Российский журнал боли
2020, т. 18, № 2, с. 40-46
https://doi.org/10.17116/pain20201802140

Russian Journal of Pain
2020, vol. 18, no 2, pp. 40-46
https://doi.org/10.17116/pain20201802140

Хроническая абдоминальная боль при хроническом панкреатите: патогенез, клинические фенотипы и современная концепция терапии

© Е.В. МОРОЗ[1], А.Е. КАРАТЕЕВ[2], Е.В. КРЮКОВ[1]

[1]ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Минобороны России, Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минобрнауки России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Хронический панкреатит (ХП) — тяжелое прогрессирующее заболевание, одним из главных проявлений которого является хроническая абдоминальная боль (ХАБ). Развитие ХАБ при ХП носит комплексный характер. Центральным элементом патогенеза ХАБ является периферическая сенситизация, связанная с прямым активирующим действием трипсина на ноцицепторы (через рецепторы, активируемые протеазами) и хроническим воспалением. Причинами боли могут быть повреждение и воспаление ткани поджелудочной железы, а также повреждение нервов — ветвей чревного сплетения, проходящих через толщу поджелудочной железы, с развитием элементов невропатической боли. Важная роль также уделяется центральной сенситизации и психоэмоциональным нарушениям. Контроль ХАБ включает отказ от вредных привычек (прием алкоголя и курение), ферментную заместительную терапию, применение аналгетиков (парацетамола, нестероидных противовоспалительных препаратов, опиоидов), а также, при наличии показаний, антидепрессантов и антиконвульсантов. В обзоре рассмотрен ряд ключевых положений и клинических рекомендаций по лечению боли при ХП.

Ключевые слова: *хронический панкреатит, хроническая абдоминальная боль, периферическая сенситизация, центральная сенситизация, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты, опиоиды, ферментная заместительная терапия, хирургическое лечение.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мороз Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-3797-893X
Каратеев А.Е. — https://orcid.org/0000-0002-3797-893X
Крюков Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-8396-1936
Автор, ответственный за переписку: Каратеев А.Е. — e-mail: aekarat@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В. Хроническая абдоминальная боль при хроническом панкреатите: патогенез, клинические фенотипы и современная концепция терапии. *Российский журнал боли*. 2020;18(2):40–46. https://doi.org/10.17116/pain20201802140

Chronic abdominal pain in chronic pancreatitis: pathogenesis, clinical phenotypes and modern concept of therapy

© E.V. MOROZ[1], A.E. KARATEEV[2], E.V. KRYUKOV[1]

[1]N.N. Burdenko Main Military Clinical Hospital, Moscow, Russia;
[2]V.A. Nasonova Research Institut of Rheumatology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Chronic pancreatitis (CP) is a severe progressive disease, one of the main manifestations of which is chronic abdominal pain (CAP). The development of the CAP is complex. The central element of the CAP pathogenesis is peripheral sensitization associated with the direct activating effect of trypsin on nociceptors (PAR) and chronic inflammation. The cause of pain may be damage and inflammation of the pancreatic tissue, its compression by massive calcifications and pseudocysts, hypertension of the Virsung duct, etc. In addition, damage to the nerves — branches of the abdominal plexus that pass through the thickness of the pancreas, with the development of elements of neuropathic pain may occur. An important role also have the central sensitization and psychoemotional disorders. Control of the CAP should be include the rejection of bad habits (alcohol and smoking), enzyme replacement therapy, the use of analgesics (paracetamol, NSAIDs, opioids), as well as, if indicated, antidepressants and anticonvulsants.

Keywords: *chronic pancreatitis, chronic abdominal pain, peripheral sensitization, central sensitization, paracetamol, NSAIDs, opioids, enzyme replacement therapy, surgical treatment*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Moroz E.V. — https://orcid.org/0000-0002-3797-893X
Karateev A.E. — https://orcid.org/0000-0002-3797-893X
Kryukov — https://orcid.org/0000-0002-8396-1936
Corresponding author: Karateev A.E. — e-mail: aekarat@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Moroz EV, Karateev AE, Kryukov EV. Chronic abdominal pain in chronic pancreatitis: pathogenesis, clinical phenotypes and modern concept of therapy. *Russian journal of pain*. 2020;18(2):40–46. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/pain20201802140

Хронический панкреатит (ХП) — гетерогенное хронические прогрессирующее заболевание, характеризующееся абдоминальной болью, необратимыми структурными изменениями поджелудочной железы (ПЖЖ), экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточностью, а также синдромом нарушенного всасывания [1]. В Европе частота ХП составляет 5—10 случаев на 100 тыс. населения, причем распространенность этого тяжелого заболевания имеет тенденцию к нарастанию. В нашей стране число больных ХП существенно выше: 27,4—50,0 случаев на 100 тыс. населения. ХП отмечается преимущественно у лиц трудоспособного возраста — его начало относится к 35—50 годам жизни. Имеются четкие гендерные различия: мужчины болеют ХП примерно в 3 раза чаще, чем женщины. Основным этиологическим фактором этого заболевания считается злоупотребление алкоголем (60—70% случаев), однако в целом патогенез ХП носит мультифакторный характер — он включает комплексное влияние генетической предрасположенности (мутации генов *CFTR* и *SPINK1*, дефицит α1-антитрипсина и прочее), особенностей питания, курения, метаболического синдрома, нарушения микробного равновесия кишечника, коморбидных заболеваний, а также ряда психосоциальных факторов [2—4].

Хроническая абдоминальная боль (ХАБ) — одно из ключевых проявлений ХП, которое отмечается у 80—90% пациентов с этим заболеванием. ХАБ является важнейшим фактором, определяющим тяжесть страданий, потерю трудоспособности и социальной активности при ХП. Поэтому эффективный контроль ХАБ занимает принципиальную позицию среди терапевтических подходов при ведении больных с ХП, не менее важную для сохранения достойного качества жизни и трудовой деятельности, чем коррекция хронической внешнесекреторной панкреатической недостаточности [5, 6]. Так, российские эксперты И.В. Маев и соавт. в своем обзоре, посвященном фармакотерапии ХП, ставят обезболивание на первое место среди главных задач врача при лечении этого заболевания [1].

Хроническая абдоминальная боль при хроническом панкреатите: клинический рисунок

В начальных стадиях заболевания боль возникает эпизодически в периоды обострения, сопровождающиеся массивным разрушением панкреатоцитов и выбросом свободного трипсина. Хорошо известный врачам рисунок панкреатической боли характеризуется интенсивными болевыми ощущениями в проекции ПЖЖ (эпигастральная область и левое подреберье) с иррадиацией в спину, с формированием «опоясывающей боли». Следует отметить, что появление данного симптома во многом определяется не только поражением ПЖЖ, но и скоплением газов в поперечной ободочной кишке. На высоте приступа развитие пареза кишечника приводит к выраженному метеоризму во всех отделах кишечника, при котором боль принимает разлитой характер и ощущается по всему животу. Реактивное воспаление примыкающей к ПЖЖ брюшины способно резко усиливать боль, вызывая висцеральный рефлекс скелетной мускулатуры передней брюшной стенки с локальным защитным спазмом последней (картина «острого живота»). Разрешение острого воспаления ПЖЖ под влиянием естественных защитных механизмов или проведенного лечения сопровождается в первые годы течения ХП полным купированием боли [7, 8].

Приступы острой боли при ХП могут возникать достаточно часто, особенно если сохраняется действие провоцирующих факторов (алкоголя, курения, холедохолитиаза). Так, R. Shah и соавт. при оценке течения ХП у 25 259 больных отметили регоспитализацию в течение первых 30 дней после обострения заболевания в 26,7% случаев [9].

В дальнейшем, по мере развития ХП, боль принимает постоянный характер. J. Machicado и соавт. оценили течение ХП у 1 024 больных в ходе трех наблюдательных исследований (NAPS2), проведенных в США [7]. Согласно полученным данным, ХАБ отмечалась у 91,6% пациентов. При этом наиболее часто — у 48,5% — боль носила постоянный умеренный или выраженный характер (в среднем 5,2 балла по 10-балльной числовой рейтинговой шкале) с периодическими эпизодами сильной боли. Реже встречалось течение болезни с периодическими эпизодами очень сильной боли (24,0%), эпизодами умеренной или слабой боли (12,8%) или постоянной умеренной или слабой боли (6,3%). У 27,1% больных ХАБ стала причиной стойкой потери трудоспособности и инвалидизации.

Если при обострении ХП боль имеет привычный паттерн («опоясывающая боль»), то хроническая боль, связанная со структурными изменениями ПЖЖ (фиброзом, формированием псевдокист), панкреолитиазом и внутрипротоковой гипертензией, более локализована — она определяется в эпигастральной области и левом подреберье, усиливается после еды и уменьшается при голодании, в положении сидя и наклоне вперед [7, 8]. В обзоре, посвященном вопросам диагностики и лечения панкреатической боли, H. Nechutova и соавт. приводят следующую схему локализации боли при ХП: боли в эпигастральной области — 68%, левом подреберье — 50%, правом подреберье — 32%, околопупочной области — 25%, подвздошной области — 12%, в спине (уровень Th X позвонка) — 39%, межлопаточной области — 6% (данные обследования 311 пациентов) [10].

Следует принять во внимание, что картина ХАБ при ХП может существенно меняться вследствие осложнений этого заболевания, в частности поражения Фатерова сосочка (дуоденальный папиллит, стриктуры), развития билиарной гипертензии и холедохолитиаза, а также язвы двенадцатиперстной кишки [7, 8]. При длительном течении болезни ХАБ может приобретать разлитой неопределенный характер с появлением «невропатических» дескрипторов (в частности, описание ее как «жгучей», «холодящей»), сопровождаться кожной гипералгезией, иррадиацией в левое плечо и появлением болезненности при пальпации места прикрепления *m. sternocleidomastoideus* к медиальному краю ключицы (симптом Мюссе). У некоторых пациентов с длительным течением ХП отмечается диссонанс между высокой интенсивностью боли и умеренной выраженностью фиброза ПЖЖ и гиперамилаземией. Такая клиническая картина позволяет думать о подключении невропатической боли и «центральных» механизмов формирования хронической боли (центральная сенситизация, ЦС) [1, 7—9].

ХАБ при ХП сопровождается развитием психоэмоциональных нарушений, которые существенно ухудшают общее состояние пациентов. Так, W. Balliet и соавт., обследовавшие 692 больных ХП, выявили признаки де-

прессии у 52% [11]. В работе S. Han и соавт. проведено сравнение уровней тревоги и депрессии с использованием опросника HADS у 93 больных ХП [12]. Среднее значение депрессии или тревоги составило 18,3±8,4 для курящих и 12,5±7,1 для некурящих пациентов, т.е. в обоих случаях определялись клинически значимые психические нарушения.

Патогенез ХАБ

Периферическая сенситизация

Центральное место в развитии ХАБ принадлежит периферической сенситизации. Периферические болевые рецепторы являются окончаниями тонких немиелинизированных или слабомиелинизированных нервных волокон (С и Аδ волокна), причем большинство рецепторов в обычном состоянии относится к категории «молчащих», т.е. обладающих очень высоким порогом активации. Повреждение клеток ПЖЖ, вызванное различными агрессивными факторами — алкоголем и продуктами его метаболизма, свободными жирными кислотами при метаболическом синдроме, свободным трипсином при нарушении оттока панкреатического секрета в случае литиаза вирсунгова протока и др., приводит к появлению в межклеточном пространстве большого количества активных субстанций, на которые реагируют ноцицепторы ПЖЖ. Это ионы H^+, K^+, продукты перекисного окисления, брадикинин, АТФ и провоспалительные медиаторы. Основную роль здесь играет свободный трипсин, способный непосредственно возбуждать ноцицепторы, взаимодействуя с расположенными на их поверхности рецепторами, активируемыми протеазами 2-го типа (Protease-activated receptors, PAR-2) [13—15].

Разрушение панкреатоцитов и элементов межклеточного матрикса приводит к появлению большого количества продуктов распада, так называемого молекулярного комплекса повреждения (DAMP — damage-associated molecular patterns), привлекающего резидентные макрофаги и нейтрофилы и вызывающего развитие локальной воспалительной реакции. Образующиеся при этом цитокины (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли альфа, гамма-интерферон, провоспалительные медиаторы, такие как простагландин E_2, лейкотриены и др., вызывают сенситизацию действующих и активацию «молчащих» ноцицепторов [13—15].

Экспериментальные работы показывают, что хроническое воспаление ткани ПЖЖ сопровождается изменением мембран тонких нервных волокон с открытием потенциал-зависимых трансмембранных ионных каналов K_1 (Kv). Происходит стойкое изменение мембранных структур — увеличение количества ионных (кальциевых) каналов транзиторных рецепторных потенциалов (TRP — transient receptor potential). В ряде экспериментальных работ показано увеличение количества ионных каналов, в частности ваниллоидного рецептора — TRPV1, TRPV4 (transient receptor potential vanilloid) и TRP анкерина 1-го типа (TRPA1) на мембране нейронов при поражении ПЖЖ [13—15].

TRPV1 играет ключевую роль в развитии периферической сенситизации, поскольку реагирует не только на транзиторные токи, но и на повышение температуры и уровень ионов H^+, а также на другие физические и химические стимулы, возникающие при хроническом воспалении. Роль TRPV1 в патогенезе боли при ХП продемонстрирована на биологических моделях ХП — концентрация TRPV1 и экспрессия мРНК белка TRPV1 в панкреатических ноцицепторах повышены в 4 раза по сравнению с контролем. Молекула TRPV1 также может принимать участие в развитии боли при обострениях ХП, при которых из разрушенных панкреатоцитов выделяется активный трипсин, непосредственно возбуждающий ноцицепторы (через PAR-2). Не менее важную роль играет другой представитель семейства ионных каналов — TPRV4, с которым связывается повышение температурной и осмотической чувствительности. Исследования на лабораторных животных с индуцированным ХП показывают, что использование ингибиторов TPRV4, таких как HC067047, существенно снижает гиперчувствительность болевых рецепторов [13—15].

Таким образом, биологической основой периферической сенситизации является вызванное хроническим воспалением повышение проницаемости и снижение трансмембранного потенциала нервных окончаний ноцицептивных нейронов, формирующих болевые рецепторы. Вследствие этого даже небольшие по интенсивности местные стимулы — температурные (локальная гипертермия при воспалении), химические (снижение pH) или механические (повышение давления в системе вирсунгова протока) могут вызывать активацию ноцицепторов и выраженный потенциал действия, формируя интенсивное болевое ощущение.

Невропатическая боль при ХП

Еще одним элементом патогенеза ХАБ может быть прямое повреждение нервов, осуществляющих иннервацию ПЖЖ. Агрессивные протеолитические ферменты из поврежденных панкреатоцитов способны разрушать «биологическую защиту» нервных сплетений — эпи- и периневриум, шванновские клетки и миелиновую оболочку. Это создает условия для прямого негативного воздействия клеток воспалительного ответа, цитокинов и провоспалительных медиаторов на нервные волокна («перинейрональная инвазия»). По сути в ткани ПЖЖ возникает неврит тонких нервов, проходящих через толщу органа и осуществляющих иннервацию, в частности системы вирсунгова протока. Кроме этого, нервные волокна могут сдавливаться кальцинатами и псевдокистами, формирующимися в ткани ПЖЖ при длительном течении ХП [13—15].

В ответ на повреждение нервные окончания начинают выделять нейротрофины (важную роль здесь играет ось неуртурин (neurturin, NRTN)/GFRa2), способствующие новообразованию тонких немиелинизированных нервных волокон и нейропластическим процессам. По данным экспериментальных работ, повышение концентрации NRTN и GAP-43 (белка, ассоциирующегося с нейрональным ростом и нейропластическими процессами) сопровождается отчетливым усилением абдоминальной боли при ХП [13—15].

Большое значение в патогенезе неврита при ХП могут иметь поражение островков Лангерганса и вторичный сахарный диабет, при котором возникают гипергликемия и системные метаболические нарушения, приводящие к развитию диабетической полиневропатии.

Таким образом, при ХП возникают условия для органического повреждения элементов соматосенсорной системы с развитием истинной невропатической боли.

Элементы центральной сенситизации при ХП

Постоянное афферентное возбуждение, вызванное хроническим воспалением ПЖЖ, приводит к активации глиального окружения нейронов «первого переключения» ноцицептивной системы (в задних рогах спинного мозга), которое сопровождается гиперпродукцией субстанции Р, кальцитонин ген-родственного пептида, а также нейротрофинов, таких как фактор роста нервов альфа [16, 17]. Этот процесс вызывает пролиферацию астроцитов и микроглиальных клеток, активацию клеток макрофагального ряда и гиперпродукцию цитокинов и медиаторов воспаления. Многие из этих субстанций имеют собственные рецепторы на поверхности нейронов, после взаимодействия с которыми происходит открытие лигандассоциированных ионных каналов, уменьшение трансмембранного потенциала и значительное снижение порога возбудимости. Важную роль здесь играют рецепторы пуринергической системы (P2Y12, P2RX4), а также рецепторы глутамата (NMDA), широко представленные в синаптической зоне, активация которых вызывает инфлюкс ионов Ca^{2+} и выход из клетки ионов K^{+}. Эффект сенситизации усиливается небольшими «триггерными токами», которые возникают в микроокружении нейронов. «Триггерные токи» могут вызвать деполяризацию мембраны нейронов вплоть до возникновения потенциала действия [14, 15, 18].

В итоге нейроны ноцицептивной системы становятся существенно более восприимчивыми к афферентным стимулам и субпороговые болевые и даже неболевые стимулы, исходящие от рецепторов брюшной полости, могут вызывать выраженное болевое ощущение. Нейропластические изменения, развивающиеся вначале на уровне задних рогов спинного мозга, в последующем захватывают и вышележащие отделы ноцицептивной системы. Это сопровождается изменением реакции центральной нервной системы (ЦНС) на боль и формированием психоэмоциональных нарушений, таких как депрессия, тревожность, нарушение сна и повышенная утомляемость [14, 15, 18].

Отражением нейропластических изменений, развивающихся в ЦНС при ХП, являются структурные и функциональные изменения ткани мозга, которые можно выявить при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ). Так, J. Frøkjær и соавт. провели МРТ (сканер 3 Тесла) 23 больным ХП и 14 добровольцам [19]. Показано статистически значимое изменение структуры серого вещества миндалевидного тела, поясной коры, островка и префронтальной коры у больных ХП, причем изменения структуры коррелировали с выраженностью и продолжительностью ХАБ. T. Hansen и соавт. провели МРТ-спектроскопию для определения метаболической активности ЦНС у 21 больного ХП и 23 добровольцев [20]. В ходе этого исследования показано статистически значимое повышение уровня глутамата/креатина в передней поясной коре у больных ХП по сравнению с добровольцами. При этом пациенты с высоким уровнем содержания глутамата в передней поясной коре испытывали более интенсивную ХАБ, чем пациенты с умеренной или низкой интенсивностью боли (p=0,039).

Наличие гипералгезии у больных ХП, которая может быть связана с ЦС, подтверждается при использовании количественного сенсорного тестирования (КСТ). В одном из последних исследований в этом направлении L. Kuhlmann и соавт. [21] провели КСТ 91 больному ХП и 28 здоровым добровольцам (не испытывающим боли). Согласно полученным данным, у пациентов с ХП отмечалось снижение порога боли на давление в дорсальном и абдоминальном панкреатическом дерматоме, а также L4 дерматоме (p<0,05), на электрическую стимуляцию — в дорсальном панкреатическом дерматоме и L1 дерматоме (p<0,05); длительность холодового теста составила у больных ХП в среднем 56,4 с, в контроле 118,9 с (p<0,001).

Контроль хронической абдоминальной боли при хроническом панкреатите

Ведущая позиция среди рекомендаций по контролю ХАБ при ХП отводится изменению образа жизни и отказу от вредных привычек, способствующих развитию и прогрессированию этого заболевания, — приема алкоголя и курения [1, 22—24]. В недавно опубликованных европейских рекомендациях по лечению ХП в разделе «Медицинские стратегии лечения боли при ХП» (Medical therapeutic strategies for pain in CP) эта рекомендация ставится на первое место (уровень рекомендаций по системе GRADE 1B).

В отношении фармакотерапии ХАБ при ХП традиционно упоминается использование анальгетиков, к которым относят парацетамол, препараты из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и трамадол [22—24]. Так, И.В. Маев и соавт. [1] пишут: «Согласно рекомендациям, при интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков (парацетамола или нестероидных противовоспалительных средств — НПВС), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу». Европейские гастроэнтерологи предлагают для контроля ХАБ при ХП следовать «лестнице обезболивания» ВОЗ (уровень рекомендаций 1B). Они рекомендуют использовать как первую ступень лечения парацетамол, который имеет преимущество перед НПВП по своей безопасности. В качестве второй ступени рекомендуется назначать трамадол, третьей — короткие курсы сильных опиоидов (с учетом возможных осложнений, в том числе привыкания) [24].

Любопытно отметить, что нам не удалось найти каких-либо исследований (при поиске в системе PubMed), в которых оценивались бы эффективность и безопасность парацетамола и НПВП для лечения ХАБ при ХП. Хорошо изученная область применения НПВП в панкреатологии — профилактика острого панкреатита (ОП) после проведения эндоскопических манипуляций на ПЖЖ [25]. Имеются также данные по успешному использованию НПВП (кратковременно) для купирования боли и контроля воспалительной реакции при ОП [26—29]. Однако в отношении их применения для контроля ХАБ данные практически отсутствуют. Поэтому рекомендация использовать эти лекарства при ХП, особенно на регулярной основе, представляется не совсем обоснованной.

Следует помнить, что НПВП могут вызывать тяжелые осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как язвы и кровотечения [22—24]. Риск данных осложнений у пациентов с ХП представляется особенно высоким, учитывая частое развитие у них эрозивно-яз-

венных изменений желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом хорошо известно, что даже однократный прием НПВП у лиц с язвенным анамнезом может привести к развитию желудочно-кишечного кровотечения или перфорации язвы. Более того, есть данные, что НПВП сами могут вызывать ОП (вероятно, и обострение ХП), хотя они, как указано выше, могут применяться для лечения этого заболевания [30, 31]. Так, S. Hung и соавт. оценили влияние целекоксиба — наиболее безопасного в отношении воздействия на ЖКТ представителя группы НПВП, на риск развития ОП [32]. Исследуемую группу составили 5 095 пациентов, у которых зафиксирован хотя бы один эпизод ОП. Оказалось, что прием целекоксиба существенно повышал риск развития этого заболевания — ОШ 5,62 (95% ДИ 3,33—9,46).

Парацетамол считается более безопасным препаратом, чем НПВП, тем не менее его прием, особенно в высоких дозах, может повышать риск развития желудочно-кишечного кровотечения [33]. На фоне приема парацетамола также возможно развитие ОП. В 2018 г. Y. He и соавт. представили описание случая ОП, возникшего у 32-летней женщины после приема 8 таблеток парацетамола по 325 мг [34]. Эти же авторы провели анализ литературы и нашли описание еще 11 случаев ОП, вызванных парацетамолом. S. Chen и соавт. [35] оценили влияние парацетамола при его передозировке на риск развития ОП. Исследуемую группу составили 2958 пациентов с диагностированным отравлением парацетамолом (период с 2000 по 2011 г.), группу контроля — 11 832 лиц, соответствующих по возрасту и полу. Согласно полученным данным, частота ОП оказалась в 3,11 раз выше у пациентов, принимавших парацетамол, чем у пациентов контрольной группы: 11,2 и 3,61 случая на 10 000 человеко-лет [35].

Одним из наиболее действенных методов контроля боли при ХП является применение ферментных препаратов (ФП). Эта терапия не только снижает выраженность экзокринной панкреатической недостаточности и способствует коррекции синдрома нарушенного всасывания, но и уменьшает основные симптомы ХП. Широко распространенная теория объясняет противоболевой эффект ФП механизмом отрицательной обратной связи — поступление ферментов извне подавляет продукцию холецистокинина, мощного индуктора синтеза эндогенного трипсина панкреатоцитами, тем самым устраняя негативное действие этого фактора и снижая выраженность повреждения и воспаления ткани ПЖЖ [1, 36].

Так, метаанализ 17 РКИ (n=511), проведенный D. de la Iglesia-García и соавт., показал, что применение ФП при ХП статистически значимо по сравнению с исходным уровнем и действием плацебо снижает уровень ХАБ [37]. В качестве примера можно привести исследование J. D'Haese и соавт. [38], которые изучали действие панкреатина у 294 больных ХП. Длительность лечения составила 12 мес; за этот период отмечены статистически значимое снижение интенсивности ХАБ и улучшение качества жизни пациентов (p<0,001).

Одним из направлений лечения ХАБ при ХП является использование антиоксидантов — β-каротина, витаминов С и Е, селена, метионина с целью подавления окислительного стресса, возникающего вследствие хронического воспаления и повреждения клеток ПЖЖ, вызванного активными протеолитическими ферментами [39, 40]. С целью изучения эффективности этих препаратов проведена серия клинических работ, показавших неоднозначные результаты. Так, Кохрановское общество выполнило метаанализ 12 исследований (n=585), 6 из них представляли плацебо-контролируемые РКИ, в которых оценивалась эффективность антиоксидантов при ХП. Использование этих препаратов в течение от 1 до 6 мес обеспечивало небольшое, но статистически значимое снижение интенсивности ХАБ, превосходившее действие плацебо: среднее отличие составило –0,33 по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (95% ДИ –0,64 — –0,02, p=0,04). При этом число больных с полным купированием боли у пациентов группы активной терапии и контроля не различалось, а количество побочных эффектов оказалось существенно выше у пациентов, принимавших антиоксиданты [41].

В качестве дополнительного метода лечения ХАБ при ХП, учитывая возможную роль невропатической боли (следствие органического поражения нервных волокон, проходящих через толщу ПЖЖ) и ЦС, предлагается использовать антидепрессанты и габапентиноиды.

Следует отметить, что и здесь, аналогично ситуации с анальгетиками, имеются лишь единичные исследования, в которых изучался терапевтический потенциал этих препаратов при ХП [42]. Так, S. Olesen и соавт. сравнили действие этого препарата (с титрацией дозы от 150 до 600 мг/сут) и плацебо у 64 больных ХП. Через 3 нед число больных с существенным улучшением было статистически значимо выше в группе активной терапии по сравнению с контролем: 44 и 21%, p=0,048 [43]. R. Talukdar и соавт. оценили действие комбинации прегабалина и антиоксиданта по сравнению с плацебо у 87 больных ХП [40]. Курс лечения продолжался 2 мес, после него отмечено статистически значимое преимущество активной терапии. Так, уменьшение интенсивности ХАБ составило у пациентов исследуемых групп в среднем 50,0 и 29,5 мм по ВАШ (p=0,01), число пациентов с полным прекращением боли — 47,6 и 26,7% соответственно (p=0,04).

При неэффективности консервативной терапии ХАБ следует рассмотреть возможность применения эндоскопических и хирургических методов. Так, одной из основных причин сохранения ХАБ является внутрипротоковая гипертензия, связанная с рубцовой деформацией, литиазом вирсунгова протока и большого дуоденального сосочка (БДС). Эндоскопическая папиллосфинктеротомия БДС, установка стентов и удаление крупных конкрементов позволяют улучшить отток панкреатического секрета и существенно уменьшить болевые ощущения. Достаточно широко используются так называемые интервенционные методы лечения — анестезиологические подходы, направленные на блокаду афферентного возбуждения нервов чревного сплетения, иннервирующих ПЖЖ [1, 23, 24]. Используются селективное введение анестетиков и последующая абляция ветвей чревного сплетения под ультразвуковой навигацией, а также электростимуляция спинного мозга (ЭСМ). Недавно опубликованы результаты метаанализа 7 небольших исследований (n=31), в которых оценивалась эффективность ЭСМ для контроля ХАБ при ХП. Показано, что среднее снижение боли (по ВАШ) составило 61%, потребность в опиоидах уменьшилась на 69% [44]. Есть отдельные сообщения об успешном применении для лечения ХАБ транскраниальной магнитной стимуляции [45].

В сложных случаях (например, при формировании выраженного фиброза головки ПЖЖ, крупных кальцинатов

и псевдокист) приходится прибегать к экстракорпоральной ударно-волновой терапии или хирургическому вмешательству — резекции части ПЖЖ и двенадцатиперстной кишки (панкреато-дуоденальная резекция) или внешнему дренированию вирсунгова протока [1, 23, 24]. Конечно, следует помнить о высоком риске осложнений после подобных манипуляций, прежде всего об остром постманипуляционном панкреатите и панкреонекрозе [46].

Заключение

Таким образом, развитие хронической абдоминальной боли при хроническом панкреатите представляет собой сложный многофакторный процесс. Он включает периферическую сенситизацию болевых рецепторов, вызванную «ферментативным взрывом» и воспалением, элементы истинной невропатической боли, связанной с повреждением нервных стволов поджелудочной железы, а также центральную сенситизацию и центральные психоэмоциональные нарушения, такие как депрессия и тревожность. Лечение хронической абдоминальной боли должно носить комплексный характер, направленный на снижение активности локального воспаления и активации периферических болевых рецепторов, а также подавление избыточной активации вышележащих отделов ноцицептивной системы. Далеко не все препараты, которые предлагаются для фармакотерапии боли при хроническом панкреатите, подтвердили свою эффективность в ходе хорошо организованных исследований. Это требует индивидуального подхода при выборе лечебной схемы для пациента и указывает на необходимость дальнейших научных работ в данном направлении.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Маев И.В., Бидеева Т.В., Кучерявый Ю.И., Андреев Д.Н., Буеверов А.О. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций. *Терапевтический архив*. 2018;90(8):81-85.
Maev IV, Bideeva TV, Kucheryavyj YuI, Andreev DN, Buyeverov AO. Pharmacotherapy of chronic pancreatitis from the perspective of modern clinical recommendations. *Terapevticheskij arhiv.* 2018;90(8):81-85. (In Russ.).
2. Rahman A, O'Connor DB, Gather F, Koscic S, Gilgan J, Mockler D, Bashir Y, Memba R, Duggan SN, Conlon KC. Clinical Classification and Severity Scoring Systems in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *Dig Surg*. 2020;37(3):181-191. Epub 2019 Jul 3.
https://doi.org/10.1159/000501429
3. Shimosegawa T. A New Insight into Chronic Pancreatitis. *Tohoku Journal of Experimental Medicine.* 2019;248(4):225-238.
https://doi.org/10.1620/tjem.248.225
4. Barry K. Chronic Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *American Family Physician*. 2018;97(6):385-393.
5. Robinson SM, Rasch S, Beer S, Valantiene I, Mickevicius A, Schlaipfer E, Mann J, Maisonneuve P, Charnley RM, Rosendahl J. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis. *Scientific Reports.* 2019;9(1):7318.
https://doi.org/10.1038/s41598-019-43846-8
6. Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, Abberbock J, Sherman S, Conwell DL, Cote GA, Singh VK, Lewis MD, Alkaade S, Sandhu BS, Guda NM, Muniraj T, Tang G, Baillie J, Brand RE, Gardner TB, Gelrud A, Forsmark CE, Banks PA, Slivka A, Wilcox CM, Whitcomb DC, Yadav D. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. *American Journal of Gastroenterology*. 2017;112(4):633-642.
https://doi.org/10.1038/ajg.2017.42
7. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatology.* 2018;18(1):39-45.
https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.11.012
8. Amann ST, Yadav D, Barmada MM, O'Connell M, Kennard ED, Anderson M, Baillie J, Sherman S, Romagnuolo J, Hawes RH, Alkaade S, Brand RE, Lewis MD, Gardner TB, Gelrud A, Money ME, Banks PA, Slivka A, Whitcomb DC. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the North American Pancreatitis Study 2 cohort. *Pancreas.* 2013;42(2):293-300.
https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31826532e7
9. Shah R, Haydek C, Mulki R, Qayed E. Incidence and predictors of 30-day readmissions in patients hospitalized with chronic pancreatitis: A nationwide analysis. *Pancreatology*. 2018;18(4):386-393.
https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.04.006
10. Nechutova H, Dite P, Hermanova M, Novotny I, Martinek A, Klvana P, Kianicka B, Soucek M. Pancreatic pain. *Wiener medizinische Wochenschrift (1946)*. 2014;164(3-4):63-72.
https://doi.org/10.1007/s10354-014-0265-1
11. Balliet WE, Edwards-Hampton S, Borckardt JJ, Morgan K, Adams D, Owczarski S, Madan A, Galloway SK, Serber ER, Malcolm R. Depressive Symptoms, Pain, and Quality of Life among Patients with Nonalcohol-Related Chronic Pancreatitis. *Pain Research and Treatment.* 2012;978646.
https://doi.org/10.1155/2012/978646
12. Han S, Patel B, Min M, Bocelli L, Kheder J, Wachholtz A, Wassef W. Quality of life comparison between smokers and non-smokers with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(3):269-274.
https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.02.012
13. Poulsen JL, Olesen SS, Malver LP, Frøkjær JB, Drewes AM. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms. *World Journal of Gastroenterology*. 2013;19(42):7282-7291.
https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7282
14. Olesen SS, Krauss T, Demir IE, Wilder-Smith OH, Ceyhan GO, Pasricha PJ, Drewes AM. Towards a neurobiological understanding of pain in chronic pancreatitis: mechanisms and implications for treatment. *Pain Reports.* 2017;2(6):625.
https://doi.org/10.1097/PR9.0000000000000625
15. Atsawarungruangkit A, Pongprasobchai S. Current understanding of the neuropathophysiology of pain in chronic pancreatitis. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology*. 2015;6(4):193-202.
https://doi.org/10.4291/wjgp.v6.i4.193
16. Bouwense SA, Olesen SS, Drewes AM, Frøkjær JB, van Goor H, Wilder-Smith OH. Is altered central pain processing related to disease stage in chronic pancreatitis patients with pain? An exploratory study. *PLoS One*. 2013;8(2):55460.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0055460
17. Liu L, Shenoy M, Pasricha PJ. Substance P and calcitonin gene related peptide mediate pain in chronic pancreatitis and their expression is driven by nerve growth factor. *Journal of the Pancreas.* 2011;12(4):389-394.
18. Teo K, Johnson MH, Truter S, Pandanaboyana S, Windsor JA. Pain assessment in chronic pancreatitis: A comparative review of methods. *Pancreatology*. 2016;16(6):931-939.
https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.09.006
19. Frøkjær JB, Olesen SS, Gram M, Yavarian Y, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with chronic pancreatitis. *Gut*. 2011;60(11):1554-1562.
https://doi.org/10.1136/gut.2010.236620
20. Hansen TM, Muthulingam JA, Drewes AM, Olesen SS, Frøkjær JB. Cingulate glutamate levels associate with pain in chronic pancreatitis patients. *Neuroimage Clinical.* 2019;23:101925.
https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101925
21. Kuhlmann L, Olesen SS, Olesen AE, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Mechanism-based pain management in chronic pancreatitis — is it time for a paradigm shift? *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019;12(3):249-258.
https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1571409

22. Singh VK, Drewes AM. Medical Management of Pain in Chronic Pancreatitis. *Digestive Diseases and Sciences*. 2017;62(7):1721-1728. https://doi.org/10.1007/s10620-017-4605-z

23. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *The Lancet*. 2016;387(10031):1957-1966. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00097-0

24. Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, Löhr JM. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(8):847-854. https://doi.org/10.1016/j.pan.2018.09.016

25. Мороз Е.В., Соколов А.А., Артемкин Э.Н. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов для профилактики острого панкреатита после эндоскопической холангиопанкреатографии (обзор литературы). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук*. 2015;2(102):115-120.
Moroz EV, Sokolov AA, Artemkin EN. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of acute pancreatitis after endoscopic cholangiopancreatography (literature review). *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo centra Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj Akademii medicinskih nauk*. 2015;2(102):115-120. (In Russ.).

26. Baxter KA, Pucher PH, Berry DP, Elberm H, Abu-Hilal M, Marangoni G, Hamady Z. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on severity of acute pancreatitis and pancreatic necrosis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2018;100(3):199-202. https://doi.org/10.1308/rcsann.2017.0205

27. Gülen B, Dur A, Serinken M, Karcıoğlu Ö, Sönmez E. Pain treatment in patients with acute pancreatitis: A randomized controlled trial. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2016;27(2):192-196. https://doi.org/10.5152/tjg.2015.150398

28. Kumar NS, Muktesh G, Samra T, Samanta J, Sinha SK, Dhaka N, Yadav TD, Gupta V, Kochhar R. Comparison of efficacy of diclofenac and tramadol in relieving pain in patients of acute pancreatitis: A randomized parallel group double blind active controlled pilot study. *European Journal of Pain*. 2020;24(3):639-648. https://doi.org/10.1002/ejp.1515

29. Mahapatra SJ, Jain S, Bopanna S, Gupta S, Singh P, Trikha A, Sreenivas V, Shalimar, Garg PK. Pentazocine, a Kappa-Opioid Agonist, Is Better Than Diclofenac for Analgesia in Acute Pancreatitis: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Gastroenterology*. 2019;114(5):813-821. https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000224

30. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Association of Meloxicam Use with the Risk of Acute Pancreatitis: A Case-Control Study. *Clinical Drug Investigation*. 2015;35(10):653-657. https://doi.org/10.1007/s40261-015-0326-2

31. Hung SC, Liao KF, Hung HC, Lin CL, Lai SW, Lin CH. Nabumetone use and risk of acute pancreatitis in a case-control study. *Pancreatology*. 2016;16(3):353-357. https://doi.org/10.1016/j.pan.2016.03.003

32. Hung SC, Hung SR, Lin CL, Lai SW, Hung HC. Use of celecoxib correlates with increased relative risk of acute pancreatitis: a case-control study in Taiwan. *American Journal of Gastroenterology*. 2015;110(10):1490-1496. https://doi.org/10.1038/ajg.2015.259

33. García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology*. 2001;12(5):570-576.

34. He YH, Lu L, Wang YF, Huang JS, Zhu WQ, Guo Y, Li CX, Li HM. Acetaminophen-induced acute pancreatitis: A case report and literature review. *World Journal of Clinical Cases*. 2018;6(9):291-295. https://doi.org/10.12998/wjcc.v6.i9.291

35. Chen SJ, Lin CS, Hsu CW, Lin CL, Kao CH. Acetaminophen Poisoning and Risk of Acute Pancreatitis: A Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(29):1195. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001195

36. Hobbs PM, Johnson WG, Graham DY. Management of pain in chronic pancreatitis with emphasis on exogenous pancreatic enzymes. *World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics*. 2016;7(3):370-386. https://doi.org/10.4292/wjgpt.v7.i3.370

37. de la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, Baston-Rey I, Gonzalez-Lopez J, Prada-Ramallal G, Mukherjee R, Nunes QM, Domínguez-Muñoz JE, Sutton R; NIHR Pancreas Biomedical Research Unit Patient Advisory Group. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2017;66(8):1354-1355. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312529

38. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Löhr M, Rychlik R, Pirilis K, Zöllner Y, Gradl B, Foerster D, Möbius J, Henniges F, Friess H. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas*. 2014;43(6):834-841. https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000131

39. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, Ceyhan GO, Delhaye M, Demir IE, Garg PK, van Goor H, Halloran C, Isaji S, Neoptolemos JP, Olesen SS, Palermo T, Pasricha PJ, Sheel A, Shimosegawa T, Szigethy E, Whitcomb DC, Yadav D; Working group for the International (IAP — APA — JPS — EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(5):720-731. https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.07.006

40. Talukdar R, Lakhtakia S, Nageshwar Reddy D, Rao GV, Pradeep R, Banerjee R, Gupta R, Ramchandani M, Tandan M, Murthy HV. Ameliorating effect of antioxidants and pregabalin combination in pain recurrence after ductal clearance in chronic pancreatitis: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016;31(9):1654-1662. https://doi.org/10.1111/jgh.13332

41. Ahmed Ali U, Jens S, Busch OR, Keus F, van Goor H, Gooszen HG, Boermeester MA. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;8:CD008945. https://doi.org/10.1002/14651858

42. Gurusamy KS, Lusuku C, Davidson BR. Pregabalin for decreasing pancreatic pain in chronic pancreatitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016;2:CD011522. https://doi.org/10.1002/14651858

43. Olesen SS, Bouwense SA, Wilder-Smith OH, van Goor H, Drewes AM. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2011;141(2):536-543. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.04.003

44. Ratnayake CB, Bunn A, Pandanaboyana S, Windsor JA. Spinal Cord Stimulation for Management of Pain in Chronic Pancreatitis: A Systematic Review of Efficacy and Complications. *Neuromodulation*. 2020;23(1):19-25. https://doi.org/10.1111/ner.13051

45. Fregni F, Potvin K, Dasilva D, Wang X, Lenkinski RE, Freedman SD, Pascual-Leone A. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *European Journal of Pain*. 2011;15(1):53-60. https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2010.08.002

46. Манцеров М.П., Мороз Е.В. Реактивный панкреатит после эндоскопических манипуляций на большом дуоденальном сосочке. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2007;3(17):14-23.
Mancerov MP, Moroz EV. Reactive pancreatitis after endoscopic manipulations on the large duodenal papilla. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2007;3(17):14-23. (In Russ.).

Поступила 16.04.20
Received 16.04.20
Принята к печати 27.04.20
Accepted 27.04.20