

# «Роковая цепочка»: от острого панкреатита к раку поджелудочной железы

Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич, П. Г. Фоменко, Н. В. Беяева  
Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

**Ключевые слова:** заболевания поджелудочной железы, этапы прогрессирования, факторы риска, патогенез, лечение

*Для врача самое лучшее — позаботиться о способности предвидения...  
Задача лечения наилучше будет совершаться, если он из настоящих  
страданий предугадает будущее.  
Гиппократ [3]*

Что такое «роковая цепочка»? Напомним, что под этим термином академик Е. М. Тареев имел в виду «цирроз и весь комплекс его развития: острый гепатит, хронический гепатит, цирроз и рак печени» [4].

Но применим ли этот термин в панкреатологии? На современном этапе развития панкреатологии мы можем уверенно утверждать: да, в панкреатологии тоже разворачивается «роковая цепочка»: от острого панкреатита (ОП) к его рецидивам и хроническому панкреатиту (ХП), прогрессированию ХП с развитием цирроза поджелудочной железы (ПЖ) и аденокарциномы. Необходимо отметить, что цирроз ПЖ — патоморфологический термин и нозологической единицей не является. Однако не слишком ли смелое утверждение о «роковой цепочке» в панкреатологии? Если оно верно, то возможно ли и как остановить этот роковой ход событий? Не будем голословными и обоснуем название статьи.

Начнем с ОП. Ежегодная частота ОП варьирует от 13 до 45 случаев на 100 000 человек [84]. У пациентов, лечившихся в стационарах США в 2009 г., ОП был самым частым основным диагнозом среди заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени [17]. Число выписок с ОП в качестве основного диагноза было на 30% выше, чем в 2000 г. ОП являлся второй по частоте причиной госпитализации, внося наибольший вклад в общие затраты и являясь пятой по частоте причиной смерти в стационаре [49].

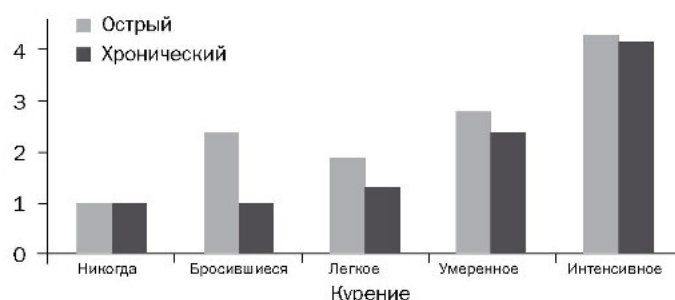
Основными факторами риска развития ОП являются желчнокаменная болезнь (ЖКБ) и злоупотребление алкоголем. Однако в течение 20–30 лет у пациентов с бессимптомной ЖКБ риск билиарного панкреатита не выше 2% [53], а для алкогольного панкреатита этот показатель не превышает 2–3% при выраженном злоупотреблении [50]. Вероятно, играют определенную роль другие факторы, возможно генетические. Лекарственные препараты представляют собой дополнительную причину ОП [32].

Курение может увеличить риск ОП [10, 23, 79]. Связь между курением и билиарным панкреатитом отсутствует, но риск небилиарного ОП более чем в два раза выше (относительный риск 2,29, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,60–3,22) у тех, кто в настоящее

время курит от 20 или более пачко-лет по сравнению с некурящими. Примечательно, что у злостных курильщиков с потреблением 400 или более граммов алкоголя в месяц риск ОП увеличивается более чем в четыре раза (относительный риск 4–12, ДИ 1,98–8,60). Продолжительность курения повышает риск в большей степени, чем интенсивность. Важно бросить курить, но только через два десятилетия риск ОП станет таким же, как и у некурящих [23]. На основании этих выводов [23] можно было бы утверждать, что курение является независимым фактором риска развития ОП, но другие факторы и недостающие данные потребления алкоголя являются ограничениями исследования [49].

Тем не менее, в более позднем ретроспективном исследовании S. Munigala et al. (2015), которое включало 484 624 курящих и некурящих людей, получены более четкие результаты. Пациентов наблюдали до развития ОП или до окончания исследования (тех, у кого ОП не развился). Исследование, продолжавшееся с 2000 г. до ноября 2007 г. [41], показало, что курение является независимым фактором риска ОП, а также увеличивает риск ОП, связанный с алкоголем. Самостоятельно и в сочетании с алкоголем курение повышает риск ОП, снижает средний возраст начала ОП и повышает риск рецидива.

O. Sadr-Azodi et al. (2012) также показали, что курение является независимым фактором риска ОП и ХП, а прекращение курения снижает риск этих заболеваний (рис. 1).



**Рис. 1.** Относительный риск ОП и ХП в зависимости от курения (по O. Sadr-Azodi et al., 2012 [23]).

В четырех крупных ретроспективных исследованиях продемонстрировано, что сахарный диабет 2-го типа повышает риск развития ОП в 1,86–2,89 раза [44, 45, 67, 74]. По сравнению с недиабетиками риск был особенно высок у молодых пациентов с сахарным диабетом (показатель заболеваемости составил 5,26 у лиц моложе 45 лет (95% ДИ 4,31–6,42); 2,44 у лиц старше 45 лет (95% ДИ 2,23–2,66)) [44]. Риск возможно снизить при помощи противодиабетических препаратов [74].

Обсуждается способность терапии на основе инкретина вызывать ОП [5, 58].

Неизвестно, имеет ли значение *pancreas divisum* в развитии ОП. В группе больных с ОП и ХП распространенность *pancreas divisum* была сходной среди пациентов с и без идиопатического (7,5%) и алкогольного (7,0%) панкреатита. Это указывает на то, что *pancreas divisum* сама по себе не вызывает заболевание [62]. Тем не менее, наблюдались ассоциации между *pancreas divisum* и мутациями регулятора кистозного фиброза (*CFTR*) в 47%, серинового ингибитора протеаз Казала типа 1 (*SPINK 1*) в 16%, что указывает на кумулятивный эффект. Этот вывод не является определенным, ассоциация не обязательно означает причинно-следственную связь. Пациенты с *pancreas divisum* и мутациями *CFTR* должны быть направлены на генетическое консультирование; а при необходимости — на эндоскопическое или хирургическое лечение [29].

ОП является наиболее частым осложнением после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) (частота 3–5% у всех пациентов, которым проводилась данная манипуляция) [33].

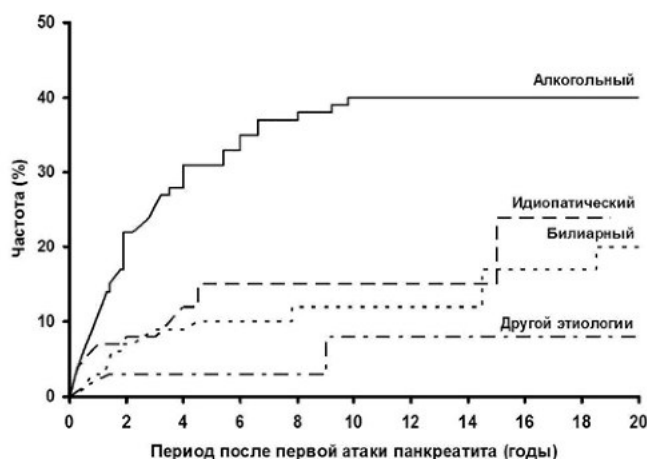
Энтероскопия с одним или двумя баллонами может привести к гиперамилаземии и ОП, вероятно, из-за повторного растяжения тонкой кишки или мезентериальных связок. Частота гиперамилаземии составляет 17% для энтероскопии с двойным баллоном и 16% — с одним баллоном, но частота ОП значительно ниже и составляет не более 1% [25, 54]. Необходимы крупные проспективные исследования для того, чтобы установить истинную частоту ОП и выявить потенциально устранимые факторы риска после энтероскопии с одним и двумя баллонами [49].

Итак, ОП — первое звено «роковой цепочки», и мы должны постараться повлиять на указанные выше этиологические факторы, чтобы снизить риск его развития. Что возможно в этом отношении? Для предотвращения панкреатита после ЭРХПГ рекомендуются профилактические стентирование и сфинктеротомия [33]. Выводы двух метаанализов [20, 70] показывают, что профилактическое панкреатическое стентирование уменьшает риск панкреатита после ЭРХПГ. Индометацин ингибирует продукцию простагландинов *in vivo* и является мощным ингибитором активности сывороточной фосфолипазы А2 при ОП. Более трех десятилетий назад было показано, что индометацин, вводимый до или вскоре после эпизода ОП, вызывал заметное снижение смертности у крыс [46]. Позднее было продемонстрировано, что применение суппозиторий индометацина уменьшало частоту и интенсивность болевых приступов у

больных ОП [47]. Этот благоприятный эффект индометацина был тогда забыт до получения рекомендации ректального введения 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно до или после ЭРХПГ [33] на основе выводов из трех метаанализов [13, 28, 85]. В отличие от этого профилактическое применение нитроглицерина, цефтазидима, соматостатина, габексата, улинастатина, глюкокортикоидов, антиоксидантов, гепарина, интерлейкина 10, пентоксифиллина, семапимода и ацетилгидролазы рекомбинантного фактора активации тромбоцитов не рекомендуется [33]. Результаты серии метаанализов показывают, что ректальные нестероидные противовоспалительные препараты превосходят стенты панкреатического протока в предупреждении панкреатита после ЭРХПГ [49, 72].

ЭРХПГ — только одна из многих причин ОП. Но профилактика других этиологических вариантов ОП в настоящее время сводится к «размытым» утверждениям о необходимости борьбы со злоупотреблением алкоголем и курением.

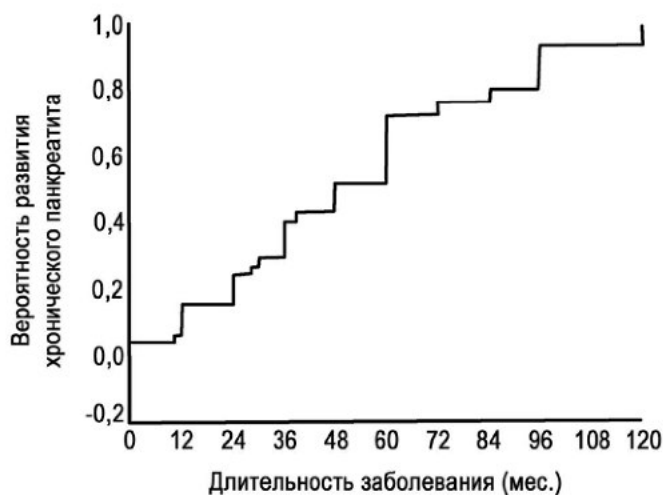
Перейдем к рецидивам ОП, которые во многих случаях по существу являются проявлением ХП. P. G. Lankisch et al. (2009) в рамках многоцентрового исследования в течение 20 лет наблюдали 532 больных, перенесших ОП. В течение этого периода рецидив ОП развился у 88 (16,5%) пациентов. Частота рецидивов составила 5,3; 1,5; 0,6 и 1,9/100 в год у больных ОП вследствие злоупотребления алкоголем, ЖКБ, других выявленных причин и после идиопатического ОП соответственно. ХП развился только у алкоголиков независимо от тяжести ОП и длительности злоупотребления алкоголем и курения. Общая частота развития ХП составила 13% за 10 лет и 16% за 20 лет. В случае развития второй атаки ОП в течение двух лет после первого эпизода панкреатита частота ХП возрастала до 38%. Курение значительно повышало риск прогрессирования от ОП до ХП при алкогольном панкреатите (рис. 2) [57].



**Рис. 2.** Частота рецидивов после первого эпизода ОП в зависимости от его этиологии (по P. G. Lankisch et al., 2009 [57]).

Опубликованы и другие данные о частоте рецидивов ОП и его трансформации в ХП. F. Nao et al. (2016) ретроспективно проанализировали состояние здоровья 159 детей в течение 12 лет после перенесенного ОП. У 45 (28,3%) больных развился хотя бы один рецидив ОП, в т. ч. у 19 (12,0%) больных — два эпизода ОП (не учитывая первый ОП). У 9 (5,7%) пациентов сформировался ХП. Рецидивы ОП чаще развивались в случае идиопатического панкреатита. Предикторами рецидивирующего ОП были панкреонекроз, асцит, системные осложнения (со стороны других органов и систем) при первом ОП. Развитие более двух рецидивов ОП было предиктором ХП, причем с увеличением количества рецидивов риск ХП повышался [30].

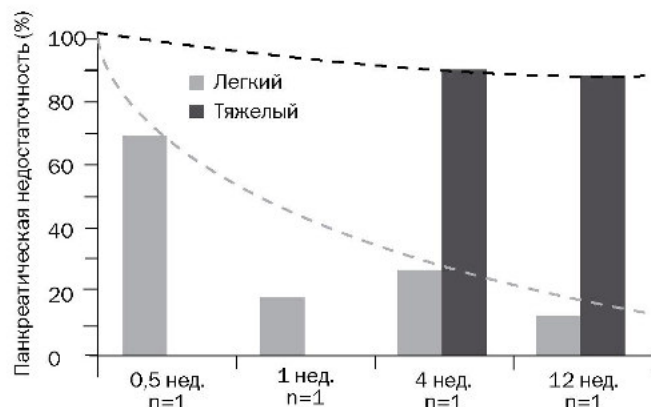
P. K. Garg et al. (2007) наблюдали 75 больных с рецидивирующим ОП. В течение наблюдения ХП сформировался у 47% пациентов (рис. 3) [37].



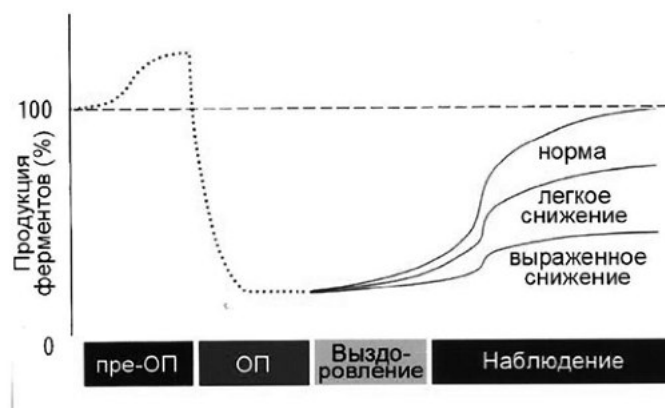
**Рис. 3.** Вероятность развития ХП у больных с рецидивирующим ОП (по P. K. Garg et al., 2007 [37]).

Свои результаты по поводу частоты функциональной недостаточности ПЖ после перенесенного ОП, которая уже однозначно свидетельствует о ХП, на встрече Европейского клуба панкреатологов в 2013 г. в Цюрихе доложили M. Vujasinovic et al. Были обследованы 55 больных, перенесших ОП; наблюдение длилось три года. За этот период уровень фекальной эластазы снизился в 23,6% случаев, преимущественно после алкогольного ОП; сахарный диабет развился в 12,7% случаев (этиология панкреатита значения не имела). Не выявлена связь между тяжестью ОП и вероятностью развития функциональной недостаточности ПЖ. Был сделан вывод, что необходимо наблюдение за больными, перенесшими ОП [34].

Следует отметить, что другие авторы, напротив, находят связь между тяжестью ОП и развитием после него функциональной недостаточности ПЖ, т. е. ХП (рис. 4) [55]. Те же авторы сформулировали гипотезу динамики внешней секреции ПЖ у больных до, во время и после ОП (рис. 5).



**Рис. 4.** Частота снижения внешнесекреторной функции ПЖ в период реконвалесценции после ОП в зависимости от тяжести ОП (по Ad A. M. Masclee et al., 2005 [55]).



**Рис. 5.** Концепция состояния экзокринной функции ПЖ непосредственно перед ОП, в начальной фазе заболевания, в период реконвалесценции и при последующем длительном наблюдении (по Ad A. M. Masclee et al., 2005 [55]).

Что можно сделать для предотвращения рецидивов ОП и его трансформации в ХП, т. е. для предотвращения «разворачивания» «роковой цепочки» на этом этапе? Исследование I. Nordback et al. (2009) [82] показало, что структурированные беседы с пациентами специально подготовленных медицинских сестер о необходимости отказа от алкоголя (интервал между беседами шесть месяцев) значительно снизили частоту рецидивов алкогольного панкреатита в течение двух лет. У пациентов с легким билиарным ОП перед выпиской должна выполняться холецистэктомия. У больных с некротизирующим билиарным ОП холецистэктомию следует отложить до стихания активного воспаления и устранения скопления жидкости или стабилизации, чтобы предотвратить инфекцию [9]. У больных, у которых операция невозможна, частота рецидивов может быть значительно снижена с помощью эндоскопической сфинктеротомии, которая выполняется с целью достижения свободного прохождения любых камней, до сих пор присутствующих в желчном пузыре [80].

Конечно, необходимо объяснять пациентам роль курения в развитии и рецидивировании ОП.

Прежде чем говорить о необходимости торможения прогрессирования ХП, постараемся ответить на вопрос: действительно ли ХП — предраковое заболевание?

Связь между ХП и раком ПЖ изучалась во многих исследованиях. Полученные результаты оказались противоречивыми. В одних исследованиях эта связь подтверждалась: у пациентов с ХП развивался рак ПЖ. В других наблюдениях хронология была обратной: рак ПЖ выявлялся раньше, чем развивался сам панкреатит [63, 64].

В большинстве исследований типа «случай-контроль» была показана высокая частота предшествующего панкреатита у пациентов с раком ПЖ [14, 39, 61, 65]. В 1993 г. опубликованы результаты мультицентрового ретроспективного выборочного исследования связи ХП с раком ПЖ. В шести странах обследовали 1552 пациента с ХП с продолжительностью заболевания не менее двух лет. У 29 из них развился рак ПЖ; риск его развития составил 16,5%, что достоверно выше, чем в общей популяции. У пациентов с длительностью заболевания до пяти лет соответствующий риск был сходным

(14,4%). Не было выявлено различий частоты рака ПЖ у пациентов с алкогольным и неалкогольным (главным образом идиопатическим) панкреатитом. В этом исследовании риск развития рака ПЖ в течение 10 лет у пациентов с продолжительностью панкреатита два года или более составил 2% и в течение 20 лет — 4% [66].

Во Франции в Центре по изучению панкреатита было обследовано 567 пациентов. Продолжительность наблюдения за ними составила 7,8 года. Через 2,5 года исследования у трех из включенных в исследование развился рак ПЖ (риск составил 13,7%) [75].

Результаты этих исследований показали, что хотя риск развития рака ПЖ значительно повышен у пациентов с установленным диагнозом ХП, только у некоторых из них когда-нибудь разовьется рак.

Принимая во внимание связь ХП и рака ПЖ, сравним основные эпидемиологические данные этих двух заболеваний (табл. 1). Для трансформации ацинарных или протоковых эпителиальных клеток, уже находящихся в состоянии хронического воспалительного процесса, в раковые клетки, нужен определенный «инкубационный» период. В среднем срок от начала ХП до развития рака ПЖ составляет от 10 до 20 лет.

**Таблица 1**

Сравнение ХП и рака ПЖ: эпидемиологические особенности

| Показатель                        | Панкреатит  | Рак ПЖ  |
|-----------------------------------|---|---|
| Встречаемость в развитых странах  | От 5–10 до 68 на 100 тыс. населения   | Мужчины 5–10, женщины 3–7 на 100 тыс. населения   |
| Этиологический вариант            | Алкогольный: чаще у мужчин. Идиопатический: чаще у женщин   | Частота у мужчин на 30–40% выше, чем у женщин     |
| Раса                              | Темнокожие люди имеют повышенный риск   | У темнокожих людей риск выше на 40–50%            |
| Начало болезни (возраст)          | 40–49 лет   | 60 и более лет                                    |
| Доля пациентов до 50 лет          | 80–90%  | 5–10%   |
| Курение                           | Кофактор  | Риск повышен в два раза по сравнению с некурящими |
| Алкоголь                          | Сильный фактор риска  | Данные отсутствуют                                |
| Сахарный диабет                   | У 50% пациентов   | У 10–15% пациентов                                |
| Генетические факторы              | Наследственный панкреатит ассоциируется с мутациями 7q35; идиопатический панкреатит ассоциируется с мутациями <i>SPINK 1</i> и <i>CFTR</i> ; 20–55% пациентов с тропическим панкреатитом имеют мутацию <i>SPINK 1</i> | BRCA 2 является частым генетическим дефектом      |
| Частота мутаций <i>K-ras</i> гена | Около 5–10%   | Около 80%   |

Некоторые из факторов риска ХП также являются факторами риска для рака ПЖ, в частности курение. В то же время алкоголь — мощный фактор риска для панкреатита, но не для рака ПЖ (см. ниже). Заболеваемость сахарным диабетом увеличивается с продолжительностью ХП (риск развития сахарного диабета при панкреатите составляет около 45–50%). Напротив, риск развития сахарного диабета у пациентов с раком ПЖ составляет 10%. Представители негроидной расы более склонны к обоим заболеваниям (и к панкреатиту, и к раку ПЖ), чем представители европеоидной расы. Причина этого не установлена, но, возможно, играют роль расовые различия в способности метаболизма токсических веществ, содержащихся в табачном дыме.

Какие же варианты ХП особенно предрасполагают к раку ПЖ? Прежде всего, это наследственный панкреатит. Он протекает длительно, к 70 годам риск развития рака ПЖ у пациентов с этим заболеванием достигает 40%. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ, — 55–60 лет. Такие же данные были получены в двух других крупных международных исследованиях [24, 42].

Очень высокий риск развития рака ПЖ при этом варианте панкреатита, вероятно, связан с его большей продолжительностью по сравнению с другими (более частыми) вариантами ХП.

В Индии проведено исследование с участием 266 пациентов с тропическим панкреатитом. У 22 (8,3%) из них развился рак ПЖ при продолжительности заболевания более восьми лет. Средний возраст, в котором развивался рак ПЖ, был 47,5 года. Это на 15 лет раньше, чем у пациентов с раком ПЖ без предшествующего тропического панкреатита в том же регионе. При анализе локализации опухолей обнаружено, что только небольшая их часть была локализована в головке ПЖ, а большинство — в теле и хвосте [15].

У пациентов с кистозным фиброзом увеличена частота развития рака всех органов пищеварения, в т. ч. ПЖ (по сравнению с общей популяцией риск увеличен в 5–10 раз). Это связано с обширной деструкцией ткани органа, которая имеется почти у всех больных кистозным фиброзом. Средний возраст, в котором развивается рак ПЖ при этом заболевании, — 37 лет, что почти на 30 лет раньше, чем развивается рак ПЖ без предшествующего кистозного фиброза. Большинство пациентов с кистозным фиброзом не доживают до 40 лет. Однако при увеличении продолжительности их жизни частота развития рака ПЖ и других опухолей пищеварительного тракта увеличивается [19, 83].

В исследовании N. Malats et al. (2001) [26] изучалась одна из разновидностей мутации гена *CFTR* F508. При этой мутации у пациентов развивается легкий вариант кистозного фиброза, проявляющийся периодическими атаками ХП. В ходе исследования обнаружено, что частота мутации F508 у пациентов с раком ПЖ была 2,4%, что сходно с частотой в общей популяции [26]. В другом исследовании получены противоположные результаты. Мутация гена *CFTR* была выявлена у 14 (8,4%) из 166 пациентов с раком ПЖ в возрасте до 60 лет по сравнению с 217 (4,1%) из

5349 пациентов с раком ПЖ без ее предшествующего заболевания [27].

Риск рака ПЖ повышен и при билиарном ХП, хотя меньше, чем при наследственном, тропическом панкреатите и кистозном фиброзе. Так, риск рака ПЖ повышается через пять лет и более после холецистэктомии, что связывают с ростом уровня холецистокинина в крови. В свою очередь, холецистокинин стимулирует онкогенез ПЖ [11, 36].

Метаанализ всех известных исследований с 1966 по 2000 гг. доказал, что в целом алкоголь не повышает риск рака ПЖ, а вызывает только ХП (связь с раком косвенная). В подгруппе некурящих лиц прием алкоголя (особенно пива) повышал риск развития рака ПЖ в три раза (относительный риск — 3,15). Напротив, употребление вина достоверно не повышало риск рака ПЖ. Пиво — источник нитрозаминов, тогда как вино, особенно красное, имеет антиоксидантные свойства и может уменьшить риск рака, предотвращая свободнорадикальное повреждение [7]. В более позднем исследовании PanScan также не выявлено связи между приемом алкоголя и развитием рака ПЖ, но при употреблении более 60 г этанола в сутки риск возрастал до 1,38, а у мужчин, употреблявших крепкие алкогольные напитки, до 2,23 [8].

Что касается курения, то в исследовании PanC4 показано, что риск рака ПЖ у курильщиков — 2,20, у злостных курильщиков (больше 35 сигарет в сутки) — 3,39, у бывших курильщиков — 1,17 [78].

Ассоциация аутоиммунного панкреатита с раком ПЖ не описана. Нам удалось найти в доступной литературе только клиническое наблюдение цистаденокарциномы ПЖ у женщины 74 лет, страдающей ХП, который расценили как внекишечное проявление болезни Крона [38].

Может ли у пациентов с ХП другим фактором, увеличивающим риск развития рака ПЖ, выступать мутация *K-ras* гена? По данным литературы, общая частота этой мутации у больных с ХП составляет приблизительно 13%, а у пациентов с раком ПЖ — 80–90% (значительно чаще, чем при каких-либо других формах рака) [35].

Мутации *K-ras* гена изучались во многих исследованиях. Однако получены противоречивые результаты. По данным одного, более раннего исследования, сообщается об отсутствии рака ПЖ у 20 пациентов с мутацией *K-ras* гена после наблюдения их в течение 78 месяцев [52]. В другом исследовании наблюдали 112 пациентов с ХП в течение 3,5 лет. Рак ПЖ развился у 4 из 44 пациентов, имеющих мутацию *K-ras* гена, и у 9 из 68 пациентов, не имеющих этого дефекта [68]. Сочетание мутации *K-ras* гена и других молекулярных факторов риска увеличивает вероятность развития рака ПЖ у пациентов с ХП [71]. Следовательно, целесообразно считать пациентов с ХП и мутацией *K-ras* гена подгруппой, в которой увеличен риск развития рака ПЖ.

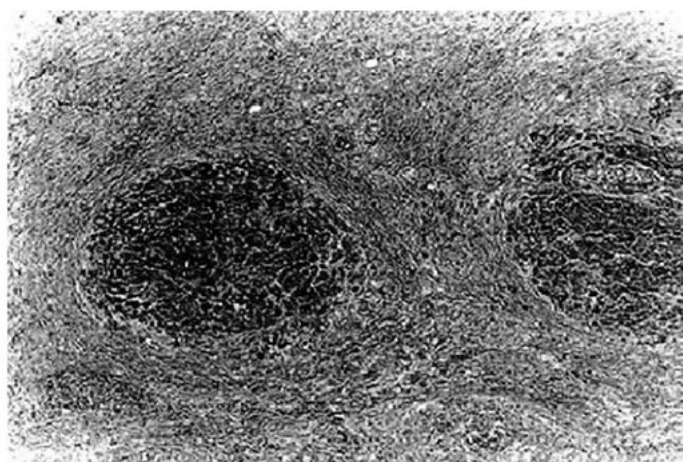
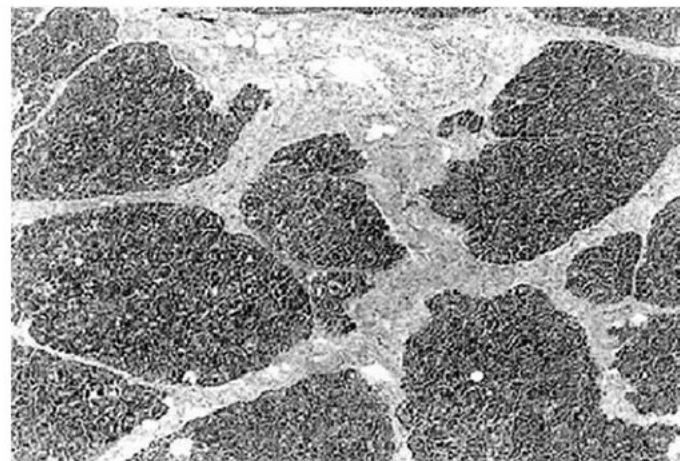
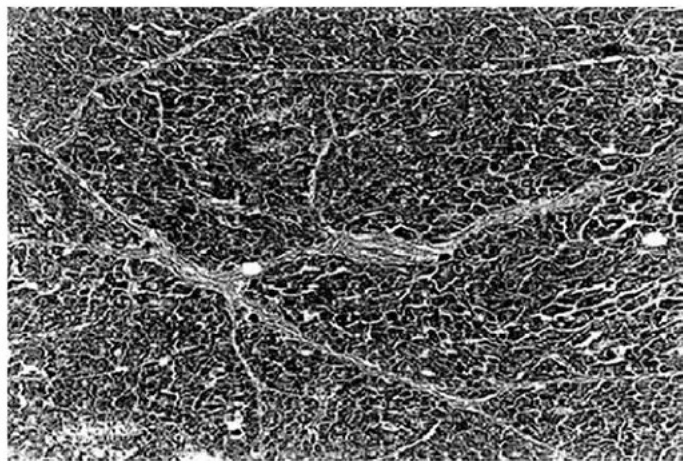
Некоторые типы опухолей проявляются специфическими предраковыми изменениями, предшествующими малигнизации: в органах-мишенях определенные гистологические изменения всегда следуют по пути к озлокачествлению. В ПЖ такие предраковые

изменения обозначают термином «PanIN» (панкреатическая интраэпителиальная неоплазия), есть убедительные доказательства повышенного риска их последующей малигнизации. Существует несколько типов PanIN: от PanIN-I (интраэпителиальная протоковая гиперплазия) до PanIN-III (дисплазия или карцинома). У пациентов с раком ПЖ чаще определяется PanIN-III. При обнаружении этих клеток в материале ПЖ при тонкоигольной биопсии у пациентов с семейным раком ПЖ в анамнезе возможно проведение своевременного лечения. Эта стратегия также может быть применена у тех пациентов с ХП, у которых обнаружены предопухольевые изменения в паренхиме ПЖ [16, 76].

Хотя многие исследования пациентов с ХП были направлены на изучение риска развития рака ПЖ, риск рака другой локализации также оказался значительно повышенным. В Италии наблюдали 715 пациентов с ХП в течение 10 лет. У 61 из них развился рак, но только у 14 пациентов – рак ПЖ. В течение 20–25 лет после дебюта панкреатита более чем у 20% пациентов развивается злокачественная неоплазма

[43]. В другом исследовании показано, что в течение 20 лет более половины больных ХП умерли (показатель смертности у них был в 3,6 раза выше, чем в общей популяции). Частым фактором риска смерти у этих пациентов являлось курение, особенно при алкогольной этиологии панкреатита. Развитие рака ПЖ и других органов у этих больных было самой частой причиной смерти. Большинство случаев смерти от рака также было связано с фактором курения [69]. Сходные результаты были получены в Японии при обследовании пациентов с ХП: рак был причиной 50% смертей [59]. Во всех этих работах подчеркивается, что у курящих пациентов чаще встречается рак другой локализации, чем рак ПЖ.

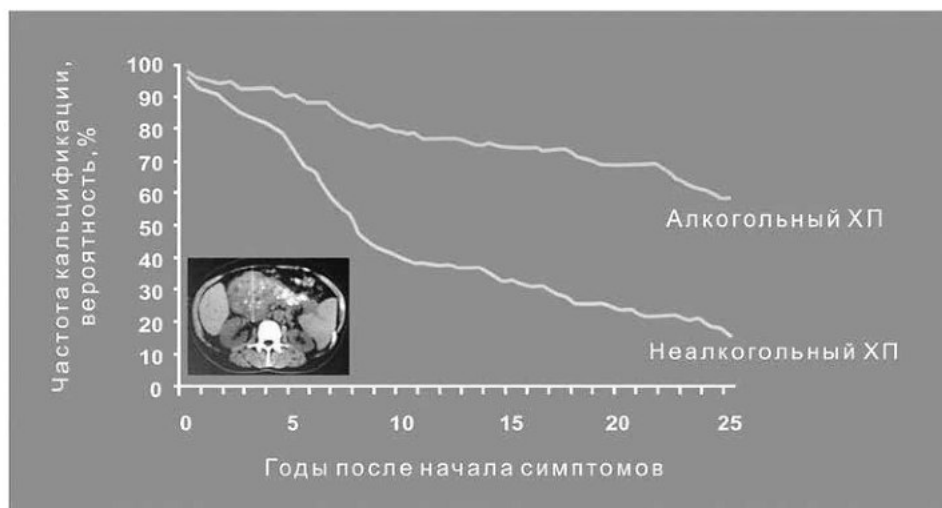
Итак, мы убедились, что ХП – предраковое заболевание. Поэтому нам необходимо подходить к лечению этого заболевания еще и с этой точки зрения. Теперь переходим к очередному звену «роковой цепи» – прогрессированию ХП от начальных стадий с минимальным фиброзом ПЖ до ее кальцификации и цирроза (рис. 6). Можем ли мы прервать нежелательный ход событий на этом этапе?



**Рис. 6.** Прогрессирование фиброза ПЖ при ХП от тонких слоев соединительной ткани между дольками (а) до цирроза ПЖ (б) с участками атрофичной паренхимы, которые изолированы друг от друга мощными слоями соединительной ткани (в), и замещением паренхимы концентрическими слоями соединительной ткани (г) (по К. Suda, 2007 [60]). Гематоксилин-эозин, ув.×40.

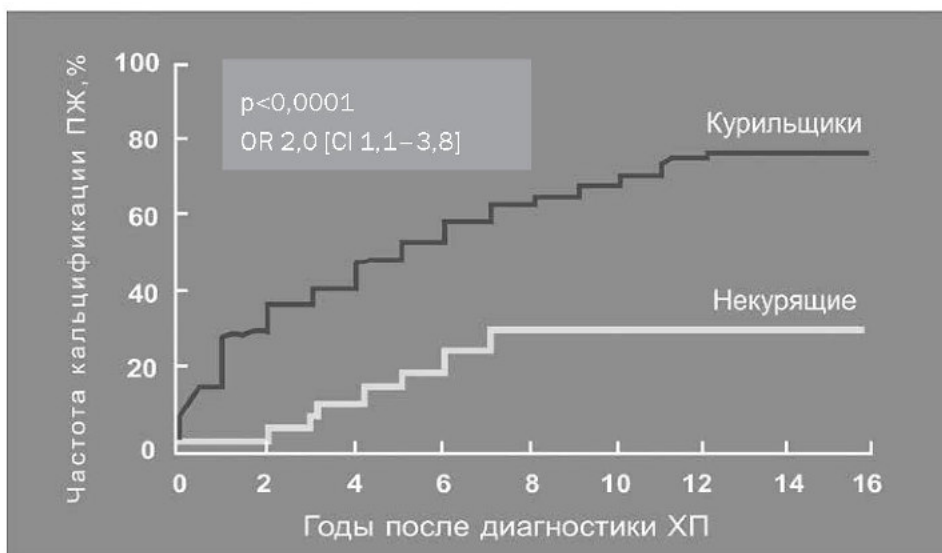
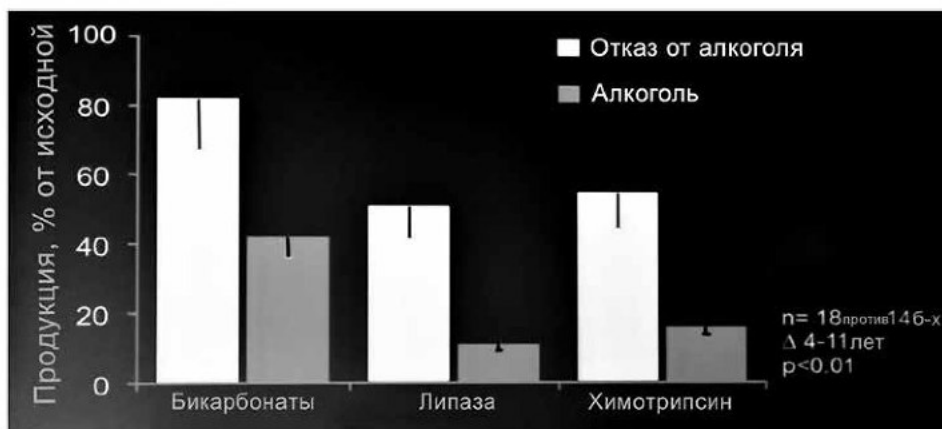
Доказано, что прогрессирование ХП, кальцификация ПЖ увеличиваются при продолжении злоупотребления алкоголем и снижаются при отказе от алкоголя, особенно по мере увеличения длительности ХП (рис. 7). При прекращении приема алкоголя у больных ХП продукция бикарбонатов, липазы и химотрипсина существенно выше, чем у тех пациентов, которые продолжают злоупотреблять алкоголем (рис. 8). Однако и курение имеет большое значение для дальнейшего течения патологии ПЖ (рис. 9). В эксперименте доказано,

что этанол и курение стимулируют звездчатые клетки ПЖ [6]. Таким образом, мы вновь возвращаемся к рекомендациям прекращения приема алкоголя и курения. А можем ли мы оказать более конкретное воздействие в отношении торможения фиброобразования ПЖ? В настоящее время известен ряд препаратов, способных оказывать такое воздействие (табл. 2). Однако эффект этих средств изучен преимущественно в эксперименте. Их применение в клинической практике для торможения фиброза ПЖ — недалекая перспектива.



**Рис. 7.** Снижение риска кальцификации ПЖ при отказе от алкоголя по мере увеличения длительности ХП (по P. Layer et al., 1994 [81]).

**Рис. 8.** Продукция бикарбонатов и ферментов ПЖ у больных ХП, продолжающих и прекративших прием алкоголя (по L. Gullo et al., 1988 [40]).



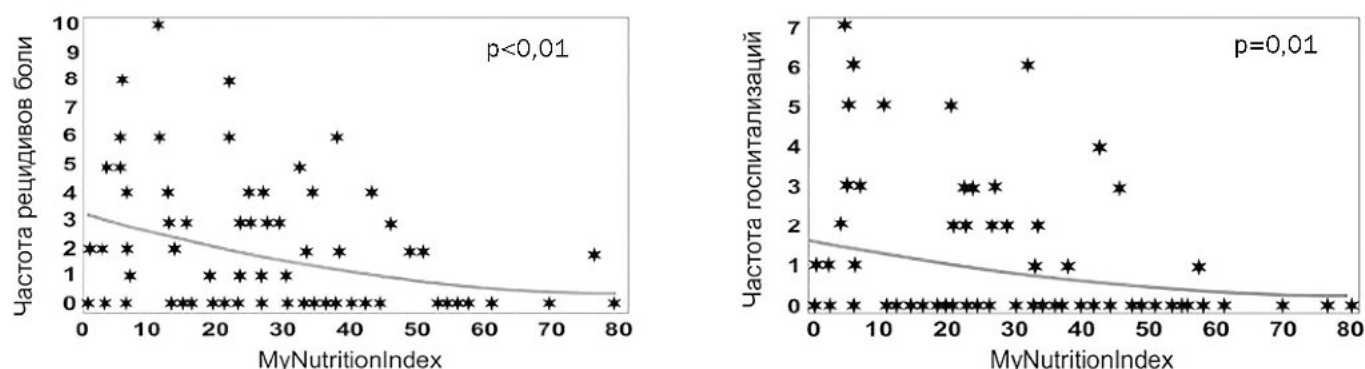
**Рис. 9.** Риск кальцификации ПЖ у больных ХП в зависимости от курения (по P. Maisonneuve et al., 2005 [22]).

**Таблица 2**  
**Препараты, способные тормозить фиброз ПЖ**  
 (по M. Apte et al., 2015 [12])

|                              |   |
|------------------------------|---|
| Антиоксиданты                | Витамин Е, N-ацетилцистеин, оксипуринол, L-цистеин, эллаговая кислота, сальвианоловая кислота   |
| Ингибиторы цитокинов         | TGF- $\beta$ : антитела к TGF- $\beta$ , галофугинон, Saiko-keishi-to<br>TNF- $\alpha$ : антитела к TNF- $\alpha$ , растворимые рецепторы к TNF- $\alpha$<br>Пентоксифиллин         |
| Противовоспалительные агенты | Ингибиторы протеаз (камостат мезилат), IS-741   |
| Модуляция сигнальных клеток  | Ингибиторы митогенактивируемой протеинкиназы, фосфатидилинозитол-3-киназы, протеинкиназы-C, троглитазон (лиганд рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами- $\gamma$ ) |
| Ингибиторы ангиотензина      | Каптоприл (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента), лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина II)   |
| Витамин А                    | Ретинол, ретиноловая кислота  |

А сегодня практический врач может нормализовать нутритивный статус пациентов с ХП и панкреатической недостаточностью, чтобы улучшить состояние больных и продлить им жизнь. Так, B. S. Sandhu et al. (2007) доказали, что чем ниже нутритивные показатели (изучали интегральный показатель — MyNutritionIndex), тем выше частота рецидивов боли

и частота госпитализаций (рис. 10) [73]. Безусловно, это является отражением прогрессирования ХП как причины абдоминальной боли. Кроме того, коррекция нутритивного статуса — не только важное направление терапии в устранении дефицита нутриентов, но и в предупреждении рецидивов и прогрессирования ХП.



**Рис. 10.** Зависимость между интегральным индексом нутритивного статуса и частотой рецидивов боли при ХП (а), частотой госпитализаций пациентов (б) (по B. S. Sandhu et al., 2007 [73]).

В течение многих лет «золотым стандартом» заместительной ферментной терапии в мире является креон. Это связано с тем, что препарат соответствует требованиям к идеальному ферментному препарату: высокая активность ферментов, особенно липазы; минимикросферическая форма выпуска с диаметром минимикросфер 1,2–1,3 мм и их большим (280–500) количеством в капсуле, что обеспечивает максимально возможную на современном этапе площадь соприкосновения с химусом (в 18 раз больше, чем у таблетированных и в два раза выше, чем у микро-таблетированных препаратов) и беспрепятственную эвакуацию с ним из желудка; надежная кислотоустойчивая оболочка, которая быстро растворяется в дуоденальном просвете; физиологическое действие

панкреатических ферментов, эквивалентное эффекту собственных ферментов ПЖ [51].

Было показано, что даже незначительное увеличение размера частиц до 1,8–2,0 мм вело к практически четырехкратному замедлению времени начала работы ферментов и снижению эффективности пищеварения, а, как следствие, и к ухудшению коррекции нутритивного статуса на 25% [51].

Заместительная терапия креоном (пожизненная) в адекватной дозе способствует достоверному снижению смертности и увеличению продолжительности жизни больных ХП. Так, N. Vallejo-Sendra et al. (2015) при наблюдении 480 больных в течение пяти лет доказали, что у пациентов, получавших креон, смертность составила 6,1% (12,3‰ в год) против 17,4%

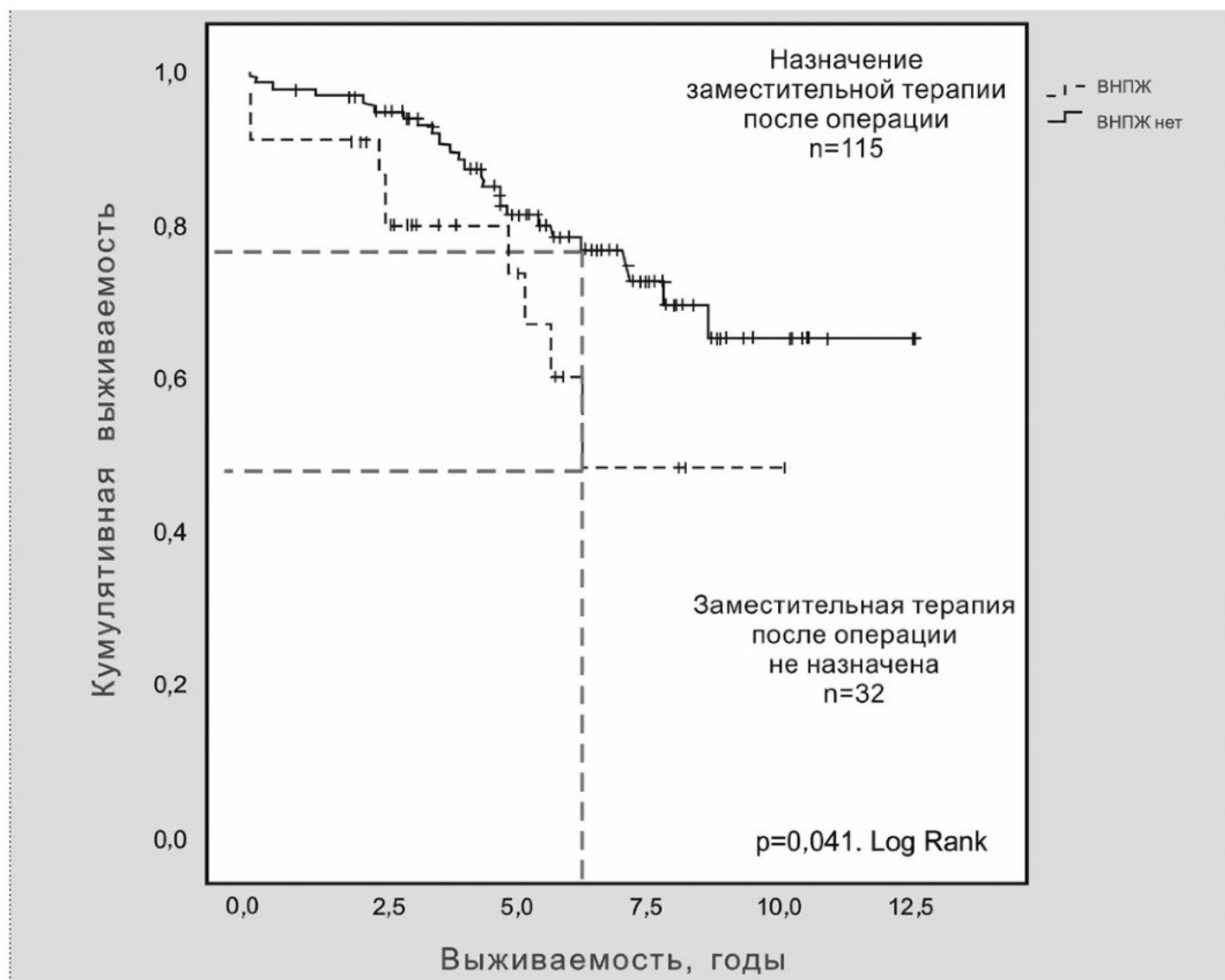


(34,3% в год) у больных без заместительной ферментной терапии ( $p < 0,05$ ). Средний возраст смерти больных, не получавших креон, составил 57 лет, а пациентов, получавших адекватные дозы креона, — 63 года ( $p < 0,05$ ) [56]. Таким образом, креон продлевает жизнь пациентам с ХП в среднем на 6 лет!

Те же авторы в более позднем ретроспективном исследовании (охватывало период наблюдения 15 лет), включавшем 445 пациентов, показали, что заместительная ферментная терапия в адекватных дозах достоверно снижает риск сердечно-сосудистых событий, в т. ч. критических (инфаркт миокарда, гипертонические кризы), за счет коррекции липидного спектра крови [21].

Следовательно, заместительная терапия креоном в дозе 40–50 тыс. Ед FIP на основной прием пищи и 20–25 тыс. Ед FIP на промежуточный прием пищи — необходимое условие для продления жизни больных ХП и, возможно, ослабления связи в звеньях «роковой цепочки».

Доказано, что правильное и своевременное лечение ХП, недопущение его прогрессирования делает возможным снижение риска рака ПЖ [1, 2]. В ретроспективном одноцентровом наблюдательном исследовании, в которое вошли 147 больных, оперированных по поводу ХП (выполнены резекции ПЖ, панкреатэктомия), показано, что продолжительность жизни пациентов после хирургического вмешательства достоверно больше при условии назначения адекватной заместительной терапии (минимикросферический препарат в дозе 50 000 Ед FIP на основной прием пищи и 25 000 Ед FIP при перекусе) по сравнению с продолжительностью жизни больных, которые после операции не получали ферментные препараты. Причем через шесть лет после хирургического вмешательства кумулятивная выживаемость больных, получавших ферментные препараты, была почти вдвое больше, чем выживаемость пациентов, не принимавших заместительную терапию. Важно, что ни в одном случае рак ПЖ не развился [48] (рис. 11).



**Рис. 11.** Продолжительность жизни больных ХП после оперативных вмешательств в зависимости от назначения заместительной ферментной терапии (по M. Winny et al., 2014 [48]).

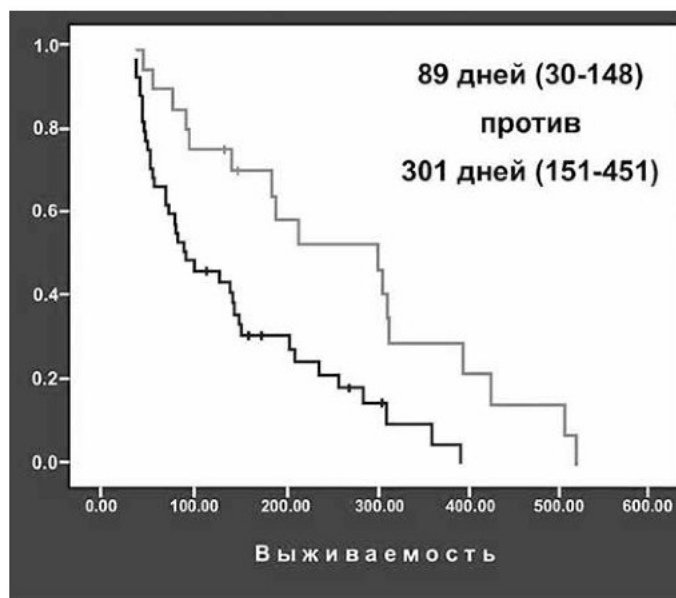
В исследовании Н. В. Корочанской с соавт. (2008) принимали участие 74 пациента, из которых были сформированы две группы: в первую группу ( $n = 54$ ) вошли пациенты с осложненным ХП, перенесшие оперативное лечение (малоинвазивное, резецирующее или дренирующее), во вторую — пациенты с раком ПЖ ( $n = 20$ ). Предоперационная подготовка и послеоперационная реабилитация заключались в назначении щадящего режима питания, антисекреторной терапии, ферментных препаратов, анальгетиков. Для коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ больным назначался креон, который пациенты получали длительно. Все больные с осложненным ХП после оперативного лечения находились на диспансерном наблюдении в течение от 5 до 8 лет. Совокупность органосохраняющих оперативных вмешательств, комплексной до- и послеоперационной реабилитации и активного наблюдения позволила предотвратить раковую трансформацию у наблюдаемых больных. За весь период наблюдения после различных типов оперативного лечения не было выявлено ни одного случая раковой трансформации. Вместе с тем, у 40% пациентов с раком ПЖ в анамнезе имел место осложненный ХП. Таким образом, вторичная профилактика рака ПЖ заключается в скрининговом наблюдении пациентов с предраковыми состояниями (ХП) и предраковыми изменениями протокового эпителия (дисплазия, метаплазия) по данным морфологического исследования ПЖ и в длительной комплексной ферментозаместительной и ферментокорректирующей терапии.

При обследовании пациентов, не получавших заместительную терапию в адекватных дозах, после оперативного лечения панкреатита было обнаружено, что у 14 из 484 оперированных больных впоследствии развился рак ПЖ в течение 7,7 года [77]. У четырех пациентов рак ПЖ развился в течение года после операции. Это наводит на мысль о том, что рак ПЖ может развиться до панкреатита или параллельно ему.

И, наконец, последнее звено «роковой цепочки» — аденокарцинома ПЖ. Имеет ли терапевт, семейный врач, гастроэнтеролог возможность продлить жизнь даже в фатальной ситуации? Оказывается, да.

Обратимся к исследованию проф. J. E. Dominguez-Munoz et al. (2013). Были обследованы 66 пациентов с неоперабельным раком ПЖ. У пациентов с помощью триглицеридного дыхательного теста диагностирована внешнесекреторная недостаточность ПЖ, которая является одной из причин похудения у таких больных (наряду с активацией каскада острофазовых реакций, приводящей к уменьшению объема мышечной и жировой ткани; увеличением расхода энергии; уменьшением объема пищи из-за анорексии; тошнотой и рвотой). В то же время известно, что кахексия негативно влияет на выживаемость пациентов и даже достоверно увеличивает вероятность метастазирования [18].

Проф. J. E. Dominguez-Munoz et al. разделили больных на две группы, в первой из которых назначали креон в указанных выше дозах в сочетании с паллиативной химиотерапией, а больные второй группы заместительную ферментную терапию не получали. В первой группе продолжительность жизни составила в среднем 301 день, тогда как во второй — 89 дней ( $p = 0,05$ ) (рис. 12) [31].



Группа 1

Группа 2

**Рис. 12.** Ретроспективный анализ — влияние лечения панкреатической недостаточности на выживаемость больных с неоперабельным раком ПЖ (по J. E. Dominguez-Munoz et al. (2013) [31]). Группа 1 — лечение недостаточности ПЖ (50 000 Ph. U на основной прием пищи и 25 000 Ph. U при перекусе) + паллиативная химиотерапия; Группа 2 — паллиативная химиотерапия.

Таким образом, на современном этапе развития медицины и, в частности, панкреатологии, правильно используя имеющиеся у нас в арсенале лекарственные средства, мы способны разорвать или, по крайней мере, ослабить практически все звенья «роковой цепочки» от ОП к его рецидивам и ХП, прогрессированию ХП с развитием цирроза и аденокарциномы ПЖ.

В заключение приводим высказывание выдающегося терапевта М. Я. Мудрова: «Взять на свои руки людей здоровых, предохранить их от болезней... угрожающих, есть честно и для врача покойно, ибо легче предохранить от болезней, нежели их лечить. И в сем состоит первая его обязанность» [3].

**Литература:**

1. Корочанская Н. В. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации осложненного хронического панкреатита / Н. В. Корочанская, М. Л. Рогаль, И. Ю. Гришина // *Гастро News*. — 2008. — № 5. — С. 4650.
2. Корочанская Н. В. Хирургическая и медикаментозная профилактика раковой трансформации хронического панкреатита / Н. В. Корочанская, М. Л. Рогаль, И. Ю. Гришина. — М.: 4ТЕ АРТ, 2008. — 56 с.
3. Мудрые мысли о медицине и врачевании: изречения, афоризмы, цитаты / автор композиции Я. С. Циммерман. — 4-е изд., доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 256 с.
4. Практическая гепатология / под ред. акад. РАМН Н. А. Мухина // *Материалы «Школы гепатолога», проводимой на базе клиники нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е. М. Тареева ММА им. И. М. Сеченова*. — М., 2004. — 294 с.
5. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? / P. C. Butler, M. Elashoff, R. Elashoff, E. A. Gale // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 2118–2125.
6. Alcohol and cigarette smoke components activate human pancreatic stellate cells: implications for the progression of chronic pancreatitis / A. T. Lee, Z. Xu, S. P. Pothula [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2015. — Vol. 39, No 11. — P. 2123–2133.
7. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis / V. Bagnardi, M. Rota, E. Botteri [et al.] // *Br. J. Cancer*. — 2015. — Vol. 112, No 3. — P. 580–593.
8. Alcohol intake and pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium (PanScan) / D. S. Michaud, A. Vrieling, L. Jiao [et al.] // *Cancer Causes Control*. — 2010. — Vol. 21, No 8. — P. 1213–1225.
9. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1400–1416.
10. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis / B. Lindkvist, S. Appelros, J. Manjer [et al.] // *Pancreatol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 63–70.
11. A prospective study of pancreatic cancer in the elderly / A. Shibata, T. M. Mack, A. Paganini-Hill [et al.] // *Int. J. Cancer*. — 1994. — Vol. 58, No 1. — P. 46–49.
12. Apte M. Pancreatic stellate cell: physiologic role, role in fibrosis and cancer / M. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // *Curr. Opin. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 31, No 5. — P. 416–423.
13. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis / B. J. Elmunzer, J. M. Scheiman, G. A. Lehman [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1414–1422.
14. Aspects of medical history and exocrine carcinoma of the pancreas: a population-based case-control study in the Netherlands / H. B. Bueno de Mesquita, P. Maisonneuve, C. J. Moerman, A. M. Walker // *Int. O. Cancer*. — 1992. — Vol. 52. — P. 1723.
15. Augustine P. Is tropical pancreatitis premalignant? / P. Augustine, H. Ramesh // *Am. J. Gastroenterol.* — 1992. — Vol. 87. — P. 10051008.
16. Brentnall T. A. Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer / T. A. Brentnall // *Curr. Treat. Options Oncol.* — 2005. — Vol. 6. — P. 437445.
17. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update / A. F. Peery, E. S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — P. 1179–1187, e1–3.
18. Cachexia in patients with chronic pancreatitis and pancreatic cancer: impact on survival and outcome / J. Bachmann, M. W. Buchler, H. Friess, M. E. Martignoni // *Nutr. Cancer*. — 2013. — Vol. 65, No 6. — P. 827–833.
19. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis: a 10-year study / P. Maisonneuve, S. C. FitzSimmons, J. P. Neglia [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2003. — Vol. 95. — P. 381387.
20. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials / V. Cennamo, L. Fuccio, R. M. Zagari [et al.] // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 381–388.
21. Cardiovascular risk (CVR) associated with pancreatic exocrine insufficiency (PEI) in patients with chronic pancreatitis / N. Vallejo-Senra, De la Inglesia-Garsia, A. Lopez-Lopez [et al.] // *Pancreatol.* — 2016. — Vol. 16, No 3S1. — P. S80.
22. 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.
23. 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. — P. 262–267.
24. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 5261.
25. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures / H. Aktas, L. de Ridder, J. Haringsma [et al.] // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 365–368.
26. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and ST allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group / N. Malats, T. Casals, M. Porta [et al.] // *Gut*. — 2001. — Vol. 48. — P. 7074.
27. Cystic fibrosis transmembrane regulator gene carrier status is a risk factor for young onset pancreatic adenocarcinoma / R. McWilliams, W. E. Highsmith, K. G. Rabe [et al.] // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 16611662.
28. Dai H. F. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis / H. F. Dai, X. W. Wang, K. Zhao // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2009. — Vol. 8. — P. 11–16.
29. DiMagno M. J. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations /

- M. J. DiMagna, E. P. Dimagno // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 318–320.
30. Disease progression of acute pancreatitis in pediatric patients / F. Hao, H. Guo, Q. Luo, C. Guo // *J. Surg. Res.* — 2016. — Vol. 202, No 2. — P. 422–427.
31. Dominguez-Munoz J. E. Survival of patients with unresectable pancreatic cancer: impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency and malnutrition / J. E. Dominguez-Munoz, L. Nieto, J. Iglesias-Garcia // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, Issue 4. — P. e5.
32. Drug-induced pancreatitis // C. Nitsche, S. Maertin, J. Scheiber [et al.] // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2012. — Vol. 14. — P. 131–138.
33. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis / J. M. Dumonceau, A. Andriulli, J. Deviere [et al.] // *Endoscopy.* — 2010. — Vol. 42. — P. 503–515.
34. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after acute pancreatitis / M. Vujasinovic, B. Tepes, J. Makuc [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13, No 3S. — P. S65.
35. Frequency of K-ras mutations in pancreatic intraductal neoplasias associated with pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis: a meta-analysis / M. Lohr, G. Kloppel, P. Maisonneuve [et al.] // *Neoplasia.* — 2005. — Vol. 7. — P. 1723.
36. Gallstones, cholecystectomy and risk of cancers of the liver, biliary tract and pancreas / W. H. Chow, C. Johansen, G. Gridley [et al.] // *Br. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 79, No 3–4. — P. 640–644.
37. Garg P. K. Is biliary microlithiasis a significant cause of idiopathic recurrent acute pancreatitis? A long-term follow-up study / P. K. Garg, P. K. Tandon, K. Madan // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, No 1. — P. 75–79.
38. Gotian A. Pancreatitis associated with Crohn's disease: a premalignant state for cystadenocarcinoma of pancreas? / A. Gotian, S. Katz // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94, No 8. — P. 2301–2302.
39. Gradiar P. Tobacco, alcohol, and coffee and cancer of the pancreas. A population-based, case-control study in Quebec, Canada / P. Gradiar, A. Simard, J. Baillargeon // *Cancer.* — 1991. — Vol. 67. — P. 26642670.
40. 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.
41. Heavy smoking is associated with lower age at first episode of acute pancreatitis and a higher risk of recurrence / S. Munigala, D. L. Conwell, A. Gelrud, B. Agarwal // *Pancreas.* — 2015. — Vol. 44, No 6. — P. 876–881.
42. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, E. P. DiMango [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 89. — P. 442446.
43. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis / G. Talamini, M. Falconi, C. Bassi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1999. — Vol. 94. — P. 12531260.
44. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / R. A. Noel, D. K. Braun, R. E. Patterson, G. L. Bloomgren // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32. — P. 834–838.
45. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database / H. Urushihara, M. Taketsuna, Y. Liu [et al.] // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7. — P. e53224.
46. Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat / P. G. Lankisch, H. Koop, K. Winckler [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1978. — Vol. 13. — P. 629–633.
47. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial / N. Ebbelohj, J. Friis, L. B. Svendsen [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20. — P. 798–800.
48. Insulin dependence and pancreatic enzyme replacement therapy are independent prognostic factors for long-term survival after operation for chronic pancreatitis / M. Winny, V. Paroglou, H. Bektas [et al.] // *Surgery.* — 2014. — Vol. 155, No 2. — P. 271–279.
49. Lankisch P. G. Acute pancreatitis / P. G. Lankisch, M. Apte, P. A. Banks // *The Lancet.* — 2015. — Vol. 386, No 9988. — P. 85–96.
50. Lankisch P. G. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? / P. G. Lankisch, A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve // *Pancreas.* — 2002. — Vol. 25. — P. 411–412.
51. Lohr J. M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J. M. Lohr, M. R. Oliver, L. Frulloni // *United Eur. Gastroenterol. J.* — 2013. — Vol. 1, No 2. — P. 79–83.
52. Long-term follow-up of patients with chronic pancreatitis and K-ras gene mutation detected in pancreatic juice / N. Furuya, S. Kawa, T. Akamatsu, K. Furihata // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 113. — P. 593598.
53. Lowenfels A. B. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? / A. B. Lowenfels, P. G. Lankisch, P. Maisonneuve. — *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 879–880.
54. Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? / H. Aktas, P. B. Mensink, J. Haringsma, E. J. Kuipers // *Endoscopy.* — 2009. — Vol. 41. — P. 670–673.
55. Masclee Ad A. M. Pancreatic exocrine insufficiency after acute pancreatitis / Ad A. M. Masclee, T. Symersky // *Asian Pacific digestive disease week 2005. Proceedings of a Solvay satellite symposium.* — 27 September 2005. — Seoul, Korea. — P. 9–12.
56. Mortality in patients with chronic pancreatitis (CP) with and without exocrine pancreatic insufficiency (EPI) / N. Vallejo-Senra, J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia [et al.] // *Pancreatol.* — 2015. — Vol. 15, Issue 3. — S12–S13.
57. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study / P. G. Lankisch, N. Breuer,

- A. Bruns [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104, No 11. — P. 2797–2805.
58. Nauck M. A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks / M. A. Nauck // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 2126–2132.
59. Otsuki M. Chronic pancreatitis in Japan: epidemiology, prognosis, diagnostic criteria, and future problems / M. Otsuki // *J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 315326.
60. *Pancreas — pathological practice and research* / Ed. K. Suda. — Basel [et al.]: Karger, 2007. — 318 p.
61. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history / T. M. Mack, M. C. Yu, R. Hanisch, B. E. Henderson // *O. Natl. Cancer Inst.* — 1986. — Vol. 76. — P. 4960.
62. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations / C. Bertin, A. L. Pelletier, M. P. Vullierme [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 311–317.
63. Pancreatic carcinoma developing in chronic pancreatitis: a report of four cases / O. Haas, G. Guillard, P. Rat [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 1990. — Vol. 37. — P. 350–351.
64. Pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis with inflammatory tumor of the head of the pancreas / W. Schlosser, M. H. Schoenberg, E. Rhein [et al.] // *Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 34. — P. 3–8.
65. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer / E. Fernandez, C. La Vecchia, M. Porta [et al.] // *Pancreas.* — 1995. — Vol. 11. — P. 185189.
66. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 14331437.
67. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes / C. J. Girman, T. D. Kou, B. Cai [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* — 2010. — Vol. 12. — P. 766–771.
68. Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with K-ras gene mutation / M. Arvanitakis, J. L. Van Laethem, J. Parma [et al.] // *Endoscopy.* — 2004. — Vol. 36. — P. 535542.
69. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 14671471.
70. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis / T. Mazaki, K. Mado, H. Masuda, M. Shiono // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 49. — P. 343–355.
71. Proteomic analysis of chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma / T. Crnogorac-Jurcevic, R. Gangeswaran, V. Bhakta [et al.] // *Gastroenterology.* — 2005. — Vol. 129. — P. 14541463.
72. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis / A. Akbar, B. K. Abu Dayyeh, T. H. Baron [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 778–783.
73. Recurrent flares of pancreatitis predict development of exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. S. Sandhu, W. A. Hackworth, S. Stevens [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5, No 9. — P. 1085–1091.
74. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan / S. W. Lai, C. H. Muo, K. F. Liao [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1697–1704.
75. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Maire [et al.] // *Gut.* — 2002. — Vol. 51. — P. 849852.
76. Rulyak S. J. Inherited pancreatic cancer: improvements in our understanding of genetics and screening / S. J. Rulyak, T. A. Brentnall // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* — 2004. — Vol. 36. — P. 13861392.
77. Sakofaras G. H. Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis / G. H. Sakofaras, M. G. Sarr // *Dig. Liver Dis.* — 2003. — Vol. 35. — P. 482485.
78. Smoking and body mass index and survival in pancreatic cancer patients / C. Pelucchi, C. Galeone, J. Polesel [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43, No 1. — P. 47–52.
79. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker, M. Gronbaek // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 603–609.
80. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, J. C. Hagenaars [et al.] // *Brit. J. Surg.* — 2011. — Vol. 98. — P. 1446–1454.
81. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff [et al.] // *Gastroenterology.* — 1994. — Vol. 107, No 5. — P. 1481–1487.
82. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial / I. Nordback, H. Pelli, R. Lappalainen-Lehto [et al.] // *Scand. J. Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 848–855.
83. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis and Cancer Study Group / J. P. Neglia, S. C. FitzSimmons, P. Maisonneuve [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 494499.
84. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 144. — P. 1252–1261.
85. Zheng M. H. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis / M. H. Zheng, H. H. Xia, Y. P. Chen. — *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 1632–1633.

УДК 616.37-002.2/-006.6-036.3

**RU «Роковая цепочка»:  
от острого панкреатита к раку  
поджелудочной железы**

**Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич,  
П. Г. Фоменко, Н. В. Беляева**

Донецкий национальный медицинский  
университет им. М. Горького

**Ключевые слова:** заболевания поджелудочной  
железы, этапы прогрессирования, факторы риска,  
патогенез, лечение

В статье представлен обзор литературы о «роковой цепочке» в панкреатологии. Имеется в виду связь от острого панкреатита к его рецидивам, формированию хронического панкреатита, прогрессированию фиброза поджелудочной железы и повышению риска аденокарциномы поджелудочной железы (по аналогии с «роковой цепочкой» в гепатологии: от острого гепатита к хроническому, циррозу и раку печени). Логические связи подтверждены данными литературы и результатами доказательных исследований. Обсуждены профилактические и лечебные действия для прерывания «роковой цепочки».

УДК 616.37-002.2/-006.6-036.3

**UA «Фатальный ланцюжок»:  
від гострого панкреатиту до раку  
підшлункової залози**

**Н. Б. Губергриц, Г. М. Лукашевич,  
П. Г. Фоменко, Н. В. Беляева**

Донецький національний медичний університет  
ім. М. Горького

**Ключові слова:** захворювання підшлункової залози, етапи прогресування, фактори ризику, патогенез, лікування

У статті представлено огляд літератури про «фатальний ланцюжок» в панкреатології. Ідеться про зв'язок від гострого панкреатиту до його рецидивів, формування хронічного панкреатиту, прогресування фіброзу підшлункової залози і збільшення ризику аденокарциноми підшлункової залози (за аналогією з «фатальним ланцюжком» в гепатології: від гострого гепатиту до хронічного, цирозу і раку печінки). Логічні зв'язки підтверджені даними літератури і результатами доказових досліджень. Обговорено профілактичні та лікувальні дії для переривання «фатального ланцюжка».

**EN "Fatal chain": from acute pancreatitis  
to pancreatic cancer**

**N. B. Gubergrits, G. M. Lukashevich,  
P. G. Fomenko, N. V. Byelyayeva**

Donetsk National Medical University n. a. M. Gorky

**Key words:** pancreatic diseases, stages of progression,  
risk factors, pathogenesis, treatment

The article provides a review of literature on the "fatal chain" in pancreatology. This refers to the links starting from acute pancreatitis to its relapse, development of chronic pancreatitis, pancreatic fibrosis progression and increasing risk of pancreatic adenocarcinoma (similar to the "fatal chain" in hepatology: from acute to chronic hepatitis, cirrhosis and liver cancer). Logical links are confirmed by the literature data and results of the evidence-based research. Preventive and curative actions aimed to interrupt "fatal chain" are discussed.