

Доказательная панкреатология: что мы знаем о хроническом панкреатите к 2020 году?

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич², П. Г. Фоменко², Э. В. Бережная¹, В. С. Рахметова³

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

³Национальный научный медицинский центр, Астана, Республика Казахстан

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, диагностика, лечение

Факты в тысячу раз важнее слов.
И. П. Павлов [1]

К 2020 году достигнут определенный прогресс в изучении патогенеза, динамики развития и возможностей лечения хронического панкреатита (ХП). Эти достижения касаются понимания генетической основы заболевания, связи между ХП и раком поджелудочной железы (ПЖ), определения основ аутоиммунного панкреатита, осознания наличия этапа раннего ХП в цепочке прогрессирования заболевания, роли звездчатых клеток ПЖ и успехов в повышении эффективности заместительной ферментной терапии (ЗФТ) внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ) [44].

Наследственная предрасположенность

Начнем с генетики. Еще в 1996 году D. Whitcomb et al. обнаружили мутацию гена катионического трипсиногена (*PRSS1*, p.R122H), ответственную за развитие наследственного панкреатита [63, 65]. Позже описаны мутации гена ингибитора Казала I типа (*SPINK1*, p.N29I), также известного как панкреатический

секреторный ингибитор трипсина (*PSTI*) [13, 68], гена химотрипсина С (*CTRC*) [31, 39, 47], трансмембранного гена кистозного фиброза (*CFTR*) [7, 42]. Эти мутации различными патогенетическими путями приводят к активации ферментов в паренхиме ПЖ, снижению эффективности механизмов ее самозащиты и т. д. Статистически более высокий уровень мутаций различных генов зарегистрирован у пациентов с идиопатическим и/или алкогольным ХП (табл. 1).

Это мутации генов, кодирующие карбоксипептидазу А1 (*CPA1*) [67], белок, чувствительный к кальциевому рецептору (*CASR*) [9], карбоксилэфирную липазу (*CEL*) [14, 73] и белок плотного соединения клавинов-2 (*CLDN2*) [30, 64]. Тем не менее, не всегда понятно, с помощью каких молекулярных механизмов эти генетические аномалии вызывают панкреатит. Достижением современной панкреатологии является открытие все новых и новых мутаций, predisposing к развитию ХП (табл. 1). Причем

Таблица 1

Генные мутации, ассоциированные с ХП (по T. Shimosegawa, 2019 [44])

Молекула	Ген	Мутация	Механизм	Панкреатит
TRY (трипсин)	<i>PRSS1</i>	p.R122H, p.N29I	Трипсин-зависимый	Наследственный (аутосомно-доминантный)
		p.A16V, p.D22G, p.K23R		Семейный/идиопатический
		p.D100H, p.G208A	Стресс эндоплазматического ретикулума	Идиопатический
	<i>PRSS2</i>	p.G191R		Идиопатический/ алкогольный
PSTI	<i>SPINK1</i>	p.N34S c.IVS3+2T>C	Трипсин-зависимый	Наследственный/семейный/ идиопатический
CTRC	<i>CTRC</i>	p.R254W, p.K247_R254del трипсин		Идиопатический

Молекула	Ген	Мутация	Механизм	Панкреатит
CFTR	CFTR	ΔF508, p.R117H, poly T, p.Q493X, p.R560T, p.R553X, p.N1303K, p.I336K, p.R75Q, p.Q1352H, p.L1156F	Канальцевая дисфункция	Идиопатический
Другие	CPA1 CLDN2- MORC4 CEL CASR	p.V251M	Стресс эндоплазматического ретикулула	Идиопатический
		Rs7057398, rs12688220	Неизвестно	Алкогольный
		CEL-HYB	Стресс эндоплазматического ретикулула	Семейный/идиопатический/ алкогольный
		p.L173P	Нарушение чувствительности к кальцию	Семейный

доказано, что многие из этих мутаций реализуются только при взаимодействии с внешними факторами (злоупотребление алкоголем [24], курение [23, 27]) (рис. 1). Таким образом открывается возможность профилактики развития и прогрессирования ХП [44].

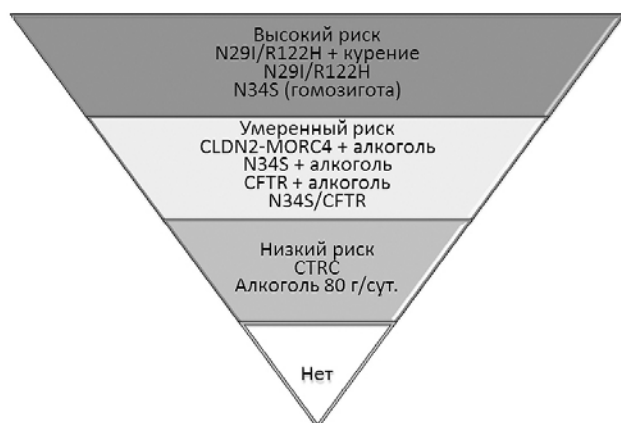


Рис. 1. Взаимодействие генетических и внешних факторов при ХП (по T. Shimosegawa [44]).

ХП и рак ПЖ

К 2020 году получены новые сведения о связи ХП с аденокарциномой ПЖ. Тот факт, что ХП является фактором риска развития рака ПЖ, стал ясен благодаря эпидемиологическим исследованиям, наиболее убедительным среди которых стала работа A. V. Lowenfels et al. [29]. В рамках этого многоцентрового когортного исследования ученые наблюдали за больными ХП (n=1552) на протяжении 5 лет; авторы показали, что риск развития рака ПЖ в 16,5 раза выше у пациентов с ХП по сравнению с контрольной группой [29].

В японском многоцентровом исследовании, проведенном Комитетом по исследованию трудноизлечимых заболеваний ПЖ (RCIPD), анализировали риск развития рака ПЖ у больных ХП; он оказался в 11,8 раза выше, чем в общей популяции [52]. Совокупный риск рака ПЖ составил 2,6%, 5,6%, 8,8% и 12,2% через 10, 15, 20 и 25 лет после установления диагноза ХП, соответственно [52]. Весьма интересен тот факт, что суммарная вероятность неопластического поражения ПЖ у пациентов

с кальцификацией ПЖ достоверно превышала таковую у больных без признаков кальцификации. Риск развития рака ПЖ у пациентов, употреблявших алкоголь в ходе исследования, значительно превосходил аналогичный показатель у больных, воздержавшихся от приема спиртных напитков в это время. Вероятность возникновения опухолей ПЖ достоверно снизилась у пациентов, которым проводилось оперативное лечение ХП, в отличие от больных, не подвергавшихся хирургическому вмешательству по поводу ХП [52]. Результаты исследования показали, что частота развития рака у пациентов, страдающих ХП, носителей мутации p.N34S, составила 18,8%, тогда как у больных, не имевших подобной мутации, она оказалась равна всего 2,3%. Примечателен еще один факт: мутацию *SPINK1* p.N34S чаще обнаруживали у больных раком ПЖ, который развился на фоне ХП, по сравнению с пациентами, у которых неопластическое поражение ПЖ протекало без сопутствующего ХП (37,5% vs 1,9%, соответственно). Не зафиксировав достоверной взаимосвязи между типом генной мутации и частотой возникновения рака ПЖ, исследователи пришли к выводу, что воспаление самой ткани ПЖ может являться важным фактором канцерогенеза железы [52].

Аутоиммунный панкреатит

В последние годы в Европе активно изучаются особенности возникновения и течения аутоиммунного панкреатита (ранее приоритет в этой области принадлежал Японии, Корее, Китаю). M. Vujasinovic et al. (2018) провели в Швеции одноцентровое ретроспективное когортное исследование, в котором приняли участие пациенты с гистологически подтвержденным или очень вероятным аутоиммунным панкреатитом [58]. На протяжении 2004–2018 годов в Каролинской университетской больнице обследовали 71 пациента с аутоиммунным панкреатитом (87% из них имели 1-й тип заболевания, 49% участников являлись лицами мужского пола, средний возраст обследованных составил 49 лет). В указанной когорте больных гистологическое подтверждение диагноза получено в 28% случаев, при этом у 35% пациентов диагностирована желтуха, у 22% участников – острый панкреатит (ОП), у 84% больных – поражение других органов, 39% обследованных отмечали наличие таких неспецифических симптомов, как снижение массы

тела или боль в животе. Рентгенологически отмечали очаговое (76%) и диффузное (27%) увеличение железы, признаки ОП (27%), явления ХП (10%). Большинство пациентов (81%) принимали различные препараты: кортизон (79%), азатиоприн (12%), другие иммунодепрессанты (8%). Части больных выполнено стентирование желчных путей (36%), другим проведены оперативные вмешательства (16%). ВНПЖ развилась у 47% пациентов, в 76% случаев она носила тяжелый характер (фекальная эластаза (ФЭ)-1 <100 мкг/г); сахарный диабет (СД) развился у 21% больных, из них 73% пациентов нуждались в приеме инсулина.

Несколько позже проанализировали функциональное состояние почек у этих же больных [55]. Оказалось, что пациентам с аутоиммунным панкреатитом 1-го типа (27,4%), преимущественно мужчинам, свойственно поражение почек. В случаях ранней диагностики и лечения кортикостероидами оно преимущественно носило легкий характер. Учитывая полученные данные, всем пациентам с аутоиммунным панкреатитом 1-го типа следует проводить регулярный лабораторный контроль почечной функции [55]. Авторы указанного исследования пришли к выводу, что аутоиммунный панкреатит является заболеванием сложным как для диагностики, так и для терапии. Назначение кортикостероидов позволяет добиться клинической ремиссии заболевания у подавляющего большинства пациентов (>90%). Естественное течение заболевания, как правило, сопровождается развитием ВНПЖ и СД. Только у четверти больных при проведении компьютерной томографии обнаруживают характерную форму ПЖ в виде сардельки (что свидетельствует о ее диффузном увеличении), приблизительно в трех четвертях случаев фиксируют наличие очаговой массы, которая может быть ошибочно диагностирована как злокачественная опухоль ПЖ.

Ранний ХП

Концептуальная модель ХП разработана на основании анализа течения ХП, наличия латентного периода без клинических проявлений; она предусматривает воздействие факторов риска, фазу ОП с последующей трансформацией в ХП, аденокарциному ПЖ (рис. 2) [60]. В этой цепочке использован термин «ранний ХП», соответствующий латентному периоду ХП.

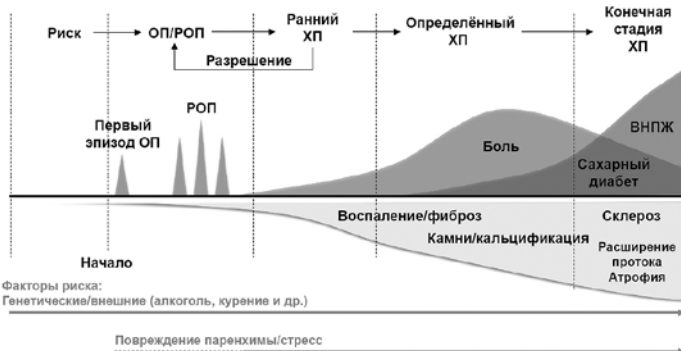


Рис. 2. Концептуальная модель ХП (по Т. Shimosegawa, 2019 [44]).

ХП развивается на базе факторов риска (генетических и внешних) и прогрессирует от субклинической до конечной (поздней) стадии под влиянием патологических ответов на повреждение паренхимы/стресса ПЖ. Ранний ХП – период между ОП/рецидивирующим ОП (РОП) и определенным ХП и является состоянием, которое может быть подвергнуто обратному развитию.

Недавно опубликован Международный консенсус по раннему ХП [62].

Первый вопрос данного Консенсуса посвящен дефиниции этого термина: «Что такое ранний ХП?»

Утверждение: термин «ранний ХП» описывает начальную стадию определенного ХП. *Оценка качества рекомендации низкая; рекомендация условная, согласие условное.*

В этом согласительном документе обсуждаются вопросы, касающиеся диагностики раннего ХП; утверждается, что это заболевание не может быть диагностировано только на основании одного симптома/признака, в частности данных визуализации ПЖ. Необходимо учитывать комбинацию различных проявлений (рис. 3).

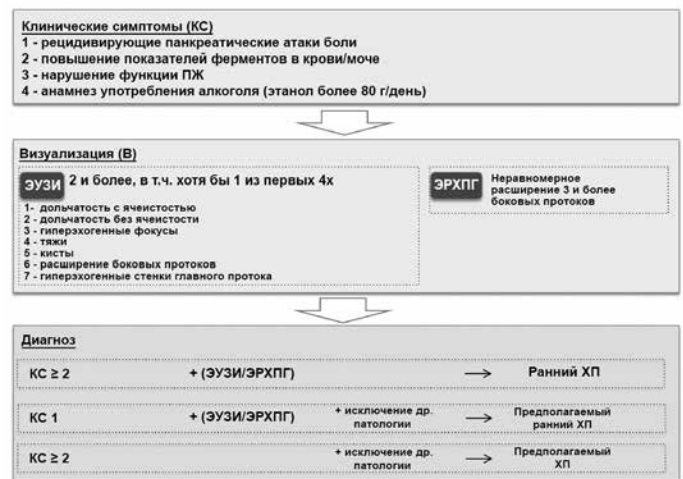


Рис. 3. Диагностические критерии раннего ХП (по Т. Shimosegawa, 2019 [44]).

Примечания. ЭУЗИ — эндоскопическая сонография. ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

В связи с этим ответ на вопрос: «Можно ли диагностировать ранний ХП с учетом комбинации признаков?» сформулирован следующим образом: «Да, можно. Необходимо учитывать наличие факторов риска ХП, низкий риск других заболеваний, клинические проявления, биомаркеры». *Оценка качества рекомендации низкая; рекомендация строгая, согласие слабое.*

В Консенсусе перечислены критерии диагностики раннего ХП, соответствующие модифицированным критериям Японского общества панкреатологов [21]:

А. Клинические/функциональные критерии:

- рецидивирующая абдоминальная боль в верхней части живота (≥2 атак);
- патологические показатели ферментов в сыворотке крови/моче;
- снижение экзокринной функции ПЖ;

- длительное злоупотребление алкоголем (более 80 г/сут).

В. **Визуализация** — эндоскопическая сонография (а или б):

а) более 2 из нижеперечисленных признаков, включая один из первых четырех:

- дольчатость с ячеистостью;
- дольчатость без ячеистости;
- гиперэхогенные фокусы без тени;
- тяжесть;
- кисты;
- расширение боковых протоков;
- гиперэхогенность стенок главного протока.

б) неравномерное расширение более 3 ветвей главного протока по результатам эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Клинические симптомы не надежны в диагностике ХП. Ведущая роль в диагностике раннего ХП отводится визуализации ПЖ и, прежде всего, эндоскопической сонографии, тогда как компьютерная томография и магнитно-резонансная томография считаются недостаточно информативными [22].

Повышают риск прогрессирования изменений ПЖ от раннего до определенного ХП злоупотребление спиртными напитками и курение. Следовательно, важно рекомендовать пациентам с ранним ХП отказаться от курения и употребления алкоголя. Следует контролировать внешне- и внутрисекреторную функцию ПЖ для своевременного назначения ЗФТ. Оптимальным было бы назначение антифибротических средств (см. ниже).

Фиброгенез ПЖ

Проблема фиброгенеза ПЖ тесно связана с проблемой раннего ХП, т. к. именно фиброгенез лежит в основе прогрессирования заболевания. Фиброгенез представляет собой развитие или новообразование фиброзной ткани. В здоровой ПЖ фиброгенез — это хорошо контролируемый регулируемый процесс, который необходим для сбалансированного обмена (синтез — деградация) внеклеточного матрикса (ВКМ) в паренхиме, поддерживающего нормальную структуру ПЖ. Однако при патологии этот процесс разлажен, нарушается баланс между развитием и разрушением фиброзной ткани, что приводит к избыточному накоплению белков ВКМ в органе. В конечном счете все это ведет к патологическому фиброзу [49].

Ключевыми клетками в процессе фиброгенеза в настоящее время признаны панкреатические звездчатые клетки (ПЗК). ПЗК представляют собой резидентные клетки ПЖ, расположенные вокруг базолатеральной части ациноцитов, кровеносных сосудов и малых протоков ПЖ, а также вокруг и внутри островков Лангерганса [70]. При повреждении ПЖ ПЗК подвергаются процессу активации, в результате которого они переходят из состояния покоя в миофибробластоподобный фенотип, характеризующийся потерей липидных капель, содержащих витамин А, экспрессией активационного маркера альфа-актина гладких мышц, повышенной пролиферацией, миграцией и синтезом ВКМ [2]. Роль ПЗК в патологическом фиброгенезе ПЖ изучена, главным образом, в отношении трех патологических состояний: ОП,

ХП и рака ПЖ. В то время как последние два заболевания характеризуются усилением фиброгенеза в ПЖ, ОП у большинства пациентов разрешается. Как описано ниже, ПЗК играют значительную роль не только в процессе патологического фиброгенеза при ХП и раке ПЖ, но также в процессе регенерации/восстановления ПЖ после ОП [49].

Поскольку регулирование ПЗК может использоваться в лечении фиброза при ХП, мы изучили возможность воздействия на этот процесс несколько глубже. Тормозить активность ПЗК могут, как полагают, препараты, обладающие антифибротическим действием: камостат мезилат [32], ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [25], антагонисты рецепторов ангиотензина II [69], антиоксиданты — витамины А, Е, полифенол [16, 71], ингибитор циклооксигеназы-2 — рофекоксиб [37], ингибитор ТФР-бета [33], РРАР-гамма лиганд — препарат триглитазон [43, 54].

С точки зрения молекулярных механизмов патогенеза ХП и важности дисбаланса между протеазами и антипротеазами следует, на наш взгляд, особое внимание обращать на пероральное введение камостата мезилата, синтетического ингибитора трипсина с низкой молекулярной массой. Использование этого препарата на ранней стадии ХП может быть особенно эффективным в предотвращении прогрессирования заболевания с учетом его противовоспалительных, антиоксидантных и антифиброзных механизмов действия [21].

ВНПЖ

Обратимся к ряду публикаций, характеризующих патогенез, диагностику и клинические проявления ВНПЖ. Изменения в составе кишечной микробиоты связаны с рядом воспалительных, метаболических и злокачественных заболеваний. F. Frost et al. изучали взаимосвязь между ВНПЖ и кишечной микробиотой [15]. Проведено секвенирование гена рибосомальной РНК 16S в образцах стула 1795 добровольцев безотягощенного анамнеза в отношении патологии ПЖ. Выполняли также фекальный эластазный тест и количественную визуализацию секрети ПЖ, стимулированной секретинном.

Различия в уровнях эластазы оказались связаны со значительно ($p < 0.0001$) большими изменениями микробиоты, чем с возрастом, индексом массы тела, полом, курением, употреблением алкоголя и диетическими факторами. Значительные изменения в численности 30 таксонов, такие как увеличение количества *Prevotella* ($p < 0.0001$) и уменьшение *Bacteroides* ($p < 0.0001$), указывают на переход от энтеротипа 1 к энтеротипу 2. Изменения в секрети ПЖ, полученные при секретинном тесте, также оказались ассоциированы с изменениями микробного разнообразия ($p < 0.0002$), хотя и в меньшей степени. Таким образом, снижение функции как ацинарных, так и протоковых клеток ПЖ взаимосвязано с изменением состава кишечной микробиоты.

Интересные данные представили W. Huang et al. в систематическом обзоре и метаанализе, посвященном ВНПЖ после ОП [19]. Эпидемиология ВНПЖ после ОП четко не определена. Проанализированы

результаты функциональных тестов у 370 пациентов с ОП при поступлении в стационар и у 1795 больных во время пребывания в стационаре и в течение месяца после выписки (39 исследований). Общая распространенность ВНПЖ во время поступления составила 62% (95% доверительный интервал (ДИ) 39–82%), во время стационарного лечения она достоверно снизилась до 35% (95% ДИ 27–43%). Частота ВНПЖ при тяжелом течении ОП в два раза превышала таковой показатель при легком течении заболевания. Наиболее высокой оказалась частота ВНПЖ при панкреонекрозе алкогольной этиологии. Распространенность ВНПЖ снижалась по мере выздоровления, но сохранялась у трети пациентов. Статистически значимая разница между ВНПЖ и впервые возникшим преддиабетом/СД не зафиксирована (разница риска 0,8; 95% ДИ 0,7–1,1; $p=0,33$). Авторы сделали вывод, что распространенность ВНПЖ во время госпитализации и наблюдения по поводу ОП является значительной, необходимо оценивать внешнесекреторную функцию ПЖ и назначать ЗФТ с началом энтерального питания.

Исследование M. Shobassy et al. [45] посвящено результатам ЭУЗИ при снижении уровня ФЭ-1 (популярного скринингового теста для оценки ВНПЖ в клинической практике). Обследовано 40 пациентов; у большинства (82,5%) из них при проведении ЭУЗИ установили один или несколько новых диагнозов: ХП ($n=29$; 72,5%), стеатоз ПЖ ($n=9$; 22,5%), солидное образование или киста ПЖ ($n=9$; 22,5%). В 4 случаях эти солидные или кистозные образования имели опухолевую природу. Все пациенты с солидной панкреатической массой также имели сопутствующий ХП. Таким образом, ХП является наиболее распространенной причиной снижения уровня ФЭ-1. ЭУЗИ информативно в определении причины ВНПЖ у большинства пациентов с низким результатом фекального эластазного теста и может обнаружить неоплазию ПЖ.

M. Tahtacı et al. в одноцентровом исследовании изучали частоту ВНПЖ при стеатозе ПЖ [48]. В трайле приняли участие 43 пациента со стеатозом ПЖ (группа 1), диагностированным при помощи магнитно-резонансной томографии, и 48 больных без стеатоза ПЖ (группа 2). Анализируя уровни ФЭ-1, исследователи зафиксировали значимое снижение этого показателя у больных 1-й группы по сравнению со 2-й группой ($319,76 \pm 45,7$ мкг/г vs $549,31 \pm 69,4$ мкг/г, соответственно; $p=0,003$). Доля пациентов с ВНПЖ в 1-й группе превосходила аналогичный показатель во 2-й группе (35,5% vs 12%; $p=0,042$). Достоверные межгрупповые различия с точки зрения степени тяжести ($p=0,052$) или анатомического распределения стеатоза на основе данных магнитно-резонансной томографии ($p=0,198$) не зафиксированы. Таким образом, стеатоз ПЖ более чем в трети случаев приводит к ВНПЖ.

По причине высокой заболеваемости ожирением растет количество различных бариатрических операций. Послеоперационная ВНПЖ является актуальной клинической проблемой [59]. Симптомы ВНПЖ часто пересекаются с последствиями

шунтирования желудка, что делает своевременную диагностику чрезвычайно сложной. Стеаторея, снижение массы тела, нарушение процессов пищеварения и всасывания являются патогномичными для обеих клинических ситуаций. Изменение топографии органов пищеварения после шунтирования также затрудняет диагностику. Вероятность ВНПЖ должна рассматриваться у всех пациентов, перенесших бариатрическое вмешательство, при наличии жалоб и/или мальабсорбции необходимо проводить функциональные тесты (в частности ФЭ-1 тест). ЗФТ должна являться частью алгоритма лечения пациентов с подтвержденной ВНПЖ. Показано, что частота ВНПЖ после проведения различных бариатрических вмешательств составляет 9,1% [57].

Одним из малоизвестных проявлений ВНПЖ является гипероксалатурия. D. De Martines et al. описали 2 случая почечной недостаточности, связанной с гипероксалатурией вследствие ВНПЖ [11]. Патопфизиология гипероксалатурии при ВНПЖ представлена на рис. 4. Оксалат поступает в организм с пищей и освобождается в печени из гликоксилата. При ВНПЖ увеличивается количество свободных жирных кислот в кишечнике. Они связывают кальций, который оставляет оксалаты свободными (в норме оксалаты комплексируются с кальцием и выводятся с калом). Свободный оксалат легко поглощается энтероцитами. С другой стороны, свободные желчные кислоты увеличивают кишечную проницаемость, что еще больше облегчает абсорбцию оксалатов и их поступление в кровь, а затем в мочу. Наконец, воспаление, которое нередко развивается при сопутствующей патологии кишечника, также увеличивает проницаемость. Эти механизмы повышения уровня оксалатов в сыворотке крови могут приводить к отложению оксалатов в почках и формированию оксалатной нефропатии.

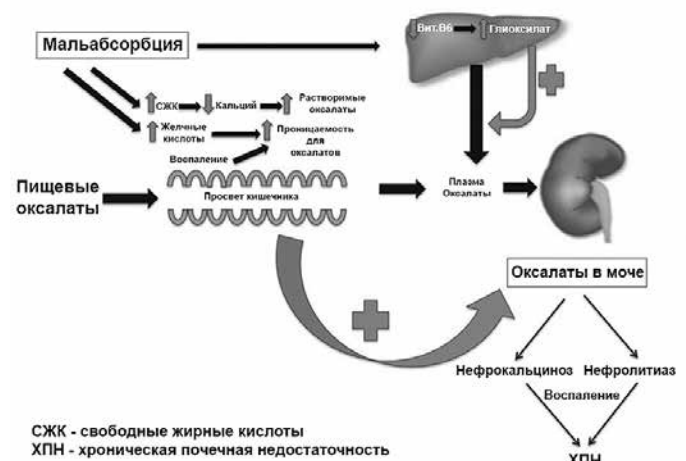


Рис. 4. Механизм гипероксалатурии при ВНПЖ (по D. G. L. de Martines et al., 2019 [11]).

J. Barkin et al. опубликовали обзор, посвященный состоянию костной ткани при ХП [4]. Риск патологических переломов при ХП повышен в 1,7–2,5 раза.

Авторы выделили причины остеопатии при ХП:

- мальдигестия кальция и витамина D;
- строгая диета с ограничением жира, связанная с ситофобией и стеатореей;
- хроническое воспаление;
- курение;
- злоупотребление алкоголем, ведущее к мальабсорбции;
- СД;
- недостаточная инсоляция (образ жизни);
- малоподвижный образ жизни;
- другие факторы (женский пол, возраст старше 50 лет, дефицит витамина D).

Для предотвращения остеопатии и переломов больным ХП следует рекомендовать:

- прекратить курить и употреблять спиртные напитки;
- поддерживать диету, богатую кальцием и витамином D;
- принимать пищевые добавки с витамином D;
- увеличить двигательную активность и инсоляцию;
- контролировать минеральную плотность костной ткани (денситометрия) каждые 2 года;
- при снижении минеральной плотности костей обратиться к специалисту за лечением;
- своевременно назначать ЗФТ в адекватных дозах при выявлении ВНПЖ.

Представляет несомненный интерес систематический обзор, раскрывающий взаимосвязь ВНПЖ и кардиоваскулярных заболеваний [34]. В обзор включены результаты 8 рандомизированных исследований; зафиксирована высокая частота ВНПЖ при недостаточности кровообращения, а также связанное с этим нарушение нутритивных маркеров (витамин D, селен, фосфор, цинк, фолиевая кислота и преальбумин). Исследование, анализировавшее сердечно-сосудистые события у пациентов с ХП, показало возрастание заболеваемости острым коронарным синдромом в 2,5 раза в этой когорте больных. В другом исследовании у пациентов с алкогольным ХП и сопутствующим СД типа 3с зафиксировано статистически значимое увеличение количества атеросклеротических бляшек в сонной артерии по сравнению с больными, страдавшими СД другой этиологии. Более ранние исследования продемонстрировали значимую корреляцию между клиническими симптомами ХП и хронической коронарной недостаточностью. Кроме того, у больных ХП отмечено возрастание частоты артериального атеросклероза по сравнению с представителями контрольной группы, имевшими такие факторы риска развития атеросклероза (АГ, курение, дислипидемия). В одном недавно опубликованном исследовании показана значимая взаимосвязь между ВНПЖ и риском сердечно-сосудистых событий у больных ХП. Авторы предположили, что хроническое гипоксическое повреждение ткани ПЖ, вызванное длительной гипоперфузией, может привести к развитию ВНПЖ у больных хронической недостаточностью кровообращения. С другой стороны, ХП и ВНПЖ являются независимыми факторами риска сердечно-сосудистых событий [34].

В последние годы появились публикации о дефиците цинка при ХП. Так, M. Vujasinovic et al. обследовали 150 пациентов с ХП (ретроспективное когортное исследование) [56]. Дефицит цинка (<11 мкмоль/л) имел место у 39 (26,0%) больных, 22 женщины и 17 мужчин. В группе пациентов с дефицитом цинка 76,7% участников имели ВНПЖ (ФЭ-1 <200 мкг/г). Пожилой возраст оказался взаимосвязан с низким уровнем цинка в сыворотке крови. Наиболее высокая распространенность дефицита цинка отмечена у больных в возрасте 60–69 лет (ОШ 3,8, 95% ДИ 1,08–13,4; $p=0,04$) и пациентов в возрасте ≥ 70 лет (ОШ 6,26, 95% ДИ 1,94–20,2; $p>0,002$) по сравнению с пациентами моложе 40 лет. Курение и значения индекса пачко-лет также оказались взаимосвязаны с низким уровнем цинка. Риск дефицита цинка у лиц, курящих в настоящее время, и курильщиков со стажем ≥ 20 пачко-лет почти в 3 раза превышал таковой у никогда не куривших пациентов. Пол, индекс массы тела, этиология ХП, наличие СД, уровень гликозилированного гемоглобина, минеральная плотность костей, потребление алкоголя и наличие ВНПЖ не были связаны с низким уровнем цинка.

Лечение ВНПЖ

Терапия ВНПЖ основана на диетических рекомендациях и проведении ЗФТ. Ингибирование желудочной секреции может быть необходимо для повышения эффективности ЗФТ. Терапия направлена на облегчение симптомов, связанных с нарушением пищеварения, и обеспечение нормального трофологического статуса на протяжении всей жизни. Питание должно быть полноценным: не следует ограничивать жир, но целесообразно избегать высокого содержания клетчатки (см. ниже). Рекомендуют частое дробное питание небольшими порциями, так как у пациентов с пониженной панкреатической секрецией малые объемы пищи легче усваиваются, чем большие. Специальные пищевые добавки необходимы пациентам, которые не могут достичь нормального нутритивного статуса, несмотря на полноценный рацион (например, больные раком ПЖ) [6].

E. Ribichini et al. опубликовали обзор, посвященный изучению роли пищевых волокон в возникновении патологии ПЖ [38]. Необходимость потребления пищевых волокон в лечении пациентов с заболеваниями ПЖ остается спорной. При ОП диета, обогащенная пребиотиками, способствует снижению риска панкреонекроза, сокращению сроков пребывания в стационаре, уменьшению частоты синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности. Этот защитный эффект, по-видимому, связан со стабилизацией проницаемости кишечного барьера и снижением частоты инфицирования. С другой стороны, у пациентов с ВНПЖ диета с высоким содержанием пищевых волокон приводит к увеличению массы кала и экскреции фекального жира из-за ингибирования волокнами ферментов ПЖ. Механизм, с помощью которого пищевые волокна снижают активность ферментов ПЖ, до сих пор неясен. Вероятно, ферменты абсорбируются на поверхности волокон или попадают в гелеобразный пектин и, возможно, инактивируются

антиферментными веществами, присутствующими в некоторых продуктах питания. Основной эффект антиферментных веществ заключается в том, что они действуют как ингибиторы панкреатической липазы и, следовательно, препятствуют всасыванию макро- и микроэлементов (рис. 5).

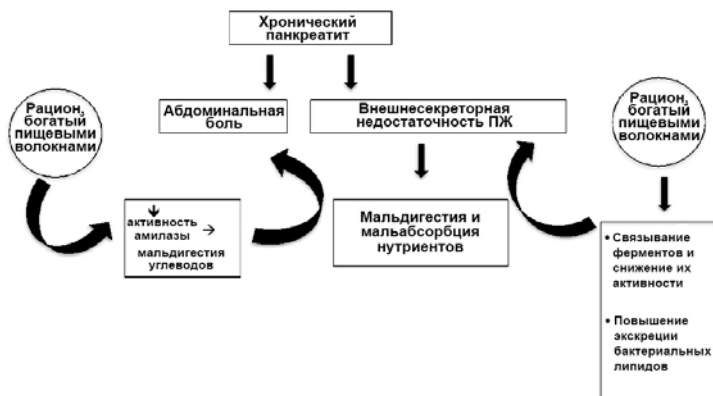


Рис. 5. Взаимодействие диеты с высоким содержанием пищевых волокон и ферментов ПЖ при ХП (по E. Ribichini et. al., 2015 [38]).

Различные природные вещества, содержащиеся в растениях и овощах, проверили на активность ингибиторов липазы [5]. В зависимости от химической структуры их можно сгруппировать в семь классов: сапонины, полифенолы, терпены, гликозиды, алкалоиды, каротиноиды и полисахариды [40]. В частности, основными ингибиторами липазы являются зеленый чай с эпигаллокатехин-3-галлатом, женьшень с сапонином, экстракты арахиса (*Arachis hypogaea*), алкалоиды с цеином, теofilлин и теобромин, гликозид в *Glycyrrhiza ois*, фракция сальпинтарной кислоты, терпеновая сальбина, терпеновая сальбиновая фракция, а также экстракты сои [41]. Некоторые антиферментные вещества, такие как фитиновая кислота, лектины, дубильные вещества, сапонины, действуют также как ингибиторы амилазы и ингибиторы протеаз (табл. 2) [35, 72].

Таблица 2

Основные вещества, действующие как ингибиторы панкреатических ферментов и их источников (по E. Ribichini et. al., 2015 [38])

Антиферментные вещества	Продукты
Сапонины	Соевые бобы
Фитаты	Зерновые (рис шлифованный, пшеничные отруби), масличные, бобовые
Лектины	Бобовые, масличные (соевые бобы)
Ингибиторы трипсина	Соя, бобовые (фасоль, горох)
Танины	Бобовые (фасоль, горох), крупы (сорго, просо)
Полифенолы	Экстракты цитрусовых, виноградные косточки, чай (улун), скорлупа арахиса, яблоки

«Краеугольным камнем» терапии ВНПЖ является ЗФТ. Она показана при ХП с ВНПЖ при наличии клинических или лабораторных признаков мальабсорбции. Рекомендуется соответствующее исследование нутритивного статуса для выявления признаков мальабсорбции [28].

ЗФТ должна максимально соответствовать физиологической секреции ПЖ. С этой целью необходимо назначать ферментные препараты в форме кишечнорастворимых микросфер или минимикросфер размером менее 2 мм, доза которых на основной прием пищи должна составлять, по крайней мере, 40 000–50 000 Ph U (Ph Eur U или USP) и половинную дозу на промежуточный прием пищи. Микротаблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научные доказательства этого ограничены. Эффективность панкреатических ферментных препаратов зависит от нескольких факторов: 1) смешивания с химусом; 2) эвакуации из желудка с химусом; 3) смешивания с дуоденальным химусом и желчными кислотами; 4) быстрого высвобождения ферментов (растворение энтеросолюбильной оболочки) в двенадцатиперстной кишке. Суточная доза ферментных препаратов должна распределяться между приемами пищи (наиболее эффективен прием в начале приема пищи) [28].

Всеми качествами, необходимыми для ферментного препарата, обладает Креон: высокая активность ферментов, минимикросферическая форма выпуска, надежная кислотоустойчивая оболочка, которая быстро растворяется в дуоденальном просвете, обширная доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности препарата (уровень А–В), одобрение FDA. Совершенно обосновано применение Креона; в течение многих лет этот препарат является «золотым стандартом» ЗФТ.

ЗФТ и качество, продолжительность жизни больных ХП с ВНПЖ

ВНПЖ, безусловно, приводит к снижению качества жизни, повышению летальности (рис. 6) и уменьшению продолжительности жизни [26].



Рис. 6. Летальность при ХП (по U. C. Bang et al., 2014 [3]).

По данным исследования N. Vallejo-Senra, продолжительность жизни больных ХП без ВНПЖ достоверно больше, чем с ВНПЖ (рис. 7).

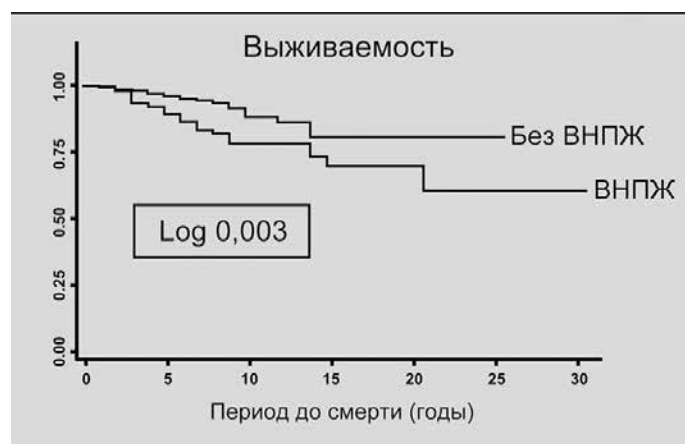


Рис. 7. Продолжительность жизни больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по N. Vallejo-Senra et al., 2016 [53]).

Показательные результаты получены в проспективном когортном исследовании с длительным периодом наблюдения, выполненном D. Iglesia-Garcia et al. (2017) [10]. Авторы наблюдали 430 больных ХП в течение $(8,6 \pm 4,6)$ года. Смертность в этой когорте за указанный период времени составила 17,2% в год, тогда как в общей популяции она была значительно ниже — 4,29% в год ($p < 0,05$). При анализе смертности в зависимости от уровня активности внешнесекреторной секреции ПЖ оказалось, что наличие ВНПЖ при ХП ассоциировано с возрастанием всех показателей смертности (табл. 3).

Таблица 3

Показатели смертности больных ХП в зависимости от наличия ВНПЖ (по D. Iglesia-Garcia et al., 2017 [10])

	ХП с ВНПЖ	ХП без ВНПЖ	P
Смертность	17,4%	6,1%	<0,05
Уровень смертности	34,3% в ГОД	12,3% в ГОД	<0,05
Возраст смерти	57	63	<0,05

Многофакторный анализ доказал наличие взаимосвязи между возрастанием смертности и наличием ВНПЖ (отношение рисков 2,59; 95% ДИ 1,42–4,71; $p < 0,003$). Нутритивные показатели пациентов с ВНПЖ значительно уступали таковым у больных без ВНПЖ ($p < 0,001$); значения нутритивных показателей у выживших пациентов достоверно превышали соответствующие показатели у умерших больных ($p < 0,001$) [10]. Исходя из данных исследований, можно предположить, что компенсация ВНПЖ у пациентов с ХП может позволить снизить риск сердечно-сосудистых событий и смертности от данных событий почти в 3 раза.

Ряд рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований подтверждает, что ЗФТ с использованием препаратов панкреатина

и панкреатипазы в микросферах и минимикросферах в энтеросолюбильной оболочке (Креон) повышает коэффициент абсорбции жира и коэффициент абсорбции азота у пациентов с ХП в краткосрочной перспективе [40, 50, 51, 61].

В исследовании, проведенном в США, 27 пациентов получали плацебо в течение 2 недель, а затем их рандомизировали для проведения ЗФТ (40 000 USP/основной прием пищи, 20 000 USP/промежуточный прием пищи, минимикросферы; USP — единицы Фармакопеи США) или в группу плацебо, на протяжении 2 недель [40]. В конце рандомизированной фазы абсорбция жира значительно возросла у пациентов, получавших ЗФТ, по сравнению с плацебо ($p = 0,0185$). ЗФТ способствовала снижению экскреции жира и частоты стула, улучшению консистенции стула. Эти результаты согласуются с данными, полученными в перекрестном исследовании, в котором оценивали две дозы ферментных препаратов. Пациентов рандомизировали для приема низких (10 000 USP/основной прием пищи, 5000 USP/промежуточный прием пищи) или высоких (40 000 USP/основной прием пищи, 20 000 USP/промежуточный прием пищи, микросферы) доз ферментных препаратов [51]. На протяжении 18–22-дневной ЗФТ значительно увеличивалась абсорбция жиров и белков по сравнению с исходными значениями ($p < 0,001$). Кроме того, ЗФТ способствовала достоверному повышению массы тела (+0,38 кг и +0,50 кг при назначении низких и высоких доз ЗФТ, соответственно) и индекса массы тела (+0,13 кг/м² и +0,16 кг/м², соответственно) по сравнению с плацебо (в обоих случаях $p < 0,020$). ЗФТ ассоциировалась со статистически значимым возрастанием концентрации липопротеинов высокой плотности ($p < 0,001$) по сравнению с плацебо, тогда как уровень холестерина липопротеинов низкой плотности и уровни жирорастворимых витаминов (А, Е и К) оставались неизменными на протяжении всего исследования.

Долгосрочное влияние ЗФТ на нутритивный статус, массу тела пациентов с ХП оценивалось в нескольких открытых исследованиях с длительностью наблюдения около 1 года [17, 36]. Обычно им предшествовали короткие рандомизированные фазы, в которых изучалось воздействие ЗФТ на абсорбцию жира и белка. В одном из таких исследований, проведенном в 27 клинических центрах Европы и США, первоначально оценивали эффективность 7-дневной ЗФТ (минимикросферический препарат — Креон, 72 000 USP/основной прием пищи, 36 000 USP/промежуточный прием пищи, средняя суточная доза 288 000 USP) методом рандомизации [61], а затем проводили открытую фазу исследования в течение 6 месяцев с изменением дозы ЗФТ (по усмотрению исследователя: индивидуальная доза — 24 000 USP, капсулы, средняя суточная доза 186 960 USP, минимикросферы) [17]. В конце рандомизированной фазы абсорбция жиров и белков оказалась выше у пациентов, получавших ЗФТ, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [61]. В конце 24-й недели открытой фазы зафиксировали клинически и статистически значимое увеличение массы тела — $(2,73 \pm 3,35)$ кг; $p < 0,0001$ (рис. 8А) [17].

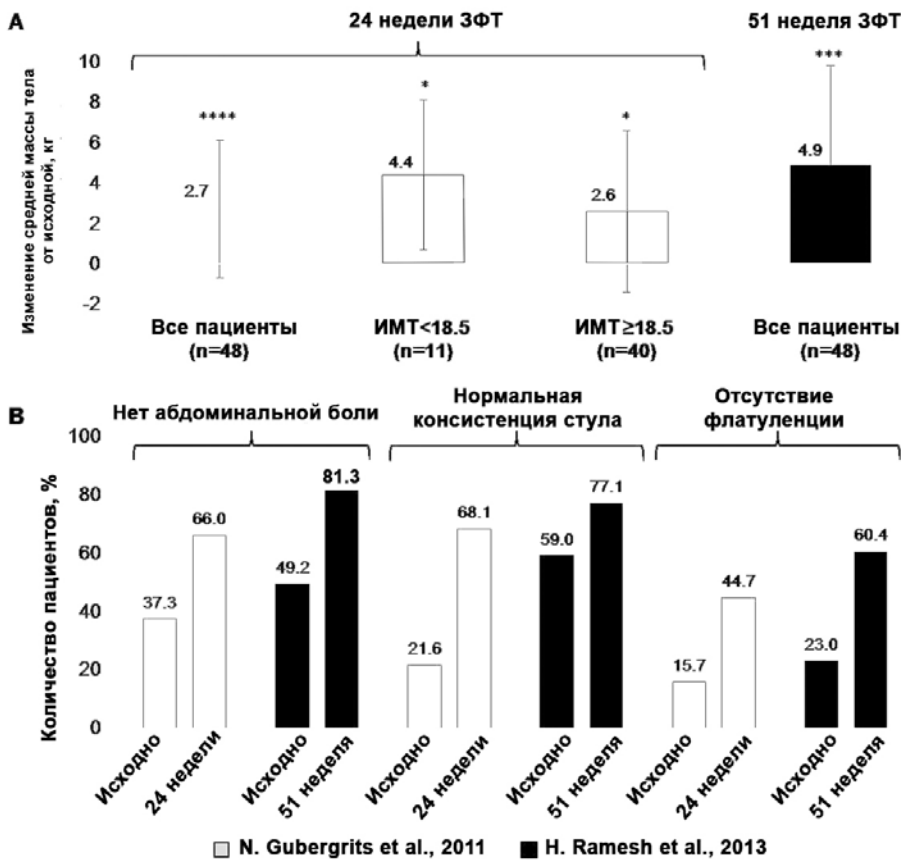


Рис. 8. Результаты долгосрочных исследований ЗФТ при ХП (по N. Gubergrits et al., 2011 [17]) и H. Ramesh et al., 2013 [36]). А — изменение средних значений массы тела в динамике лечения; В — частота клинических проявлений ВНПЖ у больных ХП после лечения (статистический анализ динамики клинических симптомов не проводился).

Примечания:

- * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем;
- *** — $p < 0,001$ по сравнению с исходным показателем;
- **** — $p < 0,0001$ по сравнению с исходным показателем.

В те же сроки достигнуто значительное уменьшение частоты стула ($-1,0 \pm 1,3$; $p < 0,001$), а также снижение выраженности клинических симптомов и улучшение глобального клинического впечатления [17]. Однако клинически значимого изменения качества жизни (краткий вариант опросника SF-36) в конце 24-недельного периода лечения не наблюдалось [17].

В Индии проведено однонедельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [50], за которым следовала 51-недельная открытая фаза [36]. ЗФТ минимикросферическим препаратом (80 000 USP/основной прием пищи, 40 000 USP/промежуточный прием пищи) способствовала значительному улучшению абсорбции жира и белка, а также уменьшению средней частоты стула, массы стула, количества жира и азота стула [36, 50]. Кроме того, после года лечения достигнуто значительное увеличение массы тела — $(4,9 \pm 4,9)$ кг, $p = 0,001$ и индекса массы тела — $(1,9 \pm 1,9)$ кг/м², $p = 0,001$ (рис. 8А) [36]. Возрастание массы тела $\geq 7\%$ имело место у 61,7% пациентов. Средние значения индекса массы тела увеличились с исходных 19,2 кг/м² до 20,9 кг/м² в конце открытой фазы исследования.

В обоих исследованиях с длительной открытой фазой, описанных выше, ЗФТ ассоциировалась с уменьшением симптомов, связанных с ВНПЖ, таких как абдоминальная боль, нарушение консистенции стула и метеоризм (рис. 8В) [17, 36]. В 24-недельном исследовании не зафиксировано клинически значимого изменения качества жизни (опросник SF-36) к концу лечения [17]. Однако в 51-недельном исследовании ЗФТ улучшила качество жизни; возросли 7 из 8 показателей SF-36 и два суммарных показателя (включая значительное увеличение показателей общего здоровья, жизнеспособности, ролевого эмоционального функционирования, психического и физического здоровья) [36].

Таким образом, клинические исследования показали, что ЗФТ уменьшает мальабсорбцию, обусловленную ВНПЖ, и способствует значительному увеличению массы тела пациентов с ХП [17, 36, 40, 50, 51, 61]. Однако влияние ЗФТ на продолжительность жизни пациентов оценивалось только в исследовании D. de la Iglesia-Garcia et al. (2017) [10], а также в контексте проведения операций на ПЖ при ХП [66]. В соответствии с данными ретроспективного обсервационного исследования, отсутствие назначения ЗФТ после

проведения оперативного вмешательства являлось сильным и независимым фактором риска повышения смертности в долгосрочном периоде после выписки из стационара [66].

Доказано, что с помощью ЗФТ можно устранить симптомы, связанные с ВНПЖ: абдоминальную боль, метеоризм, стеаторею, а также улучшить качество жизни пациентов с ХП [8, 9, 36]. Таким образом, проведенные до настоящего времени исследования подтверждают эффективность ЗФТ в повышении качества жизни, увеличении ее продолжительности, а также нивелировании симптомов, ассоциированных с ВНПЖ (мальнутриции, снижении массы и повышенного риска смертности у пациентов с ХП) [26].

Перспективный подход к лечению ВНПЖ: в будущем планируется использование стволовых клеток. Эта технология позволяет продуцировать экзокринные клетки из полипотентных стволовых клеток человека [18]. Данный подход требует, чтобы ферменты ПЖ, вырабатываемые трансплантированной тканью, секретировались в верхние отделы желудочно-кишечного тракта. Недавнее исследование показало, что трансплантация экзокринных клеток ПЖ в подслизистую оболочку желудка может решить эту проблему [12, 20].

Перспективы

Мы надеемся, что скоро наступит день, когда прогноз для пациентов с ХП значительно улучшится после решения следующих важных аспектов. Необходимы более информативные методы диагностики раннего ХП, способные обеспечить раннее начало терапии. Целесообразно широкое применение

камостата мезилата, особенно на ранней стадии ХП. Своевременная диагностика и лечение ХП могут предотвратить у ряда пациентов развитие такого фатального заболевания, как аденокарцинома ПЖ. Важно продолжить изучение возможности лечения ВППЖ с применением технологии трансплантации стволовых клеток.

Литература:

1. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты. Авт. композиции Я. С. Циммерман. ГЭОТАР-Медиа. 2015: 256.
2. Apte M., Pirola R., Wilson J. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 31. P. 416–423.
3. Bang U. C., Benfield T., Hyldstrup L. et al. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis: a Danish nationwide matched-cohort study. *Gastroenterology.* 2014. Vol. 146(4). P. 989–994.
4. Barkin J. A., Barkin J. S. Chronic pancreatitis and bone disease. *J. Clin. Densitom.* 2019. Vol. S1094–6950(19). P. 30125–30128.
5. Birari R., Bhutani K. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources. P. Unexplored potential. *Drug Discov.* 2007. Vol. 12. P. 879–889.
6. Brennan G. T., Saif M. W. Pancreatic enzyme replacement therapy: a concise review. *JOP.* 2019. Vol. 20, No 5. P. 121–125.
7. Cohn J. A., Friedman K. J., Noone P. G., Knowles M. R. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 653–658.
8. Czako L., Takacs T., Hegyi P. et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. *Can. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 17, No 10. P. 597–603.
9. D'Haese J. G., Ceyhan G. O., Demir I. E. et al. 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. Vol. 43, No 6. P. 834–841.
10. de la Iglesia-Garcia D., Vallejo-Senra N., Iglesias-Garcia J. et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2018. Vol. 52, No 8. P. e63–e72.
11. de Martines D., Gianotten S., Wetzels J., van der Meijden W. Secondary hyperoxaluria due to pancreatic insufficiency. *The Netherlands Journal of Medicine.* 2019. Vol. 77, No 8. P. 287–292.
12. Dominguez-Munoz J. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2019. Vol. 35, No 5. P. 455–459.
13. Felderbauer P., Hoffmann P., Einwachter H., Bulut K., Ansorge N. et al. A novel mutation of the calcium sensing receptor gene is associated with chronic pancreatitis in a family with heterozygous SPINK1 mutations. *BMC Gastroenterol.* 2003. Vol. 3. P. 34.
14. Fjeld K., Weiss F. U., Lasher D., Rosendahl J., Chen J. M., Johansson B. B. et al. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2015. Vol. 47. P. 518–522.
15. Frost F., Kacprowski T., Rühlemann M., Bülow R., Kühn J. et al. Impaired exocrine pancreatic function associates with changes in intestinal microbiota composition and diversity. *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, No 4. P. 1010–1015.
16. Gómez J., Molero X., Vaquero E., Alonso A., Salas A. et al. Vitamin E attenuates biochemical and morphological features associated with development of chronic pancreatitis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2004. Vol. 287, No 1. P. G162–G169.
17. Gubergrits N., Malecka-Panas E., Lehman G. A. et al. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011. Vol. 33, No 10. P. 1152–1161.
18. Hohwieler M., Illing A., Hermann P. et al. Human pluripotent stem cell derived acinar/ductal organoids generate human pancreas upon orthotopic transplantation and allow disease modelling. *Gut.* 2017. Vol. 66. P. 473–486.
19. Huang W., Iglesia-García D., Baston-Rey I., Calviño-Suarez C., Lariño-Noia J. et al. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Digestive Diseases and Sciences.* 2019. Vol. 64. P. 1985–2005.
20. Ito K., Matsuura K., Mihara Y. et al. Delivery of pancreatic digestive enzymes into the gastrointestinal tract by pancreatic exocrine tissue transplant. *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. P. 5922.
21. Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J. et al. Evidence based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 51, No 2. P. 85–92.
22. Ito T., Kataoka K., Irisawa A., Hirota M., Miyakawa H. et al. Prospective follow-up study of the patients with early CP or possible CP (The final report of the RCIPD chaired by Shimosegawa T). *The RCIPD Report.* 2015. P. 145e9.
23. Kleeff J., Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Esposito I., Lerch M. M. et al. Chronic pancreatitis. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017. Vol. 3. P. 17060.
24. Kume K., Masamune A., Ariga H., Shimosegawa T. Alcohol consumption and the risk for developing pancreatitis: a case-control study in Japan. *Pancreas.* 2015. Vol. 44. P. 53–58.
25. Kuno A., Yamada T., Masuda K., Ogawa K., Sogawa M. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor

- attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology*. 2003. Vol. 124, No 4. P. 1010–1019.
26. Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 20. P. 2430–2441.
 27. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T., Ogawa M., Ohno Y. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases. *Pancreas*. 2000. Vol. 21. P. 109–114.
 28. Löhr J. M., Domínguez-Muñoz E., Rosendahl J. et al. United European Gastroenterology evidence based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterology Journal*. 2017. Vol. 5, No 2. P. 153–199.
 29. Lowenfels A., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G. et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *Engl. J. Med.* 1993. Vol. 328. P. 1433–1437.
 30. Masamune A., Nakano E., Hamada S., Kakuta Y., Kume K., Shimosegawa T. Common variants at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with chronic pancreatitis in Japan. *Gut*. 2015. Vol. 64. P. 1345–1346.
 31. Masamune A., Nakano E., Kume K., Kakuta Y., Ariga H., Shimosegawa T. Identification of novel missense CTRC variants in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Gut*. 2013. Vol. 62. P. 653–654.
 32. Motoo Y. Antiproteases in the treatment of chronic pancreatitis. *JOP*. 2007. Vol. 9, No 4. P. 533–537.
 33. Nagashio Y., Ueno H., Imamura M., Asami H., Watanabe S. et al. Inhibition of transforming growth factor beta decreases pancreatic fibrosis and protects the pancreas against chronic injury in mice. *Lab. Invest.* 2004. Vol. 84, No 12. P. 1610–1618.
 34. Nikolic S., Dugic A., Steiner C., Tsolakis A., Löfman I. et al. Chronic pancreatitis and the heart disease. P. Still terra incognita? *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 44. P. 6561–6570.
 35. Pei Y., Ai T., Deng Z., Wu D., Liang H. et al. Impact of plant extract on the gastrointestinal fate of nutraceutical-loaded nano emulsions: Phytic acid inhibits lipid digestion but enhances curcumin bio accessibility. *Food Funct.* 2019. Vol. 10. P. 3344–3355.
 36. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S. et al. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40 000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2013. Vol. 13, No 2. P. 133–139.
 37. Reding T., Bimmler D., Perren A., Sun L., Fortunato F. et al. A selective COX-2 inhibitor suppresses chronic pancreatitis in an animal model (WBN/Kob rats): significant reduction of macrophage infiltration and fibrosis. *Gut*. 2006. Vol. 55, No 8. P. 1165–1173.
 38. Ribichini E., Stigliano S., Rossi S., Zaccari P., Sacchi M., Bruno G. et al. Role of fibre in nutritional management of pancreatic diseases. *Nutrients*. 2019. Vol. 11. P. 2219.
 39. Rosendahl J., Witt H., Szmola R., Bhatia E., Ozsvári B. et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2008. Vol. 40. P. 78–82.
 40. Safdi M., Bekal P. K., Martin S. et al. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea: a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2006. Vol. 33, No 2. P. 156–162.
 41. Satouchi K., Matsushita S. Purification and properties of a lipase inhibiting protein from soy bean cotyledons. *Agric. Biol. Chem.* 1976. Vol. 40. P. 889–897.
 42. Sharer N., Schwarz M., Malone G., Howarth A., Painter J. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. P. 645–652.
 43. Shimizu K., Shiratori K., Kobayashi M., Kawamata H. Troglitazone inhibits the progression of chronic pancreatitis and the profibrogenic activity of pancreatic stellate cells via a PPARgamma-independent mechanism. *Pancreas*. 2004. Vol. 29, No 1. P. 67–74.
 44. Shimosegawa T. A new insight into chronic pancreatitis. *Tohoku J. Exp. Med.* 2019. Vol. 248. P. 225–238.
 45. Shobassy M., Husainat N., Tabash A., Patel K., El-Serag H. et al. Endoscopic ultrasound findings in patients diagnosed with exocrine pancreatic insufficiency by low fecal elastase-1. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019. P. 5.
 46. Singh G., Suresh S., Bayineni V., Kadeppagari R. Lipase inhibitors from plants and their medical applications. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 7. P. 1–5.
 47. Szmola R., Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007. Vol. 104. P. 11227–11232.
 48. Tahtacı M., Algin O., Karakan T., Yürekli Ö., Alışık M. et al. Can pancreatic steatosis affect exocrine functions of pancreas? *Türk. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 29. P. 588–594.
 49. The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine and surgery / Eds. H. G. Beger, A. L. Warshaw, R. H. Hruban et al. Oxford. P. Willey Blackwell. 2018. P. 1173.
 50. Thorat V., Reddy N., Bhatia S. et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40 000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis – a double-blind, placebo-controlled study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36, No 5. P. 426–436.
 51. Toskes P. et al. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011. Vol. 40, No 3. P. 376–382.
 52. Ueda J., Tanaka M., Ohtsuka T., Tokunaga S., Shimosegawa T. Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Surgery for chronic pancreatitis decreases the risk for pancreatic cancer: a multicenter retrospective analysis. *Surgery*. 2013. Vol. 153. P. 357–364.

53. Vallejo-Senra N., De la Inglesia-Garcia D., Lopez-Lopez A. et al. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis (CP). 48th European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 3S1. P. S80.
54. van Westerloo D., Florquin S., de Boer A., Daalhuisen J., de Vos A. et al. Therapeutic effects of troglitazone in experimental chronic pancreatitis in mice. *Am J. Pathol.* 2005. Vol. 166, No 3. P. 721–728.
55. Vujasinovic M., Hedström A., Maisonneuve P., Valente R., von Horn H. et al. Zinc deficiency in patients with chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 5. P. 600–607.
56. Vujasinovic M., Kunst G., Breznikar B., Rozej B., Tepes B. Is pancreatic exocrine insufficiency a cause of malabsorption in patients after bariatric surgery? *JOP*. 2016. Vol. 17. P. 241–244.
57. Vujasinovic M., Pozzi Mucelli R., Valente R., Verbeke C., Haas S. L., Löhr J. Kidney involvement in patients with type 1 autoimmune pancreatitis. *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 18, No 2. P. E258.
58. Vujasinovic M., Valente R., Maier P., von Beckerath V., Haas S. Diagnosis, treatment and long-term outcome of autoimmune pancreatitis in Sweden. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18, No 8. P. 900–904.
59. Vujasinovic M., Valente R., Thorel A., Rutkowski W., Haas S. et al. Pancreatic exocrine insufficiency after bariatric surgery. *Nutrients*. 2017. Vol. 9. P. 1241.
60. Whitcomb D. C., Frulloni L., Garg P. et al. Chronic pancreatitis: an international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatology*. 2016. Vol. 16, No 2. P. 218–224.
61. Whitcomb D. C., Lehman G. A., Vasileva G. et al. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: a double-blind randomized trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 105(10). P. 2276–2286.
62. Whitcomb D. C., Shimosegawa T., Chari S. T. et al. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, Pancreas. Fest Working Group and European Pancreatic Club. *Pancreatology*. 2018. Vol. 18. P. 516–527.
63. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A., Furey W., Sossenheimer M. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat. Genet.* 1996. Vol. 14. P. 141–145.
64. Whitcomb D. C., La Rusch J., Krasinskas A. M., Klei L., Smith J. P. et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2012. Vol. 44. P. 1349–1354.
65. Whitcomb D. C., Preston R. A., Aston C. E., Sossenheimer M. J., Barua P. S. et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110. P. 1975–1980.
66. Winny M., Paroglou V., Bektas H. et al. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis. *Surgery*. 2014. Vol. 155, No 2. P. 271–279.
67. Witt H., Beer S., Rosendahl J., Chen J. M., Chandak G. R. et al. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2013. Vol. 45. P. 1216–1220.
68. Witt H., Luck W., Hennies H. C., Classen M., Kage A. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet.* 2000. Vol. 25. P. 213–216.
69. Yamada T., Kuno A., Masuda K., Ogawa K., Sogawa M. et al. Candesartan, an angiotensin II receptor antagonist, suppresses pancreatic inflammation and fibrosis in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. Vol. 307, No 1. P. 17–23.
70. Zha M., Xu W., Jones P. et al. Isolation and characterization of human islet stellate cells. *Exp. Cell Res.* 2016. Vol. 314. P. 61–66.
71. Zhang Y., Cui L., Fang F. Chronic high-fat diets induce oxidative injuries and fibrogenesis of pancreatic cells in Rats X. 42nd European Pancreatic Club (EPC) meeting. *Pancreatology*. 2010. Vol. 10. P. 273.
72. Zheng Q., Koike K., Han L., Okuda H., Nikaido T. New biologically active triterpenoid saponins from *Scabiosa tschiliensis*. *J. Nat. Prod.* 2004. Vol. 67. P. 604–613.
73. Zou W. B., Boulling A., Masamune A., Issarapu P., Masson E. et al. No association between CEL-HYB hybrid allele and chronic pancreatitis in Asian populations. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 150. P. 1558–1560.

УДК 616.37-002.2:001.891.3+2020»

doi: 10.33149/vkrp.2020.02.02

RU Доказательная панкреатология: что мы знаем о хроническом панкреатите к 2020 году?

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Беляева¹, Г. М. Лукашевич², П. Г. Фоменко², Э. В. Бережная¹, В. С. Рахметова³

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

³Национальный научный медицинский центр, Астана, Республика Казахстан

Ключевые слова: поджелудочная железа, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, диагностика, лечение

В статье раскрыты достижения современной панкреатологии в области патогенеза, динамики развития и лечения хронического панкреатита (ХП). Рассмотрены данные генетических исследований, описывающих самые разнообразные генетические мутации, предрасполагающие к возникновению ХП. Проанализированы генетические мутации, способствующие развитию не только ХП, но и рака поджелудочной железы (ПЖ). Перечислены факторы риска развития аутоиммунного панкреатита, описаны особенности сопутствующего

поражения почек. Представлена концептуальная модель ХП, предусматривающая фазу раннего ХП. Приведены положения Международного консенсуса по раннему ХП, перечислены критерии диагностики этой стадии ХП как с использованием клинических/функциональных критериев, так и визуализирующих методов исследований. Рассмотрены патофизиологические особенности фиброгенеза в ПЖ. Проанализированы результаты исследований, описывающие особенности возникновения внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ), целесообразность определения фекальной эластазы-1 в качестве скрининга ВНПЖ. Рассмотрены особенности возникновения ВНПЖ при остеопении, сердечно-сосудистых заболеваниях. Описаны нюансы проведения заместительной ферментной терапии (ЗФТ) при стеатозе ПЖ, ожирении, а также ее влияния на качество и продолжительность жизни больных ХП с ВНПЖ. Перечислены преимущества применения минимикросфер в энтеросолюбильной оболочке и возможность купирования клинических проявлений ВНПЖ, увеличения массы тела, улучшения качества жизни и ее продолжительности при проведении ЗФТ. Рассмотрены оптимальные дозы ферментных препаратов при назначении ЗФТ, приведены результаты рандомизированных исследований, доказывающих эффективность минимикросферических препаратов.

УДК 616.37-002.2:001.891.3«2020»

doi: 10.33149/vkr.2020.02.02

UA Доказова панкреатологія: що ми знаємо про хронічний панкреатит до 2020 року?

Н. Б. Губергриц¹, Н. В. Бєляєва¹, Г. М. Лукашевич², П. Г. Фоменко², Е. В. Бережна¹, В. С. Рахметова³

¹Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Україна

³Національний науковий медичний центр, Астана, Республіка Казахстан

Ключові слова: підшлункова залоза, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, діагностика, лікування

У статті розкрито досягнення сучасної панкреатології у сфері патогенезу, динаміки розвитку та лікування хронічного панкреатиту (ХП). Розглянуто дані генетичних досліджень, що описують різноманітні генетичні мутації, які призводять до виникнення ХП. Проаналізовано генетичні мутації, які сприяють розвитку не тільки ХП, а також раку підшлункової залози (ПЗ). Перераховано фактори ризику розвитку аутоімунного панкреатиту, описані особливості супутнього ураження нирок. Представлена концептуальна модель ХП, що передбачає фазу раннього ХП. Наведені положення Міжнародного консенсусу з раннього ХП, перераховані критерії діагностики цієї стадії ХП як з використанням клінічних/функціональних критеріїв, так і за допомогою візуалізуючих методів досліджень. Розглянуто патофізіологічні особливості фиброгенезу у ПЗ. Проаналізовано резуль-

тати досліджень, що описують особливості виникнення зовнішньосекреторної недостатності ПЗ (ЗНПЗ), доцільність визначення фекальної еластази-1 як скринінгу ЗНПЗ. Розглянуто особливості виникнення ЗНПЗ при остеопенії, кардіоваскулярних захворюваннях. Описано нюанси проведення замісної ферментної терапії (ЗФТ) при стеатозі ПЗ, ожирінні, а також впливу ЗФТ на якість і тривалість життя хворих на ХП з ЗНПЗ. Перераховані переваги застосування мінімікросфер у ентеросолюбильній оболонці і можливість нівелювання клінічних проявів ЗНПЗ, збільшення маси тіла, поліпшення якості життя та її тривалості при проведенні ЗФТ. Розглянуто оптимальні дози ферментних препаратів, наведено результати рандомізованих досліджень, які доводять ефективність мінімікросферичних препаратів.

EN Evidence-based pancreatology: what do we know about chronic pancreatitis by 2020?

N. B. Gubergrits¹, N. V. Byelyayeva¹, G. M. Lukashevich², P. G. Fomenko², E. V. Berezhnaya¹, V. S. Rakhmetova³

¹Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Ukraine

³National Scientific Medical Center, Astana, Republic of Kazakhstan

Key words: pancreas, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, diagnostics, treatment

The article reveals the achievements of modern pancreatology in the field of pathogenesis, dynamics of development and treatment of chronic pancreatitis (CP). Data of genetic studies describing the most diverse genetic mutations predisposing to the appearance of CP are considered. Genetic mutations causing not only CP, but also pancreatic cancer are analyzed. Risk factors of autoimmune pancreatitis development are mentioned; features of accompanying kidney affection are described. CP conceptual model including the phase of early CP is presented. The provisions of the International Consensus on Early CP are given, the criteria for diagnosing this stage of CP using both clinical/functional criteria and visualizing research methods are listed. Pathophysiological features of pancreatic fibrogenesis are considered. The results of studies describing the peculiarities of the appearance of exocrine pancreatic insufficiency (EPI), the feasibility of determining fecal elastase-1 as a screening of EPI are analyzed. Peculiarities of EPI occurrence in osteopenia, cardiovascular disease are considered. The nuances of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in the pancreatic steatosis, obesity are described, as well as its impact on the quality of life of patients with CP and EPI. Advantages of using the enteric-coated minimicrospheres and possibility of controlling the clinical manifestations of EPI, increasing body weight, improving quality of life and its duration of PERT are listed. Optimal doses of enzyme preparations during PERT are considered, results of randomized studies proving the efficacy of minimicrospherical preparations are given.