

Современные представления об этиологии хронического панкреатита

А. Н. Казюлин

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, дислипидемия, курение, алкоголь, генетика

Поджелудочная железа (ПЖ) — один из главных элементов пищеварительно-транспортного конвейера. Она синтезирует более двух литров секрета в сутки, содержащего более 20 пищеварительных ферментов (протеолитических, липолитических, амилолитических, нуклеаз) и бикарбонаты [2]. Интенсивность секреторного процесса составляет 20 мл на 1 г массы ПЖ (масса ее составляет 80–100 г). По выходу готового продукта (секрета) на единицу массы органа продуктивность паренхимы ПЖ сравнивают с молочной железой женщины на высоте лактации или с почками, которые продуцируют 1,5 мл мочи в минуту, 20% массы ПЖ приходится на ее ферменты [2]. Очевидно, что при снижении внешнесекреторной функции ПЖ и отсутствии заместительной полиферментной терапии 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) [1, 3].

Данная проблема освещалась на научной встрече, посвященной новейшим данным о панкреатите и панкреатической экзокринной недостаточности, включая диагностику и коррекцию. Встреча произошла 26 июня 2013 г. в г. Цюрих (Швейцария) и объединила ряд участников 45-го конгресса Европейского клуба панкреатологов, проходившего в Цюрихе с 26 по 29 июня 2013 г.

Профессор Markus M. Lerch в докладе «Этиология хронического панкреатита: генетика, алкоголь или курение?» обозначил три причины необходимости выделения различных этиологических факторов хронического панкреатита: специфические лечебные, врожденная коморбидность, различные стратегии канцеропревенции.

Он назвал в качестве основного фактора риска хронического панкреатита метаболической этиологии гиперлипидемию, связанную с дефицитом аполипопротеина II и липопротеина липазы. Данный вид гиперлипидемии характеризуется повышением уровня триглицеридов более 1000 мг/дл и встречается очень

редко. Целевым уровнем снижения содержания триглицеридов является значение менее 500 мг/дл, что способствует исчезновению симптомов [29]. Гиперпаратиреозидизм также относится к факторам риска метаболической этиологии и ведет к увеличению уровня кальция в плазме крови, что ассоциируется с повышением риска панкреатита. Частота развития хронического панкреатита среди пациентов с гиперпаратиреозидизмом колеблется в пределах 1,5–7,0%. Ранняя паратиреозидэктомия у таких больных ведет к редукации симптомов панкреатита [1, 23].

Постулируется, что курение является независимым фактором риска острого и хронического панкреатита. Доказано, что 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]. Так, в работе P. Maisonneuve и соавт. [7], наблюдавших в течение 16 лет за 934 пациентами с хроническим алкогольным панкреатитом с момента установления диагноза, курение табака значительно увеличило риск кальцификации ПЖ по сравнению с некурильщиками — отношение шансов (ОШ) 2,0; доверительный интервал (ДИ) 1,1–3,8. Частота развития кальциноза ПЖ составляла 80 против 40%, соответственно ($p < 0,0001$).

Известна существенная роль злоупотребления алкоголем в прогнозе хронического панкреатита, кальцификация ПЖ у больных неалкогольным панкреатитом развивается значительно позже, чем у пациентов с алкогольным панкреатитом [28]. Описаны данные длительного (от 4 до 11 лет) наблюдения за 32 пациентами с хроническим алкогольным панкреатитом, прекративших и не прекративших употребление алкоголя. Хотя 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]. По данным мета-анализа 7 клинических рандомизированных исследований с участием больных хроническим панкреатитом частота болевого абдоминального синдрома у прекративших употребление алкоголя (1–30%) была значительно ниже, чем у не прекративших его употребление (40–90%).

Докладчик привел данные наблюдения, проведенного им с коллегами, за 112 семьями 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 (ДИ 95% 8–12) для мутации *N291* – 14 лет (ДИ 95% 11–18) и 14,5 лет (ДИ 95% 10–21) для лиц без мутации ($P=0,032$). Для 50-летнего возраста совокупный риск развития экзокринной недостаточности составил 37,2% (ДИ 95% 28,5–45,8), эндокринной недостаточности – 47,6% (ДИ 95% 37,1–58,1) и для резекции ПЖ вследствие болевого абдоминального синдрома – 17,5% (ДИ 95% 12,2–22,7%), что существенно превышает уровень данных показателей при других формах хронического панкреатита. Отмечено прогрессивное нарастание риска рака ПЖ на 50–70% от момента начала симптомов, причем совокупный риск рака ПЖ составлял 44,0% (ДИ 95% 8,0–80,0) в возрасте 70 лет [16]. Крайне интересно выявление большого количество семей с наследственным панкреатитом, несущих мутацию в кодоне 122 гена трипсиногена *PRSSI* 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) [13].

Соответственно, факторами профилактики рака ПЖ являются прекращение курения и злоупотребление алкоголем, ликвидация гиперлипидемии, гиперкальциемии, профилактика и хирургическое лечение желчнокаменной болезни, устранение протоковых стриктур, адекватное медикаментозное лечение.

Недавние исследования выявили, что в присутствии химо tripsина С мутации гена трипсиногена (*PRSSI*), связанные с классическим наследственным панкреатитом (*N291*, *N29T*, *V39A*, *R122C* и *R122H*), приводят к более высокой аутоактивации трипсина и его уровню в ПЖ по сравнению с диким типом кататионического трипсиногена [27]. В начале наблюдения за 50 больными с идиопатическим панкреатитом у 5 (10%) из 50 пациентов выявлены мутации гена кататионического трипсиногена. Менее чем через 25 лет мутации выявлялись у 35% данных пациентов [26].

В Германии две мутации в гене *CTRC* (р.*R254W* и р.*K247_R254del*) были выявлены у 30 (3,3%) из 901 пациента с идиопатическим или наследственным панкреатитом, в то время как у здоровых лиц данные мутации выявлялись только у 21 из 2804 (0,7%) (ОШ 4,6; ДИ 95% 2,6–8,0; $P=1,3 \times 10^{-7}$). Данные мутации выявлялись у 10 (2,9%) из 348 больных с алкогольным хроническим панкреатитом, но только у 3 (0,7%) из 432 лиц с алкогольной болезнью печени (ОШ 4,2; ДИ 95% 1,2–15,5; $P=0,02$).

Мутации были также выявлены у 10 (14,1%) из 71 жителя Индии с тропическим панкреатитом, причем у здоровых лиц – только у 1 из 84 (1,2%) (ОШ 13,6; ДИ 95% 1,7–109,2; $P=0,0028$). Функциональный анализ вариантов *CTRC* продемонстрировал ослабление активности и/или редукцию секреции.

Полученные данные позволили сделать вывод, что потеря функциональной альтерации *CTRC* является фактором, способствующим развитию панкреатита, вследствие снижения его трипсин-деградирующей активности [22].

При длившемся 6673 пациенто-лет наблюдении за французской когортой, включивший 200 человек из

78 семей, мутация гена *PRSSI* была выявлена у 68% из них, мутация *R122H* выявлялась в 78% случаев, а *N291* – в 12% случаев и другие – в 10% случаев. Кумулятивный риск для рака ПЖ в данной когорте составлял для мужчин в возрасте 50 лет 11%, в то время как в возрасте 75 лет – 49%, у женщин величина кумулятивного риска составляла 8 и 55%, соответственно. Причем курение и сахарный диабет были главными факторами риска рака [17, 18, 21].

Мутации гена *PRSSI*, *SPINK1* также выявлялись у 23% детей с идиопатическим хроническим панкреатитом, у 25% взрослых с идиопатическим и наследственным панкреатитом и у 2% в общей популяции [19], 20% [25] – 44% [30] при тропическом кальцифицирующем панкреатите и в 55% случаев при панкреатогенном сахарном диабете [24].

Далее профессор Markus M. Lerch провел анализ роли мутации гена *CFTR* – трансмембранного регулятора муковисцидоза. Так, 37% пациентов с идиопатическим панкреатитом являются носителями по крайней мере одной мутации в *CFTR* аллели [9]. Имеются данные, что мутация гена *CFTR* представляет собой фактор риска панкреатита только у пациентов без наличия в анамнезе данных о злоупотреблении алкоголем (19% из 60 лиц), но не для больных алкогольным панкреатитом (8,5% из 72 лиц) [20].

Суммируя собственные данные и результаты других исследований, профессор M. Lerch пришел к выводу, что мутация *PRSSI* выявляется у 10% больных против 0% в общей популяции; *SPINK1* – у 15–25% против 1–1,6%; *CFTR* – у 25–30% против 10–15%; *CTRC* – у 5% против 1%; *CASR* – у 19% против 10%; причем в 30–45% случаев мутации в настоящее время не известны.

Henry Sarles в 1961 г. первым сделал сообщение о подгруппе пациентов с хроническим панкреатитом без злоупотребления алкоголем в анамнезе и характеризующимся увеличением уровня γ -глобулинов в сыворотке крови [5]. K. Yoshida из Токио вместе с коллективом соавторов впервые ввел в 1995 г. в клиническую практику термин «аутоиммунный панкреатит» [6]. На основании данных гистологической картины выделяют два типа аутоиммунного панкреатита [11, 14, 15]. Признаками I типа являются:

- 1) диффузная лимфоплазматическая инфильтрация долек ПЖ, 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 крови.

Для II типа характерно гранулоцитарное повреждение эпителия примерно у 45% пациентов (более часто у молодых женщин с воспалительными заболеваниями кишечника).

Причем оба типа отвечают на стероидную терапию.

В заключении докладчик сформулировал ряд положений и выводов.

Наследственный хронический и идиопатический хронический панкреатит ассоциируются с

наследственными мутациями трипсиногена, *SPINK1*, химотрипсина С, кальций-чувствительного рецептора и *CFTR*, причем в дальнейшем, очевидно, будет идентифицировано большее число генов.

Патофизиологический эффект этих генных мутаций изучен не полностью, что определяет необходимость проведения дальнейших экспериментов.

Корригируемые этиологические факторы хронического панкреатита (при аутоиммунном панкреатите и т. д.) должны четко дифференцироваться от факторов, которые пока еще не корригируются, но должны.

При наследственном панкреатите прекращение курения снижает риск панкреатического рака.

Литература:

1. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк: ООО «Лебедь», 2011. — 464 с.
2. Коротько Г. Ф. Секрция поджелудочной железы / Г. Ф. Коротько. — 2-е изд. — Краснодар: [б. и.], 2005. — 312 с.
3. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М.: ОАО «Издательство «Медицина», 2005. — 504 с.
4. 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, No 3. — P. 246–247.
5. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas — an autonomous pancreatic disease? / H. Sarles, J. C. Sarles, R. Muratore, C. Guien // *Am. J. Dig. Dis.* — 1961. — Vol. 6. — P. 688–698.
6. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis / K. Yoshida, F. Toki, S. Watanabe [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1995. — Vol. 40, No 7. — P. 1561–1568.
7. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54, No 4. — P. 510–514.
8. 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, No 2. — P. 262–267.
9. Cohn J. A., Friedman K. J., Noone P. G. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis / J. A. Cohn, K. J. Friedman, P. G. Noone // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, No 10. — P. 653–658.
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, No 4. — P. 1063–1068.
11. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document / S. T. Chari, G. Kloppel, L. Zhang [et al.] // *Pancreatology*. — 2010. — Vol. 10, No 6. — P. 664–672.
12. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens / G. Zamboni, J. Luttges, P. Capelli [et al.] // *Virchows Arch.* — 2004. — Vol. 445, No 6. — P. 552–563.
13. Howes N. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2, No 3. — P. 252–261.
14. Idiopathic chronic pancreatitis with periductal lymphoplasmacytic infiltration: clinicopathologic features of 35 cases / K. Notohara, L. J. Burgart, D. Yadav [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* — 2003. — Vol. 27, No 8. — P. 1119–1127.
15. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis / L. Zhang, K. Notohara, M. J. Levy [et al.] // *Mod. Pathol.* — Vol. 20, No 1. — P. 23–28.
16. Local clustering of PRSS1 R122H mutations in hereditary pancreatitis patients from Northern Germany / F. U. Weiss, M. Zenker, A. D. Ekici [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, No 10. — P. 2585–2588.
17. Masson E. Trypsinogen copy number mutations in patients with idiopathic chronic pancreatitis / E. Masson, C. Le Marechal, G. R. Chandak // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6, No 1. — P. 82–88.
18. Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, V. Jooste [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, No 9. — P. 2312–2317.
19. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. C. Hennies [et al.] // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 25, No 2. — P. 213–216.
20. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis / N. Sharer, M. Schwarz, G. Malone [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1998. — Vol. 339, No 10. — P. 645–652.
21. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, M. Schnee [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 103, No 1. — P. 111–119.
22. Rosendahl J. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Witt, R. Szmola // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40, No 1. — P. 78–82.
23. 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, No 5. — P. 244–247.
24. *SPINK1*/*PSTI* mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh / A. Schneider, A. Suman, L. Rossi [et al.] // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123, No 4. — P. 1026–1030.
25. *SPINK1*/*PSTI* polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis / R. H. Pfitzer, M. M. Barmada, A. P. Brunskill [et al.] // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 119, No 3. — P. 615–623.

26. Spontaneous and sporadic trypsinogen mutations in idiopathic pancreatitis / P. Simon, F. U. Wiess, K. P. Zimmer [et al.] // JAMA. — 2002. — Vol. 288, No 17. — P. 2122.
27. Szabo A. Increased activation of hereditary pancreatitis-associated human cationic trypsinogen mutants in presence of chymotrypsin C / A. Szabo, M. Sahin-Toth // J. Biol. Chem. — 2012. — Vol. 287, No 24. — P. 20701–20710.
28. 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, No 5. — P. 1481–1487.
29. Toskes P. P. Hyperlipidemic pancreatitis / P. P. Toskes // Gastroenterol. Clin. North Am. — 1990. — Vol. 19(4). — P. 783–791.
30. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations / E. Bhatia, G. Choudhuri, S. S. Sikora [et al.] // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 123, No 4. — P. 1020–1025.

616.37–002.2–02

RU **Современные представления об этиологии хронического панкреатита**

А. Н. Казюлин

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия

Ключевые слова: хронический панкреатит, дислипидемия, курение, алкоголь, генетика

В статье приводится изложение доклада профессора М. Lerch «Этиология хронического панкреатита: генетика, алкоголь или курение?», сделанного на научной встрече, прошедшей 26 июня 2013 г. в г. Цюрих (Швейцария) и объединившей ряд участников 45-го конгресса Европейского клуба панкреатологов. Были изложены собственные и литературные данные, характеризующие роль различных факторов риска хронического панкреатита (гиперлипидемия, связанная с дефицитом аполипопротеина II и липопротеина липазы; гиперпаратиреозидизм; курение; злоупотребление алкоголем; генетические факторы), краткая история и классификация аутоиммунного панкреатита.

616.37–002.2–02

UA **Сучасні уявлення про етіологію хронічного панкреатиту**

О. Н. Казюлин

Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия

Ключові слова: хронічний панкреатит, дисліпідемія, куріння, алкоголь, генетика

У статті викладено доповідь професора М. Lerch «Етіологія хронічного панкреатиту: генетика, алкоголь або куріння?», зроблену на науковій зустрічі, що пройшла 26 червня 2013 р. в м. Цюрих (Швейцарія) та об'єднала ряд учасників 45-го конгресу Європейського клубу панкреатологів. Були викладені власні і літературні дані, які характеризують роль різних факторів ризику хронічного панкреатиту (гіперліпідемія, пов'язана з дефіцитом аполіпопротеїну II і ліпопротеїну ліпази; гіперпаратиреозидизм; куріння; зловживання алкоголем; генетичні фактори), коротка історія та класифікація аутоімунного панкреатиту.

EN **Current concepts of etiology of chronic pancreatitis**

A. N. Kazyulin

Moscow State University of Medicine and Dentistry n. a. A. I. Evdokimov, Russia

Key words: chronic pancreatitis, dyslipidemia, smoking, alcohol, genetics

The article provides a summary of the report by Professor M. Lerch “Etiology of chronic pancreatitis: genetics, alcohol or smoking?”, made at the scientific meeting held on June 26, 2013 in Zurich (Switzerland), and bringing together a number of participants of the 45th Congress of the European Pancreatic Club. Own and published data describing the role of various risk factors for chronic pancreatitis are presented, such as hyperlipidemia associated with deficiency of apolipoprotein B and lipoprotein lipase II; hyperparathyroidism; smoking; alcohol abuse; genetic factors; a brief history and classification of autoimmune pancreatitis is given.