory output with decrease of volume of pancreatic juice and concentration of enzymes results in reduction of ductal and tissue pressure and thus decrease edema and/or painful sensations. At patients with exocrine pancreatic insufficiency on a background of lower bicarbonate secretion acidification of duodenum increases risk of pancreatitis attack, caused by hyperexpression of secretin by S-cells. This can also aggravate exocrine pancreatic failure due to inactivation of both endogenous and exogenous pancreatic enzymes. Therefore application of antisecretory drugs reduces endogenous enzymes deficiency and increases efficacy of enzyme supplementation therapy.

**Conclusion.** Proton pump inhibitors concern are drugs of choice for treatment of chronic pancreatitis due to their good safety profile and long-lasting suppression of gastric acid production, potential of their long-term and safe application. The most efficient agent used in complex therapy of CP, is rabeprazole.

**Key words:** chronic pancreatitis, physiopathology, treatment, rabeprazole.

Базовым направлением успешного консервативного лечения панкреатита является снижение секреторного напряжения в *поджелудочной железе* (ПЖ) с уменьшением объема панкреатического сока и концентрации в нем ферментов. Такой подход основан на постулате, что ведущая роль в патогенезе обострения (острого панкреатита, атаки хронического) и формирования клинических симптомов и осложнений заболевания принадлежит повреждающему действию панкреатических ферментов. Поэтому снижение внешнесекреторной функции ПЖ должно приводить к созданию «функционального покоя» органу, уменьшению протокового и тканевого давления и редукции и таким образом уменьшению отека и/или болевых ощущений. Данное положение уже давно реализуется при лечении *острого* (ОП) и атак *хронического* (ХП) *панкреатита*. Так, классическим подходом в терапии больных панкреатитом является назначение голода на 2–5 сут, в последние годы трансформировавшимся в нутриционную поддержку с использованием энтерального зондового (тонкокишечного) и/или парентерального питания. В обоих случаях практически не происходит секреторного напряжения ПЖ, как это отмечается при обычном, даже диетическом, питании. Другим классическим подходом, широко использовавшимся в хирургических клиниках у больных с отечно-интерстициальными изменениями ПЖ, была методика пролонгированной назогастральной интубации с эвакуацией желудочного сока. С позиций патофизиологии в любом варианте прерывается один из опосредованных механизмов стимуляции панкреатической секреции за счет минимизации закисления *двенадцатиперстной кишки* (ДПК).

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

Как же следует строить тактику поддерживающего лечения больных рецидивирующим панкреатитом при отсутствии органических препятствий в зоне большого дуоденального соска? Задача

является сложной не только из-за многогранности патофизиологических механизмов, но и ввиду возможного влияния ряда других, синергично действующих на панкреатическую секрецию факторов (курение, злоупотребление алкоголем, инфекция *H. pylori* и др.).

## Патофизиология панкреатитов

### Значение желудочного кислотообразования

Еще опытами И.П. Павлова было установлено, что поступление соляной кислоты или желудочного сока в ДПК вызывает интенсивную панкреатическую секрецию. Высказанные теоретические положения были подтверждены сотрудниками лаборатории Павлова – И.Л. Долинским и Л.Д. Попельским, показавшими в 1894–1896 гг. наличие тесной сопряженности между панкреатической секрецией и соляной кислотой, поступающей из желудка в ДПК. В своей диссертации И.Л. Долинский доказал, что чем выше концентрация введенного в желудок раствора кислоты, тем более энергичной секрецией отвечает ПЖ [5]. В другом опыте ученый показал, что введение щелочи в период максимума секреторной активности желудка значительно уменьшает панкреатическую секрецию. Однако тогда осталось неясным, из какого отдела желудочно-кишечного тракта соляная кислота стимулирует желудочное кислотообразование. Ответ на этот вопрос получил Л.Д. Попельский, который доказал, что наличие кислоты в желудке в отсутствие ее пассажа в ДПК не вызывает сильной секреции ПЖ. Последняя отмечается только при попадании соляной кислоты в ДПК [21].

Исследования продолжили английские физиологи У. Байлис и Э. Старлинг, которые показали, что стимуляция панкреатической секреции отмечается только при введении соляной кислоты в изолированный отрезок ДПК, снабжаемый кровью. В то же время введение соляной кислоты в кровь не влияет на панкреатическую секрецию. В результате возникла идея о наличии особых веществ, образующихся в ДПК, и после попадания их в кровь способных стимулировать секрецию ПЖ. Правильность этой мысли была доказана в опыте, продемонстрировавшем, что длительная экспозиция слизистой оболочки ДПК в слабом растворе соляной кислоты с последующим введением полученной вытяжки в кровь приводит к мощной стимуляции панкреатической секреции. В дальнейшем были выделены эффекторные субстанции – гормоны секретин и холецистокинин, оказывающие стимулирующее влияние на ПЖ. В ходе дальнейшего изучения выявлено, что секретин отвечает за секрецию преимущественно жидкой части панкреатиче-

ского сока — воды, электролитов, а ХК — преимущественно белка. Вместе с тем исследования Ю.И. Соловьева (лаборатория Х.С. Коштоянца) показали, что введение эрготоксина, полностью блокирующее симпатическую иннервацию ПЖ, приводит к выраженному подавлению панкреатической секреции в ответ на ацидификацию ДПК. Таким образом, регуляция панкреатической секреции есть сложный физиологический и не до конца изученный акт, в котором определенную роль играют и нервные, и гуморальные механизмы. Это объясняет отсутствие возможности полного блокирования панкреатической секреции имеющимися в настоящее время лекарственными веществами в безопасных дозах.

Ацидификация ДПК у больных ХП обнаружена в большом количестве клинических наблюдений. Одной из ведущих ее причин являлась экзокринная панкреатическая недостаточность [16, 32, 46]. При этом у ряда больных ацидификация была преходящей (преимущественно в постпрандиальный период), у многих — постоянной с крайне низким уровнем рН в ДПК (< 3). Действительно, у многих пациентов без гиперацидности и синдрома непрерывного кислотообразования в межпищеварительном периоде могут отмечаться нормальные значения внутридуоденального рН за счет нейтрализующего действия слюны, ощелачивания в антральном отделе, наличия механизма периодической межпищеварительной панкреатической секреции [33]. Ацидификация ДПК закономерно вызывает секрецию S-клетками секретина в кровь, вероятно, в нормальных (или повышенных) концентрациях. Причем длительная ацидификация будет приводить к пролонгированию секреции секретина. Поскольку слизистая оболочка ДПК у больных ХП с экзокринной недостаточностью характеризуется нормальным содержанием S-клеток, можно предполагать, что синтез и секреция секретина также сохранены [34]. Таким образом, площадь под кривой концентрация—время для секретина должна быть повышена как минимум в постпрандиальном периоде.

Итак, уровень рН в ДПК является важнейшим регулятором экспрессии S-клетками секретина и экзокринной панкреатической секреции: 4,5 — это пороговая величина рН в ДПК, при которой выделение секретина в кровь энтероцитами минимально. При значениях рН ниже этой величины секретин-релизинг-пептид (а возможно, и фосфолипид А<sub>2</sub> [42]) стимулирует секрецию секретина в кровь [39].

Нельзя не отметить значимость дуоденопанкреатического механизма торможения панкреатической секреции. Механизм достаточно сложен, многие аспекты изучены только на экспериментальных моделях и не могут быть полностью экстраполированы на человека. Определенно известно о значении ХК- и секретин-релизинг-пептидов

(последний у человека пока не выделен). Эти релизинг-факторы, являясь пептидами, секретлируемыми энтероцитами, разрушаются протеазами в просвете ДПК. При низкой концентрации последних отмечается накопление релизинг-факторов, что сопровождается стимуляцией секреции секретина и ХК в кровь с последующей стимуляцией секреции ПЖ. Учитывая известный факт существования физиологической гиперсекреции, патологически низкая и стойкая концентрация протеаз в просвете ДПК в постпрандиальном периоде будет отмечаться только при снижении панкреатической секреции ферментов более чем на 95% (атрофия и фиброз большей части ПЖ). В то же время снижение секреции бикарбонатов в 2 раза приведет к падению рН в ДПК до 3 и ниже в постпрандиальном периоде (у лиц с как минимум нормальной желудочной секрецией). При этом наблюдается необратимое ингибирование активности трипсина — основного естественного антагониста релизинг-пептидов. Таким образом, ацидификация ДПК приводит к вторичному дефициту эндогенных панкреатических ферментов, усилению панкреатической секреции, появлению симптомов экзокринной панкреатической недостаточности и увеличению риска атаки ХП.

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

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

### Курение

Показано возрастание риска развития алкогольного панкреатита при наличии дополнительного фактора — курения. В этом случае панкреатит развивается в более раннем возрасте. В последние годы стало известно, что панкреатиты у курящих наблюдаются в 2 раза чаще, чем у некурящих [52], и риск развития заболевания растет в зависимости от количества выкуриваемых сигарет [56]. Курение сигарет приводит к истощению запасов витаминов С и А, а также снижает сывороточный уровень других антиоксидантов, что обуславливает повреждение ткани железы

свободными радикалами [14]. Существуют данные о снижении активности ингибитора трипсина у курильщиков [29], что повышает риск внутрипротоковой активации ферментов.

Что особенно важно, компоненты табачного дыма снижают *панкреатическую секрецию бикарбонатов* [28], что приводит к повышению вязкости панкреатического сока [29] и снижению рН в ДПК. В этих условиях возможны также преципитация белка с закупоркой просветов протоков ПЖ белковыми пробками и развитием локальной панкреатической гипертензии, увеличение стимулирующего влияния гастроинтестинальных пептидов на экзокринную панкреатическую секрецию.

### Алкоголь

Механизм возникновения панкреатитов на фоне приема алкоголя до конца не изучен. Возможны следующие негативные влияния алкоголя на ПЖ.

1. Этанол вызывает спазм сфинктера Одди. В исследованиях R. Laugier и соавт. орошение области большого дуоденального соска раствором этанола приводило к значительному повышению базального давления в главном панкреатическом протоке, что затрудняло отток панкреатического секрета [40].

2. Пероральный прием алкоголя закономерно усиливает стимулированную желудочную секрецию, увеличивая тем самым ацидификацию ДПК [43, 49]. В то же время под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, в котором содержится избыточное количество белка и отмечается низкая концентрация бикарбонатов [27]. В связи с этим создаются условия для выпадения белковых преципитатов в виде пробок, которые obtурируют панкреатические протоки, а в ряде случаев кальцифицируются, усугубляя имеющуюся гипертензию [47]. Таким образом, действие этанола на интрадуоденальный рН сочетанное — за счет падения рН в ДПК из-за гиперацидности в желудке и за счет снижения секреции бикарбонатов в ПЖ.

3. В опытах *in vitro* показано, что алкоголь стимулирует секрецию активированных ферментов, по-видимому, вследствие нарушения баланса между протеазами и их ингибиторами в соке ПЖ, но не известно, происходит ли это *in vivo*. Предполагается, что в панкреатическом секрете у людей, злоупотребляющих алкоголем, повышено отношение трипсиногена к ингибиторам трипсина, что предрасполагает к внутрипротоковой активации ферментов [24]. К настоящему моменту имеются только экспериментальные данные, доказывающие снижение активности ингибитора трипсина на фоне приема алкоголя у крыс [50]. Необходимо отметить, что у пациентов с алкогольным ХП соотношение активности протеаз к

липазе в дуоденальном секрете высокое ввиду значительного превалирования в нем трипсина и химотрипсина. Возможно, протеолитическая инактивация липазы у этих пациентов в патогенезе экзокринной недостаточности более важна, чем при нормальной функции ПЖ.

### Инфекция *H. pylori*

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

Негативное воздействие *H. pylori* на слизистую оболочку желудка, вероятно, реализующееся и на системном уровне, обусловлено чрезмерным выделением агрессивных факторов (аммиак, липополисахарид) и активацией лейкоцитов с гиперэкспрессией провоспалительных цитокинов. Каждый из этих факторов может негативно влиять на физиологию ПЖ и потенцировать прогрессирование различных панкреатических заболеваний.

J. Jaworek и соавт. изучали влияние интрадуоденального  $\text{NH}_4\text{OH}$  на плазменные уровни гастрина и секрецию ПЖ у собак с панкреатической fistulой [37]. Кроме того, был оценен эффект  $\text{NH}_4\text{OH}$  на секреторную деятельность *in vitro* изолированных ацинусов ПЖ крысы. Авторы определили, что интрадуоденальное введение  $\text{NH}_4\text{OH}$  существенно и дозозависимо увеличивает синтез белка в экзокринной паренхиме и вызывает повышение плазменных концентраций гастрина. Точно так же в изолированных панкреатических ацинусах увеличение концентрации  $\text{NH}_4\text{OH}$  коррелировало с выделением амилазы. Сделано заключение: в то время как  $\text{NH}_4\text{OH}$  стимулирует базальную панкреатическую секрецию (видимо, посредством увеличенного выделения гастрина), ингибирование  $\text{NH}_4\text{OH}$  стимулированной секреции обусловлено (по крайней мере, частично) его прямым действием на панкреатические ацинусы.

Y. Nogi и соавт. исследовали эффект вакуолизирующего токсина *H. pylori* на секрецию ферментов в изолированных ацинусах крысы [36]. Авторы выявили дозозависимое снижение секреции амилазы при введении названного токсина.

Безусловно, полученные результаты нельзя полностью перенести на модель ХП у человека, поскольку в данных исследованиях изучалось влияние изолированных компонентов бактерии и аммиака на ПЖ в экспериментальных моделях, только частично напоминающих физиологию человека. Однако недооценивать имеющиеся наработки также нельзя, потому что в ряде кли-

нических исследований отмечено, что эффективная эрадикационная терапия улучшает течение ХП [4, 8, 44].

Установлено, что у человека *H. pylori* ингибирует синтез и экспрессию соматостатина желудочными D-клетками. При хроническом геликобактерном гастрите отмечается сокращение антральной плотности D-клеток с возвратом их числа к норме после эрадикационной терапии. Вследствие *H. pylori*-индуцированного ингибирования синтеза и выделения соматостатина плотность G-клеток и синтез гастрин значительно увеличиваются. Результат всех вышеуказанных гормональных изменений — повышение желудочной кислотной секреции без любых изменений чувствительности париетальных клеток к гастрину. Экзокринная панкреатическая секреция, как известно, ингибируется соматостатином, однако паракринный эффект снижения экспрессии соматостатина в слизистой оболочке желудка, вряд ли, может влиять на нее. Вместе с тем ацидификация ДПК может стимулировать панкреатическую секрецию посредством выделения секретина. Кроме того, гастрин проявляет слабый ХК-подобный эффект на панкреатическую секрецию [51].

В исследовании, выполненном на группе из 19 здоровых добровольцев (11 *H. pylori*-позитивных), было определено, что постпрандиальная и межпищеварительная секреция гастринна была выше при наличии *H. pylori* [31]. Межпищеварительная панкреатическая секреция амилазы, липазы и химотрипсина также была достоверно выше у *H. pylori*-позитивных лиц, в то время как постпрандиальная панкреатическая секреция ферментов имела лишь тенденцию к повышению.

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

## Лечение панкреатитов

### Уменьшение секреторного напряжения в поджелудочной железе

На сегодняшний день основным лечебным воздействием, направленным на уменьшение давления в протоковой системе ПЖ за счет непосредственного влияния на функциональную активность органа, а также за счет уменьшения желудочной секреции (подавление секреции гастринна), считается применение синтетического аналога соматостатина — октреотида [2]. Его назначение может считаться и профилактической мерой по предупреждению развития деструктивных и осложненных форм панкреатита [6].

В последнее время стали появляться данные, свидетельствующие о некоторой переоценке эффектов октреотида. Так, в недавнем метаанализе, посвященном сравнению эффективности человеческого соматостатина (6 исследований) и октреотида (7 исследований) при лечении ОП, было продемонстрировано, что такой важный показатель, как снижение смертности, отмечен только при лечении нативным соматостатином [54], что мало применимо в широкой клинической практике ввиду кратковременности действия и чрезвычайно высокой стоимости препарата.

Регуляторный пептид 5-лейэнкефалина (даларгин) угнетает панкреатическую и желудочную секрецию, обладает обезболивающим действием, однако его эффективность отмечена лишь в простых сравнительных исследованиях и отдельных сериях наблюдений.

На фармакологическом рынке долгие годы существуют ингибиторы протеаз (апротонин и др.). Следует подчеркнуть, что из всех блокаторов протеаз только габексат — низкомолекулярный ингибитор трипсина проникает в паренхиму ПЖ и парапанкреатические ткани, блокируя активированные протеазы (к сожалению, в РФ препарат пока не зарегистрирован). Остальные ингибиторы протеаз не оказывают никакого воздействия на панкреатическую секрецию, связывая ферменты только в сыворотке крови. Кроме того, апротонин является естественным ингибитором протеаз и изготавливается из ПЖ, слюнных желез и легких животных. Соответственно препарат содержит «балластный» чужеродный белок и очень часто вызывает аллергические реакции. Существует мнение, что частое, в большей степени необоснованное, применение апротонина у больных ХП способствует прогрессированию внешнесекреторной недостаточности ПЖ [1], что возможно связано с аутоиммунными нарушениями, которые он провоцирует [3].

Интересны экспериментальные данные, представленные Т.Т. Nevalainen, согласно которым местные анестетики и нейролептические препараты являются ингибиторами фосфолипазы А<sub>2</sub> и оказывают заметное воздействие на ее активность при экспериментальном ОП [35]. Однако, несмотря на то что были разработаны различные агенты, ингибирующие активность фосфолипазы А<sub>2</sub> посредством различных механизмов, ни один из них пока не признан подходящим для широкого клинического применения [38].

Уменьшение панкреатической секреции достигается введением антимагнетоболитов, поскольку цитостатики 5-фторурацил и фторафур избирательно накапливаются в ПЖ, угнетая синтез белков. Считается, что раннее однократное или двукратное применение инфузии 5-фторурацила в дозе 10 мг на 1 кг массы тела больного в сутки в сочетании с другими компонентами комплекс-

ной терапии приводит к регрессу клинических симптомов заболевания и снижению панкреатической гиперферментемии [6]. Но эти препараты обладают выраженным токсическим действием (супрессия гемопоэза и регенераторных процессов, выраженная гепатотоксичность), поэтому показания к их применению в последние годы ограничиваются; в случае их назначения могут быть рекомендованы только короткие курсы.

Создание функционального покоя ПЖ достигается максимально полной блокадой желудочной секреции, что обеспечивает снижение синтеза естественных стимуляторов ее активности – ХК и секретина. Для эффективного лечения ОП и атаки ХП интрагастральный рН на протяжении всего периода обострения должен быть не ниже 4,0. Ранее это контролировалось проведением непрерывной аспирации желудочного содержимого тонким зондом, однако в связи с появлением высокоактивных антисекреторных средств такой подход используется только при наличии других показаний к его применению (фармакологически неуправляемый дуоденостаз, парез кишечника и др.) [14, 55].

В настоящее время для блокады желудочной секреции применяют блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина [9, 25] и *ингибиторы протонной помпы* (ИПП) [12, 13, 20]. Предпочтение отдается последней группе препаратов ввиду более мощного и длительного антисекреторного действия. Ограничивает применение  $H_2$ -рецепторов гистамина не только низкая их эффективность относительно ИПП, но и ряд других недостатков:

1)  $H_2$ -блокаторы связываются с рецептором обратимо, поэтому для получения желаемых результатов необходимо, чтобы в крови постоянно поддерживалась значительная концентрация лекарства;

2) они блокируют только один из путей активации секреции;

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

4) выраженность их эффекта определяется максимальной концентрацией в крови.

Учитывая, что различные поколения ИПП отличаются по фармакодинамике и продолжительности действия, предпочтение отдается лансопразолу и рабепразолу [3, 15, 16, 23]. Продолжение приема ИПП является основным в реабилитационном периоде и их отмена должна быть постепенной под контролем клинических проявлений, данных лабораторно-инструментальных исследований и общего самочувствия больного [13].

Доступность, относительно низкая стоимость ИПП по сравнению с синтетическими аналогами соматостатина и ингибиторами протеаз, возможность длительного применения при низком количестве побочных эффектов способствовали введению этих препаратов в качестве обяза-

тельных в схемы комплексного лечения ХП. Целесообразность данной тактики доказана во многих исследованиях [3, 7, 15–17, 23, 26] и регламентирована на национальном уровне [22]. Другими словами, причисление ХП к группе кислотозависимых заболеваний обусловлено тем, что эффективное лечение таких больных возможно лишь при довольно длительном снижении кислотности желудочного сока.

Одной из немногих проблем, возникающих при лечении панкреатитов блокаторами панкреатической секреции, является резистентность части больных к тем или иным антисекреторным средствам. По данным различных авторов, их число колеблется от 11,5 до 25% [11, 19], что требует проведения суточного мониторинга рН желудочного содержимого для подбора наиболее эффективного препарата, его дозы и времени приема. Такой тактики можно избежать, назначая современные препараты с максимально прогнозируемым, быстрым и мощным антисекреторным действием, в частности рабепразол, характеризующийся наиболее быстрым, длительным эффектом в отношении блокады секреции соляной кислоты, а также минимальной зависимостью от генетического полиморфизма CYP2C19 в отличие от всех ИПП.

В ходе проведенных нами исследований [16] удалось доказать, что введение ИПП в схему комплексного лечения ХП приводит к уменьшению интенсивности и купированию болевого абдоминального синдрома, что позволяет проводить более раннюю отмену анальгетиков. Чем выраженнее и продолжительнее эффект ИПП, тем больше повышается рН в желудке и ДПК, прерывая один из ведущих механизмов гиперстимуляции ПЖ (ХК-секретинный), что и определяет более значительное снижение интенсивности и купирование болевого абдоминального синдрома. Дополнительными механизмами, сопутствующими вышесказанному, можно считать устранение явлений гастродуоденита за счет более выраженного и стабильно стойкого повышения гастродуоденального рН, а также своевременную активацию непосредственно в ДПК полиферментных препаратов, воздействующих по механизму отрицательной связи на панкреатическую секрецию [16]. Необходимость применения ИПП при ХП косвенно доказывает позитивная на фоне лечения динамика сывороточных концентраций про- и противовоспалительных цитокинов, четко коррелирующая с уровнем подавления кислотообразования (см. таблицу). Аналогичная картина прослежена при анализе сывороточных значений р-амилазы и липазы. Более выраженная редукция плазменных концентраций маркеров воспаления ПЖ на фоне приема ИПП происходит вследствие уменьшения панкреатической секреции под воздействием описанных выше механиз-

Содержание IL-1, IL-1Ra, TNF- $\alpha$  и IL-10 в сыворотке крови  
больных хроническим панкреатитом, динамика на фоне проводимой терапии

Цитокины	Сутки от начала лечения	Содержание цитокинов в группах, пг/мл			
		Омепразол 20	Омепразол 40	Рабепразол 20	Контрольная группа
IL-1	До лечения	199,7±11,7*	211,7±14,2*	204,6±12,8*	22,7±1,9
	1-е	154,7±7,4*	109,6±10,9*	78,9±7,7**	
	5-е	134,2±5,8*	95,7±9,8*	64,4±3,1**	
	10-е	112,9±6,9*	75,6±4,2*	51,2±2,2**	
	21-е	99,5±6,1*	57,3±4,7*	25,4±1,9**	
IL-1Ra	До лечения	184,2±12,8*	177,6±9,7*	185,3±10,1*	15,1±1,4
	1-е	174,9±5,6*	115,8±7,4*	77,8±3,7**	
	5-е	170,1±8,8*	98,8±6,6*	54,1±3,2**	
	10-е	87,±7,3*	45,3±2,3*	29,7±1,5**	
	21-е	41,2±3,6*	18,7±1,7	19,9±1,5	
TNF- $\alpha$	До лечения	236,7±27,2*	219,9±14,8*	245,2±21,2*	26,8±1,4
	1-е	197,5±14,5*	159,7±11,2*	135,7±9,6*	
	5-е	174,5±13,8*	112,7±6,9*	78,4±3,2**	
	10-е	168,7±9,4*	89,1±3,4*	51,3±3,1**	
	21-е	154,2±7,8*	79,6±2,7*	32,1±0,8**	
IL-10	До лечения	97,6±7,6*	101,7±8,7*	109,8±9,9*	18,6±0,8
	1-е	90,4±6,4*	76,5±7,7*	69,8±4,5*	
	5-е	75,9±6,6*	74,7±5,3*	33,2±3,3**	
	10-е	71,9±5,4*	54,8±4,9*	23,9±1,8**	
	21-е	37,6±4,2*	21,8±1,5	17,1±1,4	

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

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

мов (ХК-секретинный и повышение активности капсулированных ферментных препаратов в ДПК при  $pH > 5,0$ ). Длительное действие и наиболее выраженный антисекреторный эффект рабепразола способствовали более адекватной реализации вышеназванных механизмов.

Таким образом, ИПШ следует вводить в схему комплексного лечения обострения ХП, поскольку они существенно уменьшают выраженность болевого абдоминального синдрома. Кроме того, в одном из наших исследований удалось доказать, что выраженная интенсивность болевого абдоминального синдрома может расцениваться как маркер состояния гиперацидности [18].

#### **Предотвращение ацидификации двенадцатиперстной кишки и эффективная заместительная терапия**

На первый взгляд, лечение синдрома мальабсорбции, возникающего у больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, кажется достаточно легким. Действительно, банальный пероральный прием экзогенных панкреатических ферментов с заместительной целью должен быть весьма эффективным. Однако полная коррекция

стеатореи достигается не так часто. Это связано с множеством факторов, учет которых необходим для адекватного лечения больных с экзокринной недостаточностью ПЖ.

В физиологических условиях ПЖ продуцирует около 2 л панкреатического сока в сутки. Этот объем содержит в 10 раз больше ферментов и зимогенов, чем требуется для нормального переваривания пищи – так называемая физиологическая гиперсекреция [14].

При экзокринной недостаточности ПЖ наряду со снижением синтеза панкреатических ферментов наблюдается снижение секреции бикарбонатов, что приводит к прогрессирующему падению  $pH$  в ДПК. При  $pH$  ниже 4,0 и 3,0 соответственно липаза и трипсин инактивируются очень быстро, причем это не зависит от концентрации ферментов в растворе. Кроме того, при падении интрадуоденального  $pH$  происходит снижение преципитации желчных кислот, нарушается формирование мицелл, в результате чего дополнительно нарушается всасывание жиров [14].

Таким образом, клиническая манифестация экзокринной недостаточности ПЖ зависит от ряда вторичных факторов, куда входят:

– особенности гастроинтестинальной моторики (гипомоторная дискинезия желудка и/или дуоденостаз – снижение рН пищевого комка, увеличение экспозиции кислоты в ДПК);

– особенности желудочной секреции (гиперацидность, непрерывное кислотообразование при инфицированности *H. pylori*, злоупотреблении алкоголем);

– особенности билиарной секреции (снижение объема секретируемой желчи при диффузных заболеваниях печени, в первую очередь алкогольных);

– последствия абдоминальной хирургии (состояние после резекции желудка, холецистэктомии, билиодигестивного шунтирования и др.).

Несмотря на широкий перечень причин развития вторичной экзокринной недостаточности ПЖ, наиболее частыми из них являются гиперсекреция соляной кислоты и инактивация ферментов в просвете двенадцатиперстной и тощей кишки [41]. Если постпрандиальный рН в желудке зависит как от индивидуальных особенностей секреции, так и от количества пищи и времени ее нахождения в желудке, то интрадуоденальный рН зависит от остаточной секреции бикарбонатов ПЖ, секреции бикарбонатов тонкой кишкой, от разведения объемом, а также от количества соляной и желчных кислот. Поэтому коррекция вышеперечисленных нарушений может способствовать как уменьшению проявлений внешнесекреторной панкреатической недостаточности, так и полному ее купированию.

Подъем интрадуоденального рН на фоне применения блокаторов желудочной секреции не только уменьшает инактивацию панкреатических ферментов, но и предотвращает осаждение желчных кислот и улучшает переваривание липидов. Поэтому для достижения максимального терапевтического действия ферментов рекомендуется сочетать их с антацидами, блокаторами  $H_2$ -рецепторов гистамина или ингибиторами протонной помпы, причем дозы и режим приема этих препаратов подбираются индивидуально.

Если блокаторы  $H_2$ -рецепторов гистамина не эффективны в купировании стеатореи, показано применение ИПП, которые к настоящему времени хорошо зарекомендовали себя в комплексной терапии внешнесекреторной недостаточности ПЖ [30, 45, 48]. По данным E.P. DiMagno, в случае неэффективности заместительной ферментной терапии в отношении стеатореи (до 90 000 ЕД липазы на прием пищи) введение омепразола в комплексную терапию увеличивает всасывание жиров на 40% [30].

По нашим наблюдениям, у больных с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ тяжелой степени, резистентных к терапии креоном в высоких дозах, достаточно эффективным оказался рабепразол [10]. В исследование были включены

пациенты с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью (эластаза кала менее 100 мкг/г), получавшие в качестве заместительной терапии креон 100–150 тыс. ЕД FIP липазы в сутки. Критериями включения были персистирующая стеаторея, прогрессирующая белково-энергетическая недостаточность, диарейный синдром, метеоризм, дискомфорт в животе, отсутствие эффекта при увеличении дозы креона до 30 тыс. ЕД FIP липазы на прием пищи и при дополнительном приеме антацидных препаратов. По данным суточного мониторинга рН желудочного содержимого, гипоацидность отмечена у 11 из 92 обследованных больных (12,0%) – они были исключены из исследования. У оставшихся пациентов (81) на фоне как нормаацидности, так и гиперацидности отмечена ацидификация ДПК со среднесуточным дуоденальным рН от 1,8 до 4,4. Средний рН в ДПК составил  $2,7 \pm 0,31$ .

С учетом выявленных изменений дополнительно назначались омепразол и рабепразол (2-й этап исследования). Все больные (81) были рандомизированы на 3 группы, получавшие соответственно:

– 1-я группа (30 человек) – рабепразол 20 мг в сутки;

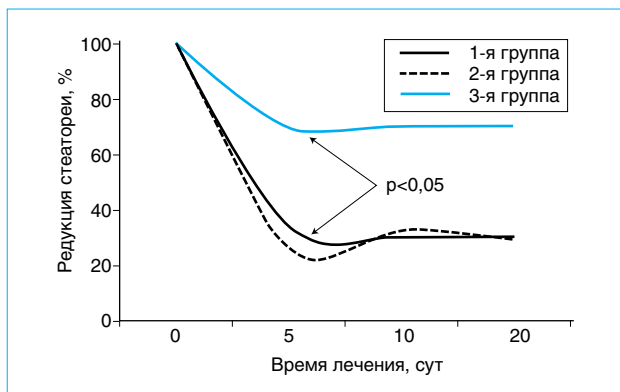
– 2-я группа (31 человек) – рабепразол 10 мг в сутки;

– 3-я группа (20 человек) – омепразол 40 мг в сутки.

Всем пациентам с заместительной целью была назначена терапия креоном из расчета 100 тыс. ЕД FIP липолитической активности в сутки. У принимавших до начала исследования более высокие дозы полиферментных препаратов для чистоты эксперимента дозы были уменьшены до 100 тыс. ЕД FIP.

Исходно на фоне заместительной ферментной терапии нейтральный жир в испражнениях определялся у всех больных. К 5-м суткам лечения во всех группах выявлено достоверное снижение частоты стеатореи ( $p < 0,05$ ). Так, отсутствие стеатореи на фоне терапии ИПП и креоном по данным копрологического исследования отмечено у 66,7, 74,2 и 30,0% соответственно в 1, 2 и 3-й группах (см. рисунок) с сохранением наметившейся тенденции к моменту окончания исследования. Как видно на рисунке, уже к 5-м суткам стеаторея редуцировалась достоверно чаще у больных, получавших в составе терапии рабепразол без значимых различий между 1-й и 2-й группами.

Итак, внешнесекреторная недостаточность ПЖ, проявляющаяся, в частности, снижением секреции бикарбонатов, характеризуется декомпенсацией механизмов ошелачивания в ДПК, даже у больных с нормальным уровнем кислотообразования в желудке. Прием полиферментных препаратов в энтеросолюбильной оболочке, защищающей минимикросферы креона в желудке, в



Редукция стеатореи у больных хроническим панкреатитом на фоне проводимой терапии. К 5-м суткам отчетливо просматривается достоверно более выраженная редукция стеатореи в группах больных, получавших в составе терапии рабепразол без значимых различий между 1-й и 2-й группами [10]

данных условиях является далеко не всегда адекватной мерой. С учетом ацидификации в ДПК растворение кислотозащитной оболочки большинства гранул полиферментного препарата происходит в проксимальных отделах тощей кишки, где не отмечается имеющее место в ДПК повышение активности липазы желчными кислотами. Нельзя исключить и тот факт, что в результате высвобождения части ферментов непосредственно в ДПК большинство из них инактивируется при  $pH < 4,0$ .

С учетом указанных механизмов эндогенно синтезируемые ферменты в условиях первичного их дефицита также частично инактивируются при низких значениях  $pH$  в ДПК, что приводит к вторичной панкреатической недостаточности, еще более усугубляя первичную внешнесекреторную недостаточность ПЖ. Косвенно это подтверждается отсутствием у некоторых больных эффекта от повышения дозы полиферментных препаратов и приема антацидов, поскольку в первом случае дозозависимый эффект не реализуется по названным выше причинам, а антациды в силу механизма их действия и имеющихся нарушений не способны адекватно повысить интрадуоденальный  $pH$ .

Назначение ИПП привело к редукции стеатореи, диарейного синдрома и метеоризма более чем у 70% больных, причем у части из них дозы полиферментного препарата были уменьшены. Достигнутый эффект также доказывает значимость ацидификации ДПК как одной из причин вторичной панкреатической недостаточности и частичной инактивации принимаемых полиферментных препаратов.

Следует остановиться на эффективности выбранных схем терапии, прослеживаемой на всех этапах исследования. Так, в группах, получавших в составе терапии рабепразол, по

сравнению с принимавшими омепразол отмечен наибольший клинический эффект, не зависящий от выбранных суточных доз препарата. То есть эффективность рабепразола в суточной дозе 10 мг и 20 мг оказалась близкой. Конечно, полученные результаты трудно поддаются анализу из-за относительно небольшого количества больных в группах и требуют проведения дальнейших исследований, однако логичное объяснение все же есть. У больных ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ отсутствует необходимость круглосуточного подавления кислотообразования в желудке, поскольку ХК-секретинный механизм патогенеза ХП к данной стадии заболевания уже давно реализован и не имеет патогенетического значения.

Обращает внимание заметная разница анализируемых показателей в группах, получавших омепразол и рабепразол. По всей видимости, ведущим фактором является то, что омепразол в отличие от рабепразола метаболизируется преимущественно системой цитохромов P450 (CYP2C19 и CYP3A4). Как известно, при ХП имеются существенные изменения (индукция) системы цитохрома P450 [53]. Индукция цитохрома P450 при ХП служит защитным механизмом, однако последний может оказаться вредным, если истощены запасы антиоксидантов (что имеет место при ХП с внешнесекреторной недостаточностью) или применяется препарат, метаболизирующийся посредством системы цитохромов P450, что в условиях повышенного образования свободных радикалов при ХП может приводить к повреждению паренхимы ПЖ за счет окислительного стресса [53]. Немаловажное значение может иметь ускорение метаболизма омепразола в условиях индукции системы цитохрома P450.

Существенным является и тот факт, что применение блокаторов желудочной секреции у части больных ХП с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью, получающих заместительную полиферментную терапию, может быть достаточно длительным. С учетом относительной безопасности препаратом выбора является рабепразол. Опираясь на данные проведенных исследований, можно сделать вывод, что вполне достаточной является суточная доза рабепразола 10 мг, принимаемая утром.

Довольно высокий показатель отсутствия эффекта лечения (20–30%) даже на фоне применения рабепразола свидетельствует о существовании дополнительных механизмов, усугубляющих синдром мальабсорбции при ХП. К числу последних могут быть отнесены бактериальная контаминация тонкой кишки, персистенция *H. pylori*, билиарная дисфункция, нарушения мембранного пищеварения в тонкой кишке, продолжение употребления алкоголя и табакокурения.

## Список литературы

1. Геллер Л.И. Фармакотерапия обострений хронического панкреатита // Клин. мед. — 1994. — Т. 72, № 2. — С. 48–51.
2. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гройзик К.Л. Препараты соматостатина в неотложной панкреатологии: состояние и перспектива // Вестн. интенсивной тер. — 1998. — № 3 (Реаниматология). — С. 19–24.
3. Губергриц Н.Б. Лечение панкреатитов. Ферментные препараты в гастроэнтерологии. — М.: Медпрактика-М, 2003. — 100 с.
4. Губергриц Н.Б., Христич Т.Н. Клиническая панкреатология — Донецк: Лебедь, 2000. — 416 с.
5. Долгинский И.Л. О влиянии кислот на отделение сока поджелудочной железы: Дис. — СПб, 1894.
6. Заривчацкий М.Ф., Блинов С.А. Острый панкреатит. — Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2002. — 103 с.
7. Зинчук Л.И., Ветлугаева И.Т., Бедин В.В. и др. Антисекреторная терапия при острым и хроническом панкреатите // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2003. — № 6. — С. 24–27.
8. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А., Демочко Е.А. и др. Ранние и отдаленные эффекты эрадикационной терапии у больных хроническим панкреатитом при наличии инфекции *Helicobacter pylori* // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2003. — Т. 13, № 3. — Прил. 19. (Материалы VI Междунар. симпозиума «Диагностика и лечение заболеваний, ассоциированных с *Helicobacter pylori*» 26–27 мая 2003 г.). — С. 66.
9. Калягин А.Н. Современный взгляд на применение кваматела при панкреатитах // Consilium medicum. — 2004. — Прил. 1 (Гастроэнтерология). — С. 17–19.
10. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2004. — Т. 14, № 2. — С. 78–83.
11. Лея Ю.Я. Современная оценка кислотообразования желудка // Клин. мед. — 1996. — Т. 74, № 3. — С. 13–16.
12. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Дичева Д.Т., Овсянникова Е.В. Эффективность ингибитора протонной помпы омепразола (лосека МАПС) при хроническом панкреатите в стадии обострения // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2001. — Т. 11, № 6. — С. 54–57.
13. Маев И.В., Казюлин А.Н., Дичева Д.Т., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит: Учебное пособие. — М.: ВУНМИЗ МЗ РФ, 2003. — 80 с.
14. Маев И.В., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Современные подходы к диагностике и лечению хронического панкреатита // Качество жизни. Медицина. — 2004. — № 2 (5). — С. 65–69.
16. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Пирогова А.И., Овсянникова Е.В. Эффективность париета в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. — 2003. — № 3. — С. 18–24.
17. Минушкин О.Н., Щеголев А.А., Масловский Л.В., Сергеев А.В. Результаты применения препарата ланзап у больных с острым и хроническим панкреатитом // Практ. врач. — 2002. — № 1. — С. 42–46.
18. Овсянникова Е.В. Использование антисекреторных средств в лечении больных хроническим панкреатитом: Автореф. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 20 с.
19. Охлбыстин А.В. Использование внутрижелудочной рН-метрии в клинической практике: Метод. рекомендации для врачей. — М., 1996. — 31 с.
20. Охлбыстин А.В., Буклис Э.Р. Современные возможности терапии хронического панкреатита // Лечащий врач. — 2003. — № 5. — С. 32–36.
21. Попельский Л.Б. О секреторно-задерживающих нервах поджелудочной железы: Дис. — СПб, 1896.
22. Стандарты «Диагностики и терапии кислотозависимых заболеваний, в том числе и ассоциированных с *Helicobacter pylori*». Проект программы. Второе московское соглашение, 6 февраля 2004 г. // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2004. — № 2. — С. 5–12.
23. Старостин Б.Д. Комбинированная терапия хронического панкреатита (двойное слепое плацебо-контролируемое пилотное исследование) // Эксп. клин. гастроэнтерол. — 2003. — № 3. — С. 58–65.
24. Хендерсон Д.М. Патофизиология органов пищеварения: Пер. с англ. — М.—СПб: Бином — Невский Диалект, 1997. — С. 197–224.
25. Хомерики С.Г., Хомерики Н.М. Новые аспекты патогенетического лечения панкреатитов // Рус. мед. журн. — 2000. — № 7. — С. 288–290.
26. Щеголев А.А., Будурова М.Д., Гребенева Л.С. и др. Лансопразол в лечении острого и хронического панкреатита у хирургических больных // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. — 2002. — Т. 12, № 3. — С. 84–87.
27. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита // Клин. мед. — 2001. — Т. 79, № 9. — С. 15–20.
28. Vynum T.E., Solomon T.E., Johnson L.R., Jacobson E.D. Inhibition of pancreatic secretion in man by cigarette smoking // Gut. — 1972. — Vol. 13. — P. 361–365.
29. Chowdhury P., Bone R.C., Louri D.B., Rayford P.L. Effect of cigarette smoke on human serum inhibitory capacity and antitrypsin concentration // Am. Rev. Respir. Dis. — 1982. — Vol. 126. — P. 177–179.
30. DiMaggio E.P. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 15, N 3. — P. 477–486.
31. Dominguez-Munoz J.E., Malferttheiner P. Effect of *Helicobacter pylori* infection on gastrointestinal motility, pancreatic secretion and hormone release in asymptomatic humans // Scand. J. Gastroenterol. — 2001. — Vol. 36. — P. 1141–1147.
32. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis // Am. J. Gastroenterol. — 2004. — Vol. 99. — P. 1350–1354.
33. Geus W.P., Eddes E.H., Gielkens H.A. et al. Postprandial intragastric and duodenal acidity are increased in patients with chronic pancreatitis // Aliment. Pharmacol. Ther. — 1999. — Vol. 13. — P. 937–943.
34. Hauge T., Persson J, Sjolund K. Neuropeptides in the duodenal mucosa of chronic alcoholic heavy drinkers // Alcohol Alcohol. — 2001. — Vol. 36. — P. 213–218.
35. Hevalainen T.J. Phospholipase A<sub>2</sub> in acute pancreatitis // Scand. J. Gastroenterol. — 1998. — Vol. 23. — P. 897–904.
36. Hori Y., Takeyama Y., Shinkai M. et al. Inhibitory effect of vacuolating toxin of *Helicobacter pylori* on enzyme secretion from rat pancreatic acini // Pancreas. — 1999. — Vol. 18. — P. 324–327.
37. Jaworek J., Bilski J., Jachimczak B. et al. The effects of ammonia on pancreatic enzyme secretion *in vivo* and *in vitro* // J. Physiol. Pharmacol. — 2000. — Vol. 51. — P. 315–332.
38. Koike K., Moore E.E., Moore F.A. et al. Phospholipase A<sub>2</sub> mediates neutrophil priming and lung injury after mesenteric ischemia-reperfusion // Am. J. Physiol. — 1995. — Vol. 269. — P. 397–409.
39. Konturek S.J., Pepera J., Zabielski K. et al. Brain-gut axis in pancreatic secretion and appetite control // J. Physiol. Pharmacol. — 2003. — Vol. 54. — P. 293–317.
40. Laugier R., Gerolami R., Renou C. Sphincter of Oddi manometry: Paradoxical response to secretin but not to CCK in alcoholic patients with no pancreatic disease // Int. J. Pancreatol. — 1998. — Vol. 23. — P. 107–114.

41. *Legg E.F., Spencer A.M.* Studies on the stability of pancreatic enzymes in duodenal fluid to storage temperature and pH // *Clin. Chim. Acta.* – 1975. – Vol. 65. – P. 175–179.
42. *Li J.P., Chang T.M., Wagner D., Chey W.Y.* Pancreatic phospholipase A<sub>2</sub> from the small intestine is a secretin-releasing factor in rats // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – P. 526–532.
43. *Llanos Ó.L., Swierczek J.S., Teichmann R.K.* et al. Effect of alcohol on the release of secretin and pancreatic secretion // *Surgery.* – 1977. – Vol. 81. – P. 661–667.
44. *Niemann T., Larsen S., Mouritsen E.A., Thorsgaard N.* *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1997. – Vol. 32. – P. 1201–1203.
45. *Proesmans M., De Boeck K.* Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes // *Eur. J. Pediatr.* – 2003. – Vol. 162, N 11. – P. 760–763.
46. *Rasmussen L., Oster-Jorgensen E., Qvist N.* et al. The effects of omeprazole on interdigestive motility and early postprandial levels of gastrin and secretin // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1992. – Vol. 27. – P. 119–123.
47. *Sahel J., Sarles H.* Modifications of pure human pancreatic juice induced by chronic alcohol consumption // *Dig. Dis. Sci.* – 1979. – Vol. 24. – P. 897–905.
48. *Sarner M.* Treatment of pancreatic exocrine deficiency // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27, N 11. – P. 1192–1195.
49. *Schaffalitzky de Muckadell O.B., Fahrenkrug J.* Secretion pattern of secretin in man: regulation by gastric acid // *Gut.* – 1978. – Vol. 19. – P. 812–818.
50. *Singh M., LaSure M.M., Bockman D.E.* Pancreatic acinar cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet // *Gastroenterology.* – 1982. – Vol. 82. – P. 425.
51. *Solomon T.E., Jaworek J.* Comparative potencies of cholecystokinin and gastrin for gastric and pancreatic secretion in dogs // *Gastroenterology.* – 1984. – Vol. 86. – P. 1260.
52. *Talamini G., Bassi C., Falconi M.* et al. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44. – P. 1301–1311.
53. *Tran T.M.* et al. Effects of a proton pump inhibitor in cystic fibrosis // *Acta Pediatr.* – 1998. – Vol. 87. – P. 553–558.
54. *Ulrich C.D.* Novel applications of somatostatin analogues in gastroenterology. Pancreatitis: clinical evidence defining benefits // *Postgraduate institute for medicine,* 2002.
55. *Uomo G.* Pancreatic head mass: How can we treat it? Acute pancreatitis: conservative treatment // *JOP. J. Pancreas (Online).* – 2000. – Vol. 1 (suppl. 3). – P. 130–137.
56. *Yen S., Hsieh C.C., MaMahon B.* Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis // *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 116. – P. 407–414.