



ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

Казюлин А. Н.

ГБОУ «ВПО МГМСУ им. А. И. Евдокимова», кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Казюлин Александр Нисонович

E-mail: alexander.kazyulin@yandex.ru

Поджелудочная железа — один из главных органов, обеспечивающих процесс пищеварения. Без нормального функционирования поджелудочной железы невозможен адекватный гидролиз белков, жиров, углеводов. Она синтезирует более 20 пищеварительных (протеолитических, липолитических, амилолитических, нуклеаз) ферментов, бикарбонаты, более 2 литров секрета в сутки [1]. Интенсивность секреторного процесса составляет 1,5 мл секрета в минуту, или 20 мл на 1 г массы поджелудочной железы (масса ее составляет 80–100 г). По выходу готового продукта (секрета) на единицу массы органа продуктивность паренхимы поджелудочной железы сравнивают с молочной железой женщины на высоте лактации или с почками, которые продуцируют 1,5 мл мочи в минуту. 20% массы поджелудочной железы приходится на ее ферменты [1]. Очевидно, что при снижении внешнесекреторной функции поджелудочной железы и отсутствии замещения ее функции ферментативными препаратами достаточно быстро и рано страдает именно пищеварение, а за этим следует нарушение всех видов обмена, т. е. развивается синдром мальнутриции, который складывается из синдрома нарушенного переваривания (мальдигестии) и синдрома сниженного всасывания (мальабсорбции) [2, 3].

Соответственно трудно переоценить значение научной встречи, прошедшей 26 июня 2013 г в г. Цюрихе (Швейцария), объединившей ряд участников 45-го конгресса Европейского панкреатологического клуба, состоявшегося в Цюрихе с 26 по 29 июня 2013 г. Встреча была посвящена новейшим данным о панкреатите и панкреатической экзокринной недостаточности, включая диагностику и коррекцию, — *Advances in the Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency*. С докладами и ответами на вопросы выступали ведущие специалисты в области панкреатологии: профессор J.-Matthias Löhr (Швеция); профессор J. Enrique Domínguez-Muñoz (Испания); профессор Markus M. Lerch (Германия) профессор Björn Lindkvist (Швеция). Сопредседателями

встречи были профессор Matthias Löhr и J. Enrique Domínguez-Muñoz.

Научную программу встречи открыл профессор Markus M. Lerch с докладом «Этиология хронического панкреатита: генетика, алкоголь или курение?» Докладчик выделил 3 побудительные причины необходимости выделения различных этиологических факторов хронического панкреатита:

- 1) специфические лечебные;
- 2) врожденная коморбидность;
- 3) различные стратегии канцеропревенции.

В качестве основных факторов риска хронического панкреатита метаболической этиологии докладчик назвал гиперлипидемию, связанную с дефицитом аполипопротеина II и липопротеина липазы, а также гиперпаратиреоидизм.

Данный вид гиперлипидемии характеризуется повышением уровня триглицеридов более 1000 мг/дл и встречается очень редко. Лечение должно быть направлено на снижение содержания триглицеридов менее 500 мг/дл, что способствует исчезновению симптомов [4]. Гиперпаратиреоидизм ведет к увеличению уровня кальция в плазме, что ассоциируется с повышением риска панкреатита. Частота развития хронического панкреатита среди пациентов с гиперпаратиреоидизмом колеблется в пределах 1,5–7,0%. Ранняя паратиреоидэктомия ведет к редукции симптомов [5, 6].

Данные значительного числа исследователей постулируют, что курение является независимым фактором риска острого и хронического панкреатита. Так, в работе P. Maisonneuve и соавт. [7], наблюдавших в течение 16 лет с момента установления диагноза за 934 пациентами с хроническим алкогольным панкреатитом, курение табака значительно увеличило риск кальцификации поджелудочной железы по сравнению с некурильщиками — OR 2,0 [CI 1,1–3,8]. Частота развития кальциноза поджелудочной железы составляла 80 и 40% соответственно ($p < 0,0001$). Причем риск развития острого и хронического панкреатита прогрессивно растет от 1,0

для некурящих до 4,5 для злостных курильщиков. Связь курения и риска развития панкреатита подтверждается также снижением риска развития панкреатита при прекращении курения [8].

Докладчик отметил существенную роль злоупотребления алкоголем в прогнозе хронического панкреатита. Так, кальцификация поджелудочной железы у больных неалкогольным панкреатитом развивается значительно позже, чем у пациентов с алкогольным панкреатитом [9]. Приведены данные длительного (от 4 до 11 лет) наблюдения за 32 пациентами с хроническим алкогольным панкреатитом, прекратившими и не прекратившими употребление алкоголя. Выявлено, что снижение уровня бикарбонатов, липазы, химотрипсина в панкреатическом секрете выявлялось в обеих группах, однако степень выраженности данной тенденции в группе не прекративших употреблять алкоголь была значительно большей ($p < 0,01$) [10]. Далее профессор M. Lerch привел результаты 7 клинических рандомизированных исследований больных с хроническим панкреатитом. Во всех исследованиях частота болевого абдоминального синдрома у прекративших употребление алкоголя (1–30%) была значительно ниже, чем у не прекративших его употребление (40–90%).

Касаясь проблемы наследственного панкреатита, докладчик привел данные работы, выявившей большое количество семей с наследственным панкреатитом, несущих мутацию в кодоне 122 гена трипсиногена PRSS1 в ограниченной области Северной Германии в районе г. Мюнстера в пределах 100-километрового радиуса, что, очевидно могло произойти из-за наследования от общего предка (эффект основателя) [11].

Докладчик привел данные собственного исследования больных с наследственным панкреатитом, проведенного совместно с коллективом коллег. Наблюдалось 112 семей в 14 странах (418 лиц): 58 (52%) несли мутацию R122H, 24 (21%) — N29I и 5 (4%) мутацию A16V, у 2 были редкие мутации и у 21 (19%) отсутствовала мутация PRSS1. Среднее время появления первых признаков заболевания для мутации R122H было 10 лет (CI 95% = 8–12) для мутации N29I — 14 лет (CI 95% = 11–18) и 14,5 лет (CI 95% = 10–21) для лиц без мутации ($p = 0,032$). Для 50-летнего возраста совокупный риск развития экзокринной недостаточности составил 37,2% (CI 95% = 28,5–45,8), эндокринной недостаточности — 47,6% (CI 95% = 37,1–58,1) и для резекции поджелудочной железы вследствие болевого абдоминального синдрома — 17,5% (CI 95% = 12,2–22,7%), что существенно выше, чем при других формах хронического панкреатита. Отмечено прогрессивное нарастание риска рака поджелудочной железы на 50–70% от момента начала симптомов, причем совокупный риск рака поджелудочной железы составлял 44,0% (CI 95% = 8,0–80,0) в 70 лет [12].

Докладчик отметил, что факторами профилактики рака поджелудочной железы являются прекращение курения и приема алкоголя, ликвидация

гиперлипидемии, гиперкальциемии, профилактика и хирургическое лечение желчнокаменной болезни, устранение протоковых стриктур, адекватное медикаментозное лечение.

Химотрипсин C — трипсин — деградирующий фермент, недавние исследование выявили, что в присутствии химотрипсина C, мутации гена трипсиногена (PRSS1), связанные с классическим наследственным панкреатитом (N29I, N29T, V39A, R122C, и R122H), приводят к более высокой аутоактивации трипсина и его уровням в поджелудочной железе по сравнению с диким типом кататионического трипсиногена [13]. Далее автор процитировал данные, полученные им с соавторами, что у 5 из 50 (10%) пациентов с идиопатическим панкреатитом выявлены мутации гена кататионического трипсиногена. Менее чем через 25 лет мутации выявлялись у 35% данных пациентов [14].

Далее докладчик продолжил анализ роли мутаций гена химотрипсина C в развитии хронического панкреатита, упомянув результаты недавнего исследования в Германии, в котором 2 мутации в гене CTRC (P. R254W and P. K247_R254del) были выявлены у 30 из 901 (3,3%) пациента с идиопатическим или наследственным панкреатитом, в то время как у здоровых данные мутации выявлялись только у 21 из 2804 (0,7%) (OR = 4,6; CI 95% = 2,6–8,0; $p = 1,3 \times 10^{-7}$). В работе представлены и другие данные. Так, данные мутации выявлялись у 10 из 348 (2,9%) больных с алкогольным хроническим панкреатитом, но только у 3 из 432 (0,7%) лиц с алкогольной болезнью печени (OR = 4, 2; CI 95% = 1,2–15,5; $p = 0,02$).

Мутации были также выявлены у 10 из 71 (14,1%) жителя Индии с тропическим панкреатитом, но только у 1 из 84 (1,2%) здоровых лиц (OR = 13,6; CI 95% = 1,7–109,2; $p = 0,0028$). Функциональный анализ вариантов CTRC продемонстрировал ослабление активности и/или редукцию секреции. Полученные данные позволили авторам и докладчику сделать вывод, что потеря функциональной альтерации CTRC является фактором, способствующим развитию панкреатита вследствие снижения его трипсин-деградирующей активности [15].

Докладчик привел данные наблюдения за французской когортой, включивший 200 человек из 78 семей, длившееся 6673 пациенто-лет. Мутация гена PRSS1 была у 68%, из них мутация R122H выявлялась в 78% случаев, N29I — в 12% случаев и другие — в 10% случаев. Причем кумулятивный риска для рака поджелудочной железы в 50 и 75 лет составлял 11 и 49% соответственно для мужчин и 8 и 55% соответственно для женщин. Причем курение и сахарный диабет были главными факторами риска [16–18].

Мутации гена PRSS1, SPINK1 также выявлялись у 23% детей с идиопатическим хроническим панкреатитом [Witt H., 2000], у 25% взрослых с идиопатическим и наследственным панкреатитом и в 2% в общей популяции [19], 20% [20] — 44% [21] при



тропическом кальцифицирующем панкреатите и в 55% случаев при панкреатогенном сахарном диабете [22].

Далее докладчик привел анализ роли мутации гена CFTR, трансмембранного регулятора муковисцидоза. Имеются данные, что 37% с идиопатическим панкреатитом являются носителями по крайней мере 1 мутации в CFTR аллели [23]. Согласно данным другого коллектива авторов, мутация гена CFTR представляет собой фактор риска панкреатита у пациентов без наличия в анамнезе данных о злоупотреблении алкоголем (19% из 60 лиц), но не для больных с алкогольным панкреатитом (8,5% из 72 лиц) [24].

Суммируя данные о роли генетических факторов риска для идиопатического панкреатита, профессор M. Lerch привел следующие данные: мутация PRSS1 10% против 0 в общей популяции; SPINK1 – 15 – 25% против 1 – 1,6%; CFTR – 25 – 30% против 10 – 15%; CTSC – 5% против 1%; CASR – 19% против 10%; причем в 30 – 45% случаев мутации не известны.

В заключение докладчик коснулся проблемы аутоиммунного панкреатита. M. Lerch напомнил, что Henry Sarles в 1961 г. первым сделал сообщение о subgroupе пациентов с хроническим панкреатитом, без злоупотребления алкоголем в анамнезе, характеризующихся увеличением уровня гамма-глобулинов в сыворотке крови [25]. K. Yoshida из Токио вместе с коллективом соавторов впервые ввел в клиническую практику термин аутоиммунный панкреатит в 1995 г. [26]. На основании данных гистологической картины выделяют 2 типа аутоиммунного панкреатита, признаками которого являются [28 – 30]:

Для типа 1:

1) диффузная лимфоплазматитарная инфильтрация долек поджелудочной железы, протоков, жировой ткани, кровеносных сосудов и общего желчного протока;

2) облитерирующий флебит;
3) умеренное количество IgG4-позитивных плазмочитов внутри и вокруг протоков, во внутридольковой фиброзной ткани и перипанкреатической клетчатке;

4) элевация уровня IgG4 в плазме.

Для типа 2:

Гранулоцитарное повреждение эпителия примерно у 45% пациентов (более часто у молодых женщин с воспалительными заболеваниями кишечника).

Оба типа отвечают на стероидную терапию.

В заключение докладчик сформулировал ряд положений и выводов.

Наследственный хронический и идиопатический хронический панкреатит ассоциируется с наследственными мутациями трипсиногена, SPINK1, химотрипсина C, кальций-чувствительного рецептора и CFTR.

В дальнейшем больше генов будут, конечно, идентифицировано.

Патофизиологический эффект этих генных мутаций изучен не полностью, что гарантирует проведение дальнейших экспериментов.

Корректируемые этиологические факторы хронического панкреатита (при аутоиммунном панкреатите и т. д.) должны четко дифференцироваться от факторов, которые еще не корректируются, — но должны.

При наследственном панкреатите прекращение курения снижает риск панкреатического рака. Имеется настоятельная необходимость использования других стратегий, полученных в наблюдательных исследованиях.

В дальнейшем мы надеемся познакомить читателей журнала с другими докладами, представленными на научной встрече *Advances in the Management of Pancreatic Exocrine Insufficiency*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротко, Г. Ф. Секрция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротко. — 2-е изд. — Краснодар: [б. и.], 2005. — 312 с.
2. Маев, И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М.: Медицина, 2005. — 504 с.
3. Губергриц, Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк: Лебедь, 2011. — 464 с.
4. Toskes, P. P. Hyperlipidemic pancreatitis / P. P. Toskes // *Gastroenterol. Clin. North Am.* — 1990. — Vol. 19, № 4. — P. 783–791.
5. Bess, M. A. Hyperparathyroidism and pancreatitis. Chance or a causal association? / M. A. Bess, A. J. Edis, J. A. van Heerden // *JAMA.* — 1980. — Vol. 243, № 3. — P. 246–247.
6. Russel, C. F. Surgery for primary hyperparathyroidism: experience with 500 consecutive cases and evaluation of the role of surgery in the asymptomatic patient / C. F. Russel, A. J. Edis // *Br. J. Surg.* — 1982. — Vol. 69, № 5. — P. 244–247.
7. Maisonneuve, P. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaupt et al. // *Gut.* — 2005. — Vol. 54, № 4. — P. 510–514.
8. Sadr-Azodi, O. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, A. Andren-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // *Gut.* — 2012. — Vol. 61, № 2. — P. 262–267.
9. Layer, P. The different courses of early— and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Karloff et al. // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107, № 5. — P. 1481–1487.
10. Gullo, L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis / L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95, № 4. — P. 1063–1068.
11. Weiss, F. U. Local clustering of PRSS1 R122H mutations in hereditary pancreatitis patients from Northern Germany / Weiss F. U., Zenker M., Ekici A. D. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 10. — P. 2585–2588.
12. Howes, N. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / Howes N., Lerch M. M., Greenhalf W. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2, № 3. — P. 252–261.
13. Szabo, A. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C / Szabo A., Sahin-Toth M. // *J. Biol. Chem.* — 2012. — Vol. 287, № 24. — P. 20701–20710.
14. Simon, P. Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis / Simon P., Wiess FU., Zimmer K. P. et al. // *JAMA.* — 2002. — Vol. 288, № 17). — P. 2122
15. Rosendahl, J. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis / Rosendahl J., Witt H., Szmola R. // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40, № 1. — P. 78–82.
16. Rebours, V. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series / Rebours V., Bouton-Ruault M. C., Schnee M. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, № 1. — P. 111–119.

17. *Rebours, V.* Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses / Rebours V., Boutron-Ruault M. C., Jooste V et al. // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, № 9. — P. 2312–2317.
18. *Masson, E.* Trypsinogen copy number mutations in patients with idiopathic chronic pancreatitis / Masson E., Le Marechal C., Chandak G. R. // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. — 6, № 1. — P. 82–88.
19. *Witt, H.* Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / Witt H., Luck W., Hennies H. C. et al. // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 25, № 2. — P. 213–216.
20. *Pfutzer, R. H.* SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis / Pfutzer R. H., Barmada M. M., Brunskill A. P. et al. // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119, № 3. — P. 615–623.
21. *Bhatia, E.* Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations / Bhatia E., Choudhuri G., Sikora S. S. et al. // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123, № 4. — P. 1020–1025.
22. *Schneider, A.* SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh / Schneider A., Suman A., Rossi L. et al. // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123, № 4. — P. 1026–1030.
23. *Cohn, J. A.* Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis / Cohn J. A., Friedman K. J., Noone P. G. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, № 10. — P. 653–658.
24. *Sharer, N.* Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis / Sharer N., Schwarz M., Malone G. et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, № 10. — P. 645–652.
25. *Sarles, H.* Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas—an autonomous pancreatic disease? / Sarles H., Sarles J. C., Muratore R., Guien C. // *Am. J. Dig. Dis.* — 1961. — Vol. 6. — P. 688–698.
26. *Yoshida, K.* Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis / Yoshida K., Toki F., Watanabe S. et al. // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40, № 7. — P. 1561–1568.
27. *Zamboni, G.* Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens / Zamboni G., Luttges J., Capelli P. et al. // *Virchows Arch.* — 2004. — Vol. 445, № 6. — P. 552–563.
28. *Notohara, K.* Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases / Notohara K., Burgart L. J., Yadav D. et al. // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27, № 8. — P. 1119–1127.
29. *Zhang, L.* IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis / Zhang L., Notohara K., Levy M. J. et al. // *Mod. Pathol.* — Vol. 20, № 1. — P. 23–28.
30. *Chari, S. T.* Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document / Chari S. T., Kloepfel G., Zhang L. et al. // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10, № 6. — P. 664–672.