

# Наследственный панкреатит: тактика диагностики и дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение)

Н. Б. Губергриц<sup>1,2</sup>, Н. В. Беляева<sup>1,2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина (г. Лиман)

<sup>2</sup>Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, наследственный панкреатит, мутация гена катионического трипсиногена, риск рака поджелудочной железы, клиническое наблюдение

*Наследственность — омнибус, в котором нас сопровождают наши предки; то и дело кто-нибудь из них высовывается оттуда, ошеломляя нас своим появлением*

Оливер Холмз,  
американский писатель

Среди множества этиологических факторов, вызывающих патологию поджелудочной железы (ПЖ), пожалуй, наименее изученным является наследственность. С генетической предрасположенностью связывают целый ряд заболеваний ПЖ. Но основными из генетически обусловленных неэндокринных заболеваний органа считают муковисцидоз, наследственный панкреатит (НП) и наследственный рак ПЖ. Не случайно на логотипе Midwest Multicentre Pancreatic Study Group, созданной для всестороннего изучения наследственной патологии ПЖ (эпидемиологии, патогенеза, клинических проявлений, прогноза и т. д.), указаны именно эти три заболевания (рис. 1). Кроме них наследственными являются также синдром Швахмана, синдром Йохансона — Близзарда, врожденная сидеробластическая анемия с экзокринной недостаточностью ПЖ, синдром Кларка — Хэдвилда, синдром Андерсена, изолированная недостаточность отдельных панкреатических ферментов (липазы, колипазы, амилазы, трипсиногена), синдром недостаточности энтерокиназы, макроамилаземия, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина и др. [16]. Безусловно, генетически обусловленными являются также аномалии развития ПЖ: pancreas divisum, pancreas annulare, pancreas aberrans, врожденные кисты ПЖ и др. [7, 8, 30].

Остановимся на НП. Впервые НП был описан М. W. Comfort и А. Е. Steinberg в 1952 г., которые обследовали около ста семей в различных странах мира (большинство обследованных были европейской расы, однако жители Азии и Восточной

Индии также вошли в когорту наблюдений). Они отметили, что НП имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью (около 80%), т. е. вероятностью развития проявлений заболевания при наличии соответствующей генетической предрасположенности [30].

Однако до точного объяснения патогенеза НП существовали предположения о связи заболевания с наследственной патологией протоков. Согласно этой гипотезе, первичными являются аномалии протоковой системы ПЖ, а развитие панкреатита — вторичным (из-за нарушения оттока панкреатического секрета). Эта гипотеза была основана на том, что при НП часто выявляются изменения протоковой системы ПЖ. Выдвигалась также теория дефицита антиоксидантов в ткани ПЖ, согласно которой основное значение в патогенезе придавалось оксидантному стрессу [7, 8, 16].

В 1996 г. D. C. Whitcomb et al. разработали генную теорию, объясняющую развитие НП и связывающую его с мутацией гена, кодирующего трипсиноген [19]. Была показана связь НП с наследованием специфических маркеров известных локусов хромосом, доказана ассоциация НП с мутацией гена в длинном плече 7-й хромосомы (7q35). При этой мутации происходит замена аргинина на гистидин в 117 положении молекулы трипсиногена — R117H (по новой номенклатуре — R122H) [5, 7]. Доказательство генетической предрасположенности к развитию панкреатита в 5% случаев заболевания нашло свое отражение в классификации факторов



**Рис. 1.** Логотип Midwest Multicentre Pancreatic Study Group (по P. Durie et al., 2002 [16]).

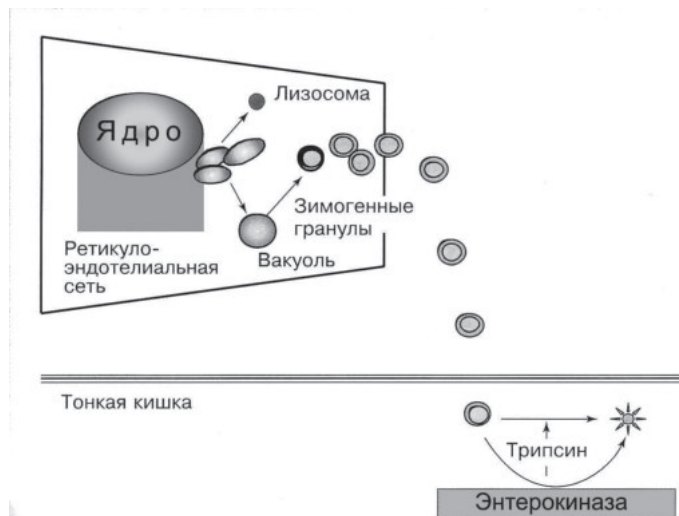
риска хронического панкреатита — классификации TIGAR-O. В этой аббревиатуре буква «G» расшифровывается как «genetic» [14]. НП выделяется также и в классификации M-ANNHEIM («Н» — «hereditary») [27]. Одной генетической предрасположенности, как правило, недостаточно для развития панкреатита — необходим инициирующий внешний фактор (чаще злоупотребление алкоголем, билиарная патология, вирусная инфекция и др.), способствующий манифестации заболевания. Конечно, генетическая предрасположенность является основанием для более вероятного развития того же алкогольного панкреатита [30]. НП одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин, не имеет различий в зависимости от расы [7, 8, 16].

Позже были выявлены мутации гена серин-протеазного ингибитора Казала типа I (SPINK I) у пациентов с идиопатическим хроническим панкреатитом, доказана связь около половины случаев тропического панкреатита и части случаев идиопатического хронического панкреатита с мутацией SPINK I (N291) [13, 17, 21–23].

В настоящее время можно считать, что широкий спектр возможных ассоциаций генотипа/фенотипа НП включает и прямые аутосомные доминирующие черты заболевания с почти полной пенетрантностью (доминантные мутации гена PRSS1), и «мягкие» генетические факторы риска без признаков менделевского наследования (мутации генов SPINK I и трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), химотрипсиногена (CTRC) и др.) [4, 18, 24, 28].

Учитывая, что ПЖ синтезирует множество пищеварительных ферментов, существует целый ряд дублирующих друг друга механизмов, препятствующих аутолизу ткани органа (рис. 2) [8, 25]:

- продукция ферментов ПЖ в неактивной форме (в форме проферментов);
- разделение в пространстве процессов продукции (в ПЖ) и активации ферментов (в двенадцатиперстной кишке под действием энтерокиназы);

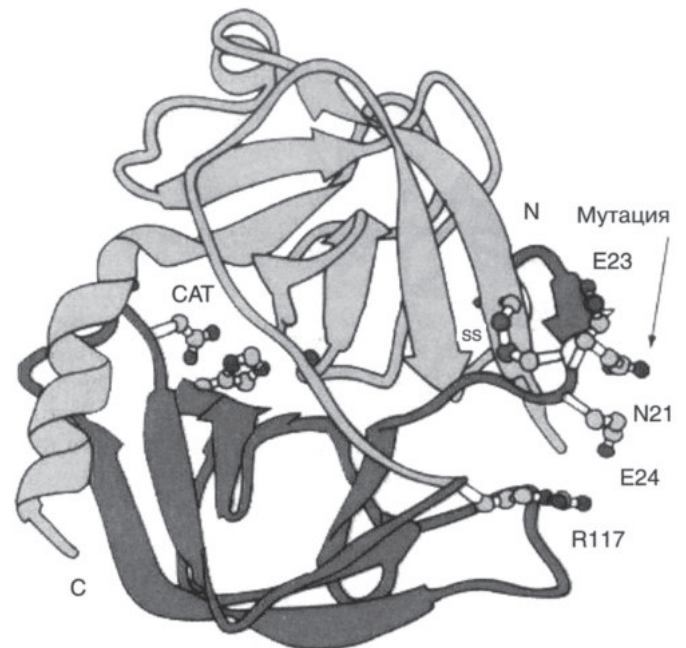


**Рис. 2.** Механизмы защиты от преждевременной активации ферментов ПЖ (по А. В. Охлобыстину, 1999 [9]).

- локализация ферментов в зимогенных гранулах ацинарных клеток, предотвращающих выход ферментов в цитоплазму;
- низкая концентрация ионов кальция в цитоплазме ацинарных клеток, в результате чего снижается вероятность активации трипсиногена;
- секреция SPINK I;
- способность ферментов ПЖ к аутолизу;
- продукция  $\alpha_1$ -антитрипсина и  $\alpha_2$ -микроглобулина в печени, обеспечивающих связывание активированных панкреатических ферментов в крови и перитонеальной жидкости.

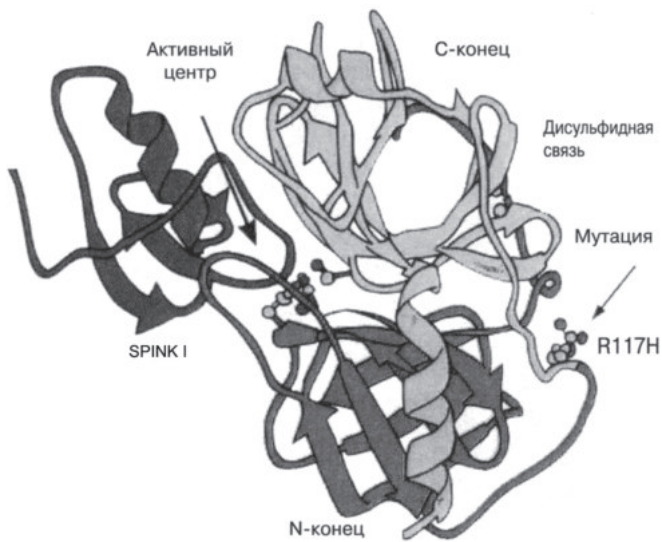
В принципе, мутация любого из генов, кодирующих механизмы самозащиты ПЖ, может привести к развитию панкреатита при наличии внешних провоцирующих факторов.

Проанализируем подробнее патогенез НП, ассоциированного с мутациями R122H и N291. Молекула трипсина состоит из двух субъединиц, соединенных полипептидной цепью (рис. 3). В положении 117 этой цепи находится аргинин. Между двумя субъединицами трипсина располагается его активный центр, который способен распознавать аргинин и лизин и осуществлять в месте соединения этих аминокислот лизис полипептидной цепи. Именно таким образом трипсин, мезотрипсин и энзим Y инактивируют 80% интрапанкреатических трипсиногена и трипсина [8, 26]. Остальные 20% инактивации интрапанкреатических протеаз обеспечиваются



**Рис. 3.** Структура человеческого трипсиногена (по И. В. Маеву с соавт., 2005 [8]).

- CAT — каталитическая триада;
- R117 — место мутации катионического трипсиногена;
- N21 — место мутации SPINK I;
- SS — дисульфидная связь;
- E29/E24 — глутаминовая кислота;
- C — карбоксильный конец области;
- N — аминоконечная область.



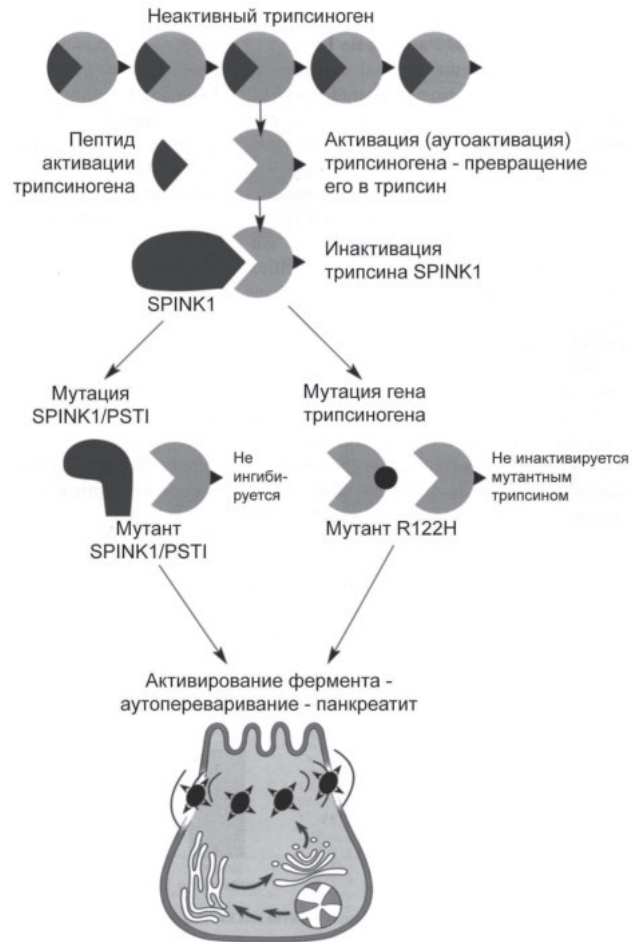
**Рис. 4.** Структура комплекса трипсиноген — SPINK I (по И. В. Маеву с соавт., 2005 [8]).

SPINK I (рис. 4). Этот ингибитор представляет собой специфический субстрат для трипсина. SPINK I необратимо связывает серин трипсина с лизином своего активного центра. Важно, что SPINK I синтезируется в количестве, в 20 раз меньшем количества трипсиногена, продуцируемого ПЖ. В связи с этим SPINK I может полностью ингибировать трипсин в ткани органа только тогда, когда уровень активности трипсина низкий. В этих случаях SPINK I предотвращает последующую аутоактивацию трипсиногена и блокирует каскад активации панкреатических ферментов и аутолиза ПЖ (рис. 5). При интенсивной активации трипсиногена SPINK I не в состоянии его инактивировать. В этом случае трипсин и другие трипсиноподобные ферменты, как было сказано выше, лизируют полипептидную цепь,



**Рис. 5.** Протеолитический каскад — основа аутолиза ПЖ (по M. W. Buchler et al., 2004 [11]).

объединяющую 2 субъединицы трипсина, в положении 117, т. е. в месте соединения аргинина и лизина. При мутации катионического трипсиногена R122H аргинин заменяется на гистидин, поэтому трипсин не способен лизировать молекулы трипсиногена и трипсина. Мощности SPINK I в этих случаях не хватает для блокирования аутоактивации трипсиногена, продолжается каскад активации панкреатических ферментов и аутолиз ПЖ [8, 16]. При мутации SPINK I (N291) снижается степень инактивации трипсина и при воздействии мощного провоцирующего фактора (алкоголь) также развивается НП (рис. 6).



**Рис. 6.** Интрапанкреатическая активация трипсиногена и генетически детерминированные anomalies механизмов защиты от чрезмерной интраорганной активации этого профермента (по M. W. Buchler et al., 2004 [11]).

НП подразделяется на:

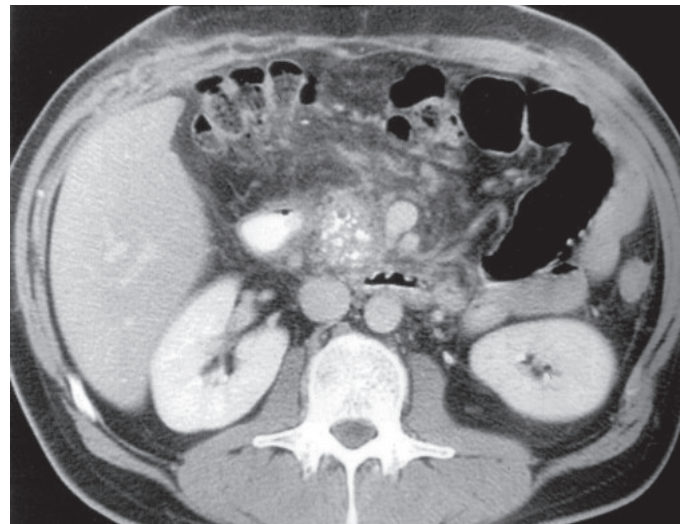
- 1) классический (аутосомно-доминантный, с пенетрантностью 80%; ген катионического трипсиногена *PRSS1*, *R122H*, *N291*);
- 2) идиопатический.

Отдельно выделяют особые формы НП: панкреатит с гипераминоацидурией (выделение с мочой аминокислот в результате генетического тубулярного дефекта); геморрагический панкреатит с увеличением выделения электролитов с потом; панкреатит, обусловленный нарушением обмена кальция.

В связи с новыми представлениями о роли генных мутаций в патогенезе хронического панкреатита, можно предположить, что две ведущие формы идиопатического панкреатита — с ранним и поздним началом — обусловлены разными генетическими механизмами. Более того, вариант с поздним началом может быть модифицирован факторами среды, такими, например, как алкоголь. В соответствии с этой гипотезой, возможно, что среди алкоголиков хронический панкреатит развивается только у лиц с генетической предрасположенностью к этой патологии. Данное предположение подтверждается тем фактом, что алкогольный хронический панкреатит диагностируется лишь у небольшой части людей, злоупотребляющих спиртными напитками. С этим согласуется тот факт, что клиническая манифестация доказанного НП появляется обычно в возрасте 3–10 лет и имеет второй пик в возрасте 20–25 лет, когда у большинства пациентов начинается прием алкоголя [6, 8, 16].

В развитии НП доказано значение и других мутаций [18]. Особое внимание уделяется мутации *CFTR* — гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза. Эта мутация и мутация *SPINK 1* наследуются по аутосомно-рецессивному типу. При наличии у пациента мутации *CFTR* развивается муковисцидоз или генетически детерминированный гипоферментный панкреатит. Такой вариант НП возможен также при недостаточности продукции и нарушении активации трипсиногена [16].

Идентификация НП традиционными методами невозможна, поскольку специфических морфологических и биохимических маркеров не существует [5]. При обследовании каждого пациента необходимо проводить тщательный сбор анамнеза, учитывать наследственность, никотиново-алкогольную зависимость, потерю массы тела. Хотя НП характеризуется ранним началом (у 80% больных приходится на возраст до 20 лет), но практически всегда — поздней диагностикой, образованием кальцификатов ПЖ округлой формы — в 50% случаев (рис. 7), псевдокист. Начальные его проявления сходны с клиникой острого панкреатита. Типичны повторные эпизоды болевого абдоминального и диспептического синдромов с постепенно увеличивающейся частотой и выраженностью рецидивов, нарастанием степени функциональной недостаточности ПЖ (у 15–20% больных выявляется выраженная стеаторея), что приводит к развитию хронического панкреатита. Но с течением времени для НП характерно нарастание длительности ремиссий. В поздних стадиях заболевания развиваются сахарный диабет (присоединяется через 8–10 лет у 20% больных), тромбозы крупных вен (воротной, селезеночной, нижней полой), геморрагии [8, 29]. Панкреатические атаки при НП не отличаются от других форм хронического панкреатита. Однако последние исследования доказали, что нельзя считать злоупотребление алкоголем или наличие холелитиаза факторами, исключаящими НП. Это говорит о том, что изменение трипсина является лишь фоном. Мутация приводит не к усиленной



**Рис. 7.** При КТ больного с НП определяются множественные кальцификаты в головке ПЖ. В перипанкреатических тканях — спаечный процесс (по С. D. Johnson et al., 2005 [20]).

активации трипсина, а лишь нарушает один из защитных механизмов ацинарных клеток. Для возникновения заболевания, появления клинических симптомов необходимы инициирующие факторы, которые вызвали бы эту активацию. Поэтому для верификации диагноза НП необходимо выявление мутаций трипсиногена с помощью полимеразной цепной реакции [2].

Генетическое тестирование при подозрении на НП позволяет [14]:

- выяснить, действительно ли мутация катионического трипсиногена является причиной развития панкреатита;
- обосновать симптомы пациентов;
- провести раннее диагностирование НП у детей для дальнейшей рациональной тактики наблюдения за ними;
- выяснить степень риска у родственников пациента;
- применить превентивную терапию: изменение стиля жизни для уменьшения риска возможного развития панкреатита.

Другие методы диагностики НП являются традиционными для верификации хронического панкреатита вообще.

Одна из основных опасностей НП — резкое повышение риска развития рака ПЖ. Так, эпидемиология НП изучалась в двух независимых исследованиях в США и Европе, которые выявили повышение риска развития рака ПЖ у больных НП в 50–70 раз. Эти исследования проводились на основе баз данных Международной группы по изучению НП (International Hereditary Pancreatitis Study Group) и Европейского регистра НП и рака ПЖ (EUROPAC — European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer). Риск рака ПЖ повышается, начиная с 40 лет, и достигает 40–70% в возрасте 70 лет (особенно если НП прослеживается по мужской линии). Чаще всего рак развивается в семьях с мутациями *R122H*, *N291* или же без мутаций, но с явным фенотипом НП [16].

В то же время при генетических исследованиях больных с НП изменений онкогенов или генов-супрессоров опухолевого роста не обнаружено [32]. Это позволяет предположить, что причина частоты возникновения рака ПЖ при НП заключается в более высоком уровне активности воспалительного процесса и большей его длительности. Это лишний довод в пользу того, что само хроническое воспаление является предрасполагающим фактором развития рака ПЖ. Вероятно, имеет значение длительность воспалительного процесса, отсутствие этиотропной терапии при НП. В других исследованиях, напротив, показано, что при раке ПЖ, развившемся вследствие НП, мутации онкогена *K-ras* встречаются как в клетках опухоли, так и в прилежащих к ней тканях, а также при НП в зонах гиперплазии эпителия протоков [3, 15]. Мутации онкогенов можно выявить при биопсии ПЖ или при исследовании ее секрета (обычно для его получения используют секретинный или секретин-панкреозиминный тесты). Патогенез развития рака ПЖ при НП представлен на рис. 8.



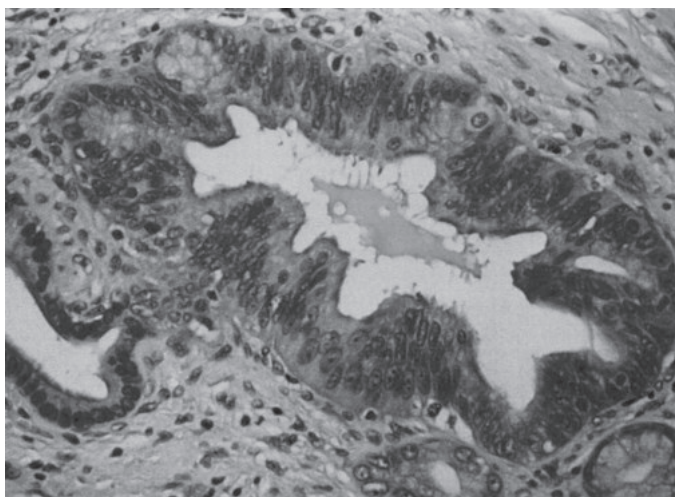
**Рис. 8.** Причины высокой частоты рака ПЖ при НП (по И. В. Маеву с соавт., 2005 [8]).

*K-ras* — онкоген, кодирующий белок, гомологичный эпидермальному и трансформирующему факторам роста; *p16*, *p53*, *DPC4* — гены-супрессоры опухолевого роста.

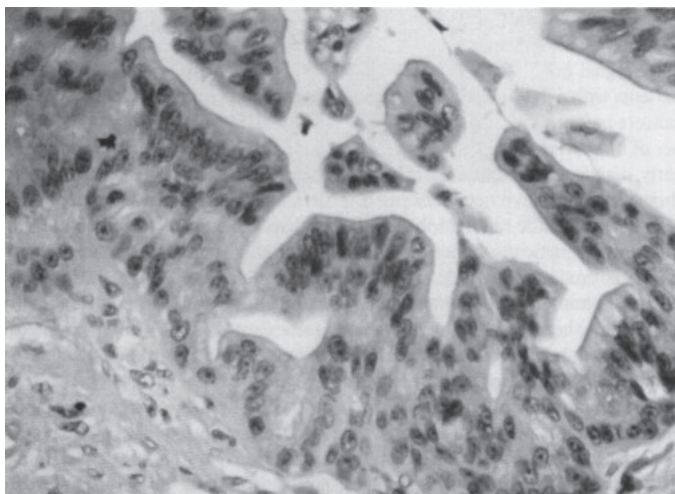
Большая часть опухолей исходит из протокового эпителия ПЖ. В настоящее время нет данных, подтверждающих различие патогенеза рака ПЖ при НП и при банальном хроническом панкреатите, а также при исходно интактной ПЖ [16].

Если у больного с НП развились клинические признаки, подозрительные в отношении рака ПЖ, то необходимо провести эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) с биопсией клеток панкреатического протока [10]. Доказано, что предраковым состоянием в отношении аденокарциномы ПЖ является панкреатическая дисплазия (панкреатическая внутрипротоковая неоплазия — PanIN). Выделяют 3 степени PanIN [16]:

- PanIN I — интраэпителиальная протоковая гиперплазия;
- PanIN II — дисплазия низкой степени (рис. 9);
- PanIN III — дисплазия высокой степени или карцинома *in situ* (рис. 10).

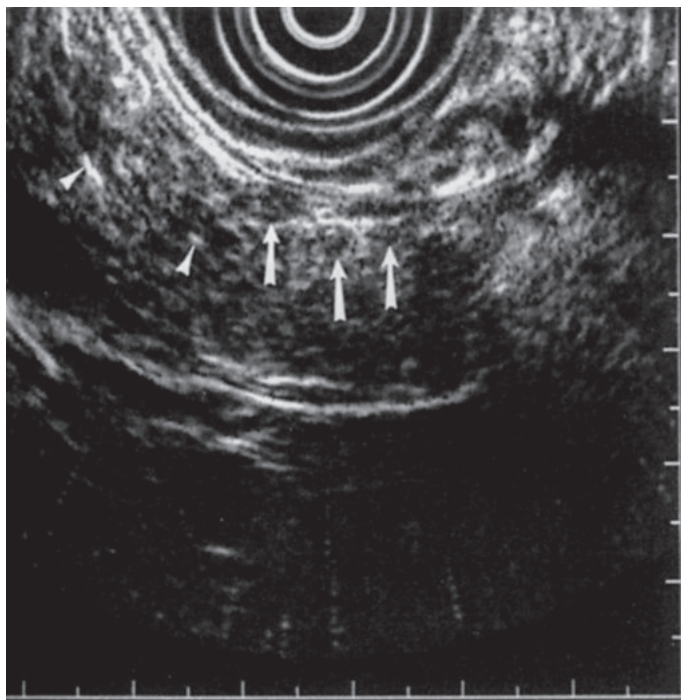


**Рис. 9.** PanIN II — дисплазия протокового эпителия низкой степени. Протоковый эпителий слоистый, клетки увеличены, ядра гиперхромные в сравнении с нормальным протоковым эпителием (в нижнем левом углу рисунка) [16].



**Рис. 10.** PanIN III — дисплазия протокового эпителия высокой степени (карцинома *in situ*). Определяются выраженные сосочкоподобные образования, aberrации ядер, потеря полярности клеток [16].

Для скрининга дисплазии протокового эпителия и карциномы *in situ* на фоне НП применяют эндоскопическую сонографию (эндоУЗИ), ЭРХПГ, спиральную компьютерную томографию (КТ), определение уровня карбоантигена 19-9 (СА 19-9) и карциноэмбрионального антигена (СЕА) в крови. Однако достаточно информативными считают только эндоУЗИ и ЭРХПГ. Признаками панкреатической дисплазии при эндоУЗИ считают гетерогенность паренхимы, наличие гиперэхогенных фокусов и/или гипоэхогенных узелков (рис. 11, 12). По результатам ЭРХПГ признаком, ассоциированным с дисплазией, считают неравномерное расширение протоков иногда с мешковидными расширениями (рис. 13). Симптомы дисплазии протокового эпителия ПЖ, которые выявляются при эндоУЗИ и ЭРХПГ, представлены в табл. 1.



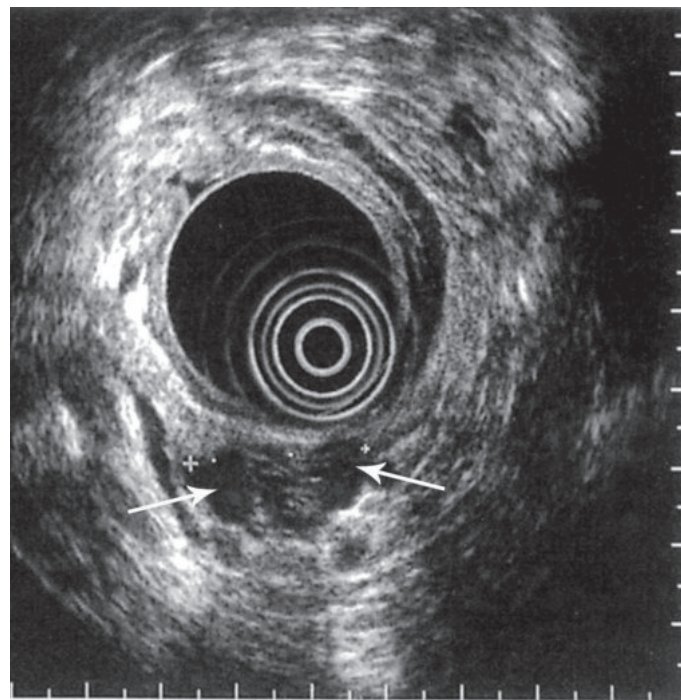
**Рис. 11.** При эндоУЗИ у больного с НП определяются признаки дисплазии протокового эпителия: гипоэхогенные очаги (узелки), указанные стрелками, и гиперэхогенные фокусы (указаны только головками стрелок) в хвосте ПЖ. При гистологическом исследовании у больного выявлена дисплазия во множестве протоков [16].

**Таблица 1**

Симптомы, ассоциированные с протоковой дисплазией ПЖ [16]

эндоУЗИ	ЭРХПГ
Гетерогенность паренхимы	Неравномерность просвета главного панкреатического протока
Гиперэхогенные фокусы в паренхиме	Неравномерность просвета боковых протоков
Увеличение эхогенности стенок главного панкреатического протока	Расширение боковых протоков
Гипоэхогенные узелки	Мешковидные расширения панкреатических протоков
Очаговые изменения паренхимы	

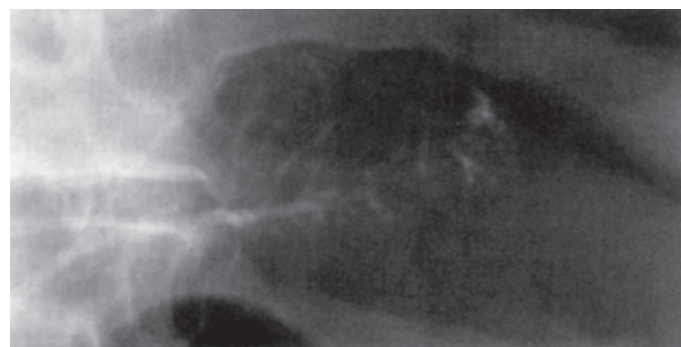
В апреле 2001 г. в Милане (Италия) был проведен III Международный симпозиум по наследственным заболеваниям ПЖ, где был принят Консенсус по профилактике, скринингу и лечению рака ПЖ при НП [16]. В этом Консенсусе указано, что в отсутствие каких-либо вакцин или иных профилактических средств для предотвращения развития рака ПЖ больным с НП необходимо избегать или стараться уменьшать влияние основных канцерогенных факторов, например курения или злоупотребления алкогольными напитками. Необходимы эти меры, а также банальные профилактические действия,



**Рис. 12.** При эндоУЗИ у больного с НП определяется гетерогенное гипоэхогенное образование в головке ПЖ (стрелки). При резекции в препарате выявлен большой участок дисплазии (PanIN III — карцинома *in situ*) [16].

способствующие снижению частоты случаев острого панкреатита и обострений хронического панкреатита. Это, в свою очередь, уменьшает риск развития рака ПЖ. Таким образом, основные рекомендации следующие: полное воздержание от приема алкоголя и курения; отказ от панкреотоксических медикаментов; коррекция метаболических нарушений (гипертриглицеридемия или гиперкальциемия); пациенты с НП должны периодически проходить инструментальные обследования (эндоУЗИ, ЭРХПГ, КТ) для своевременного выявления и коррекции структурных нарушений (например, холедохолитиаза, стриктуры панкреатического протока), которые могут способствовать рецидивированию атак острого панкреатита и трансформации заболевания в хронический панкреатит.

До сих пор не существует каких-либо эффективных схем скрининга для обследования пациентов из



**Рис. 13.** У больного с НП при ЭРХПГ выявлена неравномерность просвета главного протока с расширением боковых протоков в хвосте ПЖ [16].

группы риска по панкреатической аденокарциноме (в частности, пациентов с НП). Это объясняется следующими причинами:

- 1) небольшое количество больных с верифицированным НП;
- 2) недостаточная чувствительность и специфичность, а значит и прогностическая ценность опухолевых маркеров по сравнению с диагностическим значением радиологических методов (значительно дешевле было бы использовать для скрининга опухолевые маркеры, если бы они имели достаточную информативность);
- 3) все же недостаточная чувствительность радиологических методик (спиральной КТ, эндоУЗИ, ЭРХПГ, магнитно-резонансной томографии и холангиопанкреатографии) для выявления опухолей на резектабельной стадии. Нет проспективных исследований, показывающих преимущества использования и экономической выгоды того или иного метода для ранней диагностики рака ПЖ у больных НП. Недостаточная эффективность имеющихся методов для скрининга НП объясняется очень ранним метастазированием даже небольших опухолей, ограниченным диапазоном чувствительности методов в условиях хронического панкреатита и высокой себестоимостью диагностических процедур.

На том же симпозиуме в Милане были приведены следующие данные [16]. Ежегодный скрининг 250 больных с НП в возрасте 40–50 лет в течение 5 лет с использованием спиральной КТ, ЭРХПГ, эндоУЗИ, с определением онкомаркеров в сыворотке крови и панкреатическом секрете стоил в среднем 362 857 USD на один установленный диагноз рака ПЖ. Тогда как ежегодное обследование подобной группы пациентов с использованием эндоУЗИ и забором крови и панкреатического секрета для хранения (без проведения исследований) обошлось в 69 943 USD на один диагноз рака ПЖ. Несмотря на неоптимистические выводы, Консенсус, принятый в Милане, утверждает, что больные с НП старше 40 лет обязательно должны проходить ежегодный скрининг в отношении рака ПЖ. В настоящее время наиболее информативным является эндоУЗИ, хотя окончательный вывод формулировать еще рано, так как продолжаются исследования по усовершенствованию диагностических методик.

Специфическое лечение НП не разработано. Учитывая быстрое прогрессирование функциональной недостаточности ПЖ, показано назначение заместительной ферментной терапии уже в ранних стадиях заболевания. Безусловно, препаратом выбора в этом отношении является Креон, имеющий существенные преимущества перед другими ферментными препаратами (минимикросферическая форма выпуска, высокая активность ферментов, особенно липазы, кислотоустойчивая оболочка минимикросфер, наличие других липолитических ферментов, оптимальное соотношение колипаза/липаза и др.).

В ряде случаев необходимо назначение ненаркотических анальгетиков в больших дозах, в том числе детям [5]. В единичных работах показано, что

прием больших доз антиоксидантов способствует снижению потребности в анальгетиках. Так, доказана эффективность антиоксидантного витаминно-минерального комплекса (сульфаденозил-метионин — 800 мг/сут, витамин С — 180 мг/сут, витамин Е — 30 мг/сут, витамин А — 2,4 мг/сут, селен — 75 мкг/сут). Введение в терапию НП этого комплекса способствовало снижению интенсивности болевого синдрома и потребности в анальгетиках [8, 31].

Подходы к ведению больных НП с аденокарциномой ПЖ не отличаются от таковых при опухоли различного от НП генеза. В Консенсусе высказывается мнение, что у пациентов с НП и аденокарциномой ПЖ нужно проводить панкреатэктомию. Панкреатэктомию выполняется также как профилактическая мера при выявлении протоковой дисплазии, обнаруженной с помощью биопсии панкреатического протока, особенно у пациентов старше 30 лет [15]. Хотя результаты таких мероприятий и не верифицированы ни одним из проспективных исследований, логическое рассуждение доказывает необходимость удаления всего органа, так как при НП в ткани ПЖ процессы регенерации выражены значительно и способствуют повышенной частоте малигнизации.

Приводим наше клиническое наблюдение, которое, насколько нам известно, является первым случаем диагностики НП в Украине.

Большая Б., 52 года, зав. продуктовым магазином.

*Жалобы* на периодические боли в эпигастрии, левом подреберье, иррадиирующие в поясницу, опоясывающие. Боли усиливаются вскоре после приема пищи, особенно острой, жирной, жареной, сладкой. Иногда возникают боли в животе неопределенной локализации, которые облегчаются после еды. Стул регулярный, оформленный, без патологических примесей. Диспептических жалоб нет. Отмечает постепенное похудание — на 7 кг за последние 6 месяцев (связывает со строгой диетой), общую слабость. Беспокоят боли в суставах (коленных, голеностопных), иногда их припухание. Периодически отмечает боль и дискомфорт в области подчелюстных слюнных желез. Температура в пределах нормы.

*Анамнез заболевания.* Считает себя больной с возраста 35 лет (около 17 лет), когда стали беспокоить боли в животе, был установлен диагноз холецисто-панкреатита. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) кальцификации ПЖ не выявлено. С тех пор четких обострений панкреатита не было.

В начале 2017 г. лечилась в неврологическом стационаре по поводу дисциркуляторной энцефалопатии, затем в феврале госпитализирована в аллергологический стационар по поводу крапивницы. При обследовании выявлена HCV-инфекция. Фиброскан 8.03.2017 — F1–2. С марта до середины июня 2017 г. получала Гепцинат. После лечения РНК HCV отр. до настоящего времени. Во время пребывания в аллергологическом стационаре проведена плановая сонография органов брюшной полости (3.02.2017) — выявлены гипозоногенные участки с неровными четкими контурами размером 16,0×11,0×7,6 мм, 6,4×3,8 мм в области тела ПЖ. Вывод: острый панкреатит.

Однако в связи с отсутствием клинико-лабораторных данных, подтверждающих острый панкреатит, такой диагноз в выписке не указан. Тогда же выявлено повышение уровня амилазы — 159 Ед/л (при норме до 100 Ед/л) и глюкозы крови — 8,09 ммоль/л. Получала Проксиум, Дуспаталин, Мезим без четкого эффекта.

По собственной инициативе выполнила КТ брюшной полости и забрюшинного пространства (7.02.2017) (рис. 14). ПЖ: головка — 25 мм, тело — 22 мм, хвост — 20 мм. Структура неоднородная за счет множественных обызвествлений размером до 5 мм. Панкреатический проток не расширен. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Селезенка — 107×44 мм; добавочная долька — 9 мм; селезеночная вена — 10 мм. Портальная вена — 14 мм. Заключение: калькулезный панкреатит.

ФГДС (18.05.2017) — рефлюкс-эзофагит степени А. Эритематозная гастропатия на фоне дуоденогастрального рефлюкса. Постъязвенная деформация луковицы двенадцатиперстной кишки, легкая степень.

12.07.2017: STUL-тест на *Helicobacter pylori* — положительный.

Результаты биохимического анализа крови (июнь 2017 г.): амилаза крови — 154 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), креатинин — 91 мкмоль/л (норма — до 80 мкмоль/л), щелочная фосфатаза — 117 Ед/л (норма — до 104 Ед/л); аланинаминотрансфераза, аспартатаминотрансфераза,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза, билирубин общий и прямой, общий анализ крови — в пределах нормы.

Скорость клубочковой фильтрации — 50 мл/мин (норма — 100–120 мл/мин). Ревматоидный фактор +, С-реактивный белок (СРБ) +++.

5.07.2017 обратилась в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса) к проф. Н. Б. Губергриц, которая установила следующий диагноз: определенный

хронический панкреатит, кальцифицирующий. Напомним, что по классификации M-ANNHEIM определенным, т. е. не вызывающим сомнения, панкреатит считают в том случае, если присутствует хотя бы один из следующих признаков: кальцификация ПЖ; выраженные изменения панкреатических протоков; тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ (стеаторея), уступающая заместительной ферментной терапии; гистологические изменения ткани ПЖ, соответствующие хроническому панкреатиту [27]. Наличие у нашей пациентки кальцификации ПЖ является достаточным основанием для того, чтобы считать панкреатит у нее определенным.

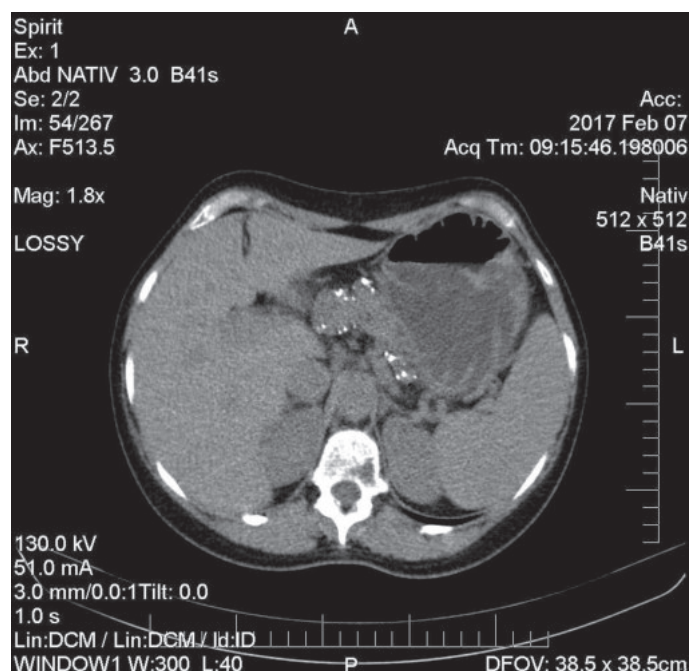
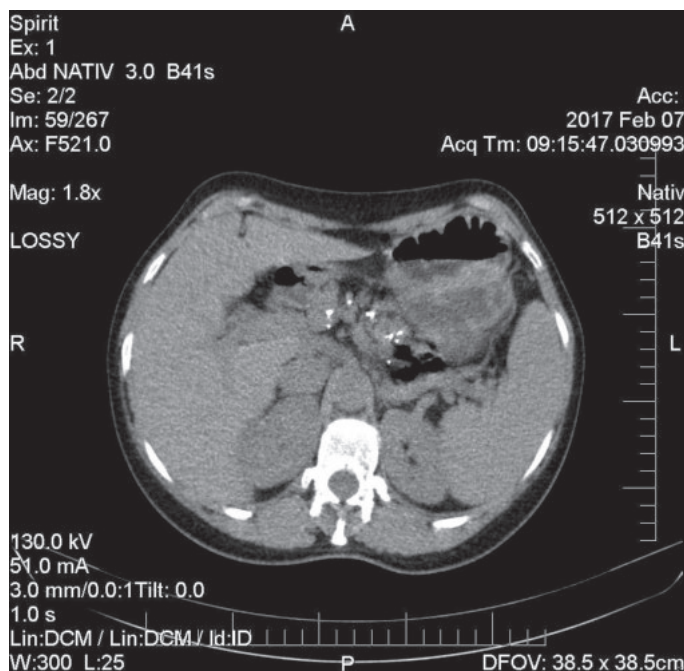
*Анамнез жизни.* Работа с физической нагрузкой, вредностями никогда не была связана. В возрасте 20 лет выявлена дуоденальная язва, затем трижды отмечались обострения.

В 2016 г. диагностирован околоушной сиалоаденит. При УЗИ 24.05.2016: околоушная слюнная железа справа незначительно увеличена, структура неоднородная, с участками пониженной эхогенности, содержит мелкие гиперэхогенные включения до 0,6 мм.

Много лет пациентка и ее мать страдают мочекаменной болезнью, что подтверждается при неоднократной сонографии (последняя 21.09.2017).

*Объективно.* Общее состояние относительно удовлетворительное. Достаточного питания. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски. Суставы внешне не изменены. Подчелюстные и околоушные слюнные железы чувствительны при пальпации.

Перкуторно над легкими ясный легочной звук, аускультативно дыхание везикулярное. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы, деятельность сердца ритмичная, частота сердечных



**Рис. 14.** КТ брюшной полости и забрюшинного пространства больной Б. (без контрастирования в связи с наличием у пациентки ХПН) (объяснение в тексте).



покрашений — 66 в минуту, артериальное давление — 135/85 мм рт. ст.

Язык влажный, обложен белым налетом. Живот при поверхностной пальпации мягкий, определяется чувствительность в проекции тела и хвоста ПЖ. При глубокой пальпации болезненность в зонах Шоффара и Губергрица — Скульского. Отрезки толстой кишки обычных свойств. Печень на 1 см ниже края реберной дуги, эластичная, безболезненная, край закруглен, ровный, поверхность гладкая. Селезенка четко не пальпируется. Периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого слабо положительн с обеих сторон.

*Данные дополнительных методов обследования*

21.07.2017: панкреатическая эластаза в кале — 374 мкг/г (норма — более 200 мкг/г); копрограмма — нейтральный жир не обнаружен.

Биохимический анализ крови (15.09.2017): амилаза крови общая — 164 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), амилаза панкреатическая — 34 Ед/л (норма — до 53 Ед/л), амилаза мочи — 226 Ед/л (норма — до 447 Ед/л), липаза крови — 33,1 Ед/л (норма — до 60 Ед/л); глюкоза крови,  $HbA_{1c}$  — в пределах нормы.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с холангиографией (19.07.2017) (рис. 15). ПЖ: головка — 30 мм, тело — 18 мм, хвост — 16 мм. Структура диффузно неоднородная за счет кальцинатов, контуры четкие. В проекции тела по верхнему контуру единичные мелкие кисты до 6–7 мм без четкой связи с панкреатическим протоком. Вирсунгианов проток в теле диаметром максимум 6,34 мм. Свободной жидкости в брюшной полости не определяется. Селезенка — 115×53×107 мм; селезеночная вена — 9 мм. Портальная вена — 12 мм. Заключение: магнитно-резонансная картина кальцинатов и единичных кист ПЖ. Спленомегалия, косвенные признаки портальной гипертензии.

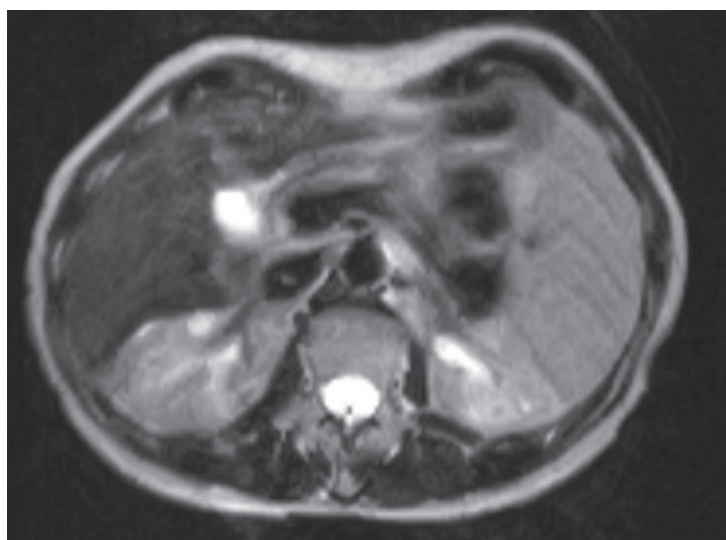
Хотя при проведении КТ обнаружено расширение портальной вены, а при магнитно-резонансной томографии — спленомегалия, у нас не было

оснований думать о циррозе печени. Его симптомов не было ни клинически, ни по результатам фиброскана (см. выше), РНК HCV после противовирусной терапии в крови не выявлялась. Решено было контролировать диаметр портальной вены и размеры селезенки в динамике.

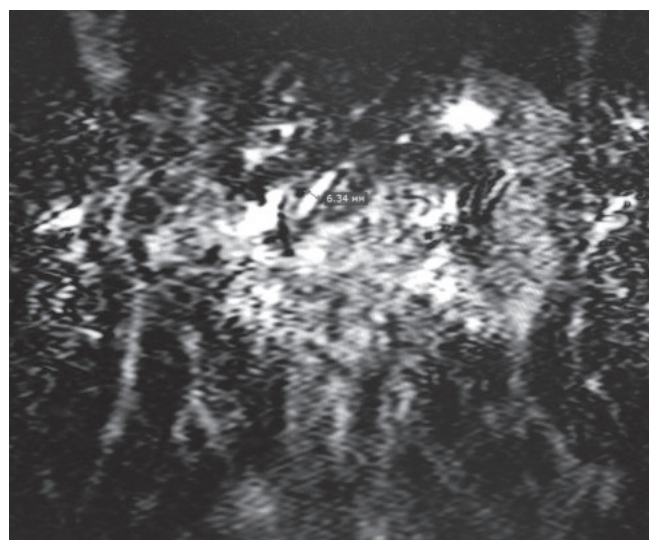
Диагноз определенного кальцифицирующего хронического панкреатита не вызывал сомнений, но необходимо было выяснить этиологию заболевания.

Для выяснения этиологии панкреатита были выдвинуты следующие гипотезы:

- алкогольный панкреатит (но пациентка злоупотребление алкоголем отрицает, активность  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы в пределах нормы при неоднократных исследованиях);
- гиперпаратиреоз (эта гипотеза выдвинута в связи с сочетанием кальцифицирующего панкреатита с мочекаменной болезнью);
- вирусный панкреатит (связанный с вирусом паротита (боли в области слюнных желез, сиалоаденит в анамнезе), вирусом гепатита С);
- лекарственный панкреатит (пациентка принимала множество медикаментов, но не те, которые отличаются отчетливой вероятностью вызывать лекарственный панкреатит: вальпроаты, мочегонные средства, цефтриаксон, азатиоприн, 5-аминосалицилаты и др.; влияние на ПЖ софосбувира и ледипасвира, входящих в состав Гепцината, не изучено);
- аутоиммунный панкреатит (сочетание панкреатита с болями в суставах, повышением показателя СРБ, положительным ревматоидным фактором);
- тропический панкреатит (но пациентка не посещала экзотических стран);
- патология ПЖ на фоне хронической почечной недостаточности (ХПН) вследствие мочекаменной болезни;
- НП (хотя семейный анамнез не отягощен, но пациентка знает только родственников по



а)



б)

**Рис. 15.** Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости больной Б. (объяснение в тексте). а) МР-последовательность T2 ВИ; б) магнитно-резонансная холангиопанкреатография.

материнской линии; отец умер много лет назад, и родственников по отцовской линии больная не знает).

Для исключения гиперпаратиреоза были проведены следующие исследования: кальций общий — 2,42 ммоль/л (норма — 2,15–2,5 ммоль/л), кальций ионизированный — 1,3 ммоль/л (норма — 1,16–1,32 ммоль/л), паратгормон — 33,1 пг/мл (норма — 15–65 пг/мл) (19.07.2017). УЗИ паразитовидных желез (21.07.2017) — норма.

Денситометрия (28.07.2017) — остеопения поясничных позвонков, требующая медикаментозной коррекции; шейка бедра справа и слева — норма. Однако для гиперпаратиреоза характерен диффузный выраженный остеопороз.

В отношении исключения панкреатита, связанного с вирусным паротитом, выполнены следующие исследования: антитела IgM к вирусу паротита — 1,26 (выше 1,1 — позитивный результат), антитела IgG к вирусу паротита — 5,4 (выше 1,1 — позитивный результат) (19.07.2017). В динамике (15.09.2017): антитела IgM к вирусу паротита — 0,71 (выше 1,1 — позитивный результат), антитела IgG к вирусу паротита — 5,8 (выше 1,1 — позитивный результат).

УЗИ слюнных желез (21.07.2017) — патологии не выявлено.

19.09.2017: осмотрена зав. кафедрой инфекционных болезней Одесского национального медицинского университета проф. Т. В. Чабан — клинических и лабораторных данных, подтверждающих вирусный паротит, нет. Однократное незначительное повышение показателя антител IgM к вирусу паротита, вероятно, обусловлено перекрестными иммунными реакциями.

Что касается связи панкреатита с HCV-инфекцией, то она крайне сомнительна. Не описано столь тяжелое поражение ПЖ вирусом гепатита С. Кроме того, в настоящее время вирус в крови не определяется, а панкреатит прогрессирует (повышение активности амилазы крови).

Далее проведено обследование для исключения аутоиммунного панкреатита и системного заболевания: антинуклеарные антитела менее 1:100 (норма) (19.07.2017); антитела к цитоплазматическим антигенам нейтрофильных гранулоцитов (p-ANCA, c-ANCA) обнаружены, но в низком титре 1:10; Ig G4 — 1,4 г/л (норма — до 1,2 г/л) — повышение незначительное, не имеет диагностического значения (26.07.2017).

Белок в суточной моче (31.07.2017) — 58 мг/сут (норма — менее 100 мг/сут).

Рентгенография органов грудной клетки (1.08.2017) — норма.

2.08.2017: консультирована ревматологом, д-ром мед. наук Т. В. Анисеевой: учитывая вирусный гепатит в анамнезе, наличие ANCA и повышение уровня СРБ могут быть обусловлены этим диагнозом. Однако повышение уровня креатинина, снижение скорости клубочковой фильтрации до 50 мл/мин свидетельствует о поражении почек. Нельзя исключить ANCA-ассоциированный васкулит. Назначено дообследование.

14.08.2017: СРБ — 0,02 мг/дл (норма — менее 0,5 мг/дл), циркулирующие иммунные комплексы — 66,0 Ед (норма — до 120 Ед).

18.08.2017: выполнено качественное определение p-ANCA, c-ANCA — отр.

Повторный осмотр д-ра мед. наук Т. В. Анисеевой: данных, подтверждающих ANCA-ассоциированный васкулит, нет (рекомендован мониторинг скорости клубочковой фильтрации, общего анализа мочи, суточного анализа мочи на белок). На момент осмотра данных, подтверждающих синдром Шегрена, нет (слезные железы функционируют, слюна выделяется в достаточном количестве, сухости во рту нет, профиль антинуклеарных антител отрицательный).

Учитывая мочекаменную болезнь и ХПН, мы могли думать о поражении ПЖ, связанном с ХПН. Однако развитие такого панкреатита ставится под сомнение в принципе. Кроме того, панкреатическая гиперферментемия развивается при уровне креатинина в крови выше 300 мкмоль/л [1].

Для исключения НП выполнено генетическое исследование (11.08.2017): ген катионического трипсиногена PRSS1, полиморфизм R122H — А/а (гетерозигота); ген секреторного ингибитора трипсина SPINK1, полиморфизм N34S — А/А (норма).

У матери (74 года) и дочери (19 лет) пациентки полиморфизм R122H — А/А (норма).

Матери и дочери пациентки выполнено УЗИ органов брюшной полости (21.09.2017): у дочери признаков структурной патологии ПЖ не выявлено, в почках мелкие гиперэхогенные включения 2–3 мм с обеих сторон; у матери умеренные диффузные изменения ПЖ, мочекаменная болезнь, конкременты обеих почек, ХПН (истончение паренхимы).

СА 19-9 (06.11.2017) — 13,4 Ед/мл (норма до 34 Ед/мл).

Таким образом, после проведенных исследований мы сформулировали *окончательный диагноз*:

*основной*: определенный кальцифицирующий наследственный панкреатит в стадии обострения;

*сопутствующий*: мочекаменная болезнь с локализацией конкрементов в обеих почках, ХПН II стадии. Хронический вирусный гепатит С, РНК (-). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, неактивная фаза, с наличием постязвенной деформации луковицы двенадцатиперстной кишки, ассоциированная с *Helicobacter pylori*.

Считаем необходимым отметить несколько позиций относительно заболевания нашей пациентки.

Важно, что, несмотря на наличие кальцификации ПЖ и расширения главного панкреатического протока, результаты фекального эластазного теста остаются нормальными. Это указывает на то, что панкреатит развился недавно (возможно, в феврале 2017 г., когда впервые были выявлены повышение показателей амилазы и глюкозы крови, изменения ПЖ при сонографии). Если бы панкреатит развился раньше, то с высокой вероятностью можно было бы ожидать снижения внешнесекреторной функции ПЖ (по данным литературы, внешнесекреторная недостаточность ПЖ при сочетании ее кальцификации и расширения вирсунгианова протока

имеет место в 90% случаев [12]). Указанное выше обстоятельство (сохраненная внешнесекреторная функция ПЖ) свидетельствует о необходимости эффективных лечебных действий (см. ниже) без промедления.

Консервативная терапия нашей пациентки, безусловно, малоперспективна. Учитывая расширение вирсунгианова протока, мы предположили, что высока вероятность наличия конкрементов в нем. В связи с этим больной проведена эндосонография ПЖ и желчных путей для последующего решения о необходимости выполнения ЭРХПГ и эндоскопического или оперативного вмешательства. Эндоскопическое исследование ПЖ и желчных путей выполнено 6.11.2017 (рис. 16) в центре «OLYMED» (г. Киев), исследование проводил зав. эндоскопическим отделением С. В. Музыка. По результатам эндоскопии ПЖ не увеличена, контуры ее ровные, четкие. Эхогенность ПЖ неравномерная, преимущественно в головке и в теле определяются очаговые анэхогенные включения размерами 4–5 мм, гиперэхогенные протяженные включения, утолщение стенки вирсунгианова протока. Диаметр протока неравномерный (с участками расширения до 5 мм в головке и 4 мм в теле), включения в протоке не визуализируются. Внепеченочные желчевыводящие протоки не расширены, без включений. Увеличенные лимфатические узлы в клетчатке, окружающей желудок и ПЖ, не визуализируются. Выводы: эндоскопические признаки хронического панкреатита. Рекомендовано наблюдение у гастроэнтеролога, эндоскопия ПЖ в динамике.

Манифестация НП в возрасте 52 лет является нетипичной (обычно он проявляется раньше). Предполагаем, что разрешающим фактором явилась HCV-инфекция и/или противовирусная терапия.

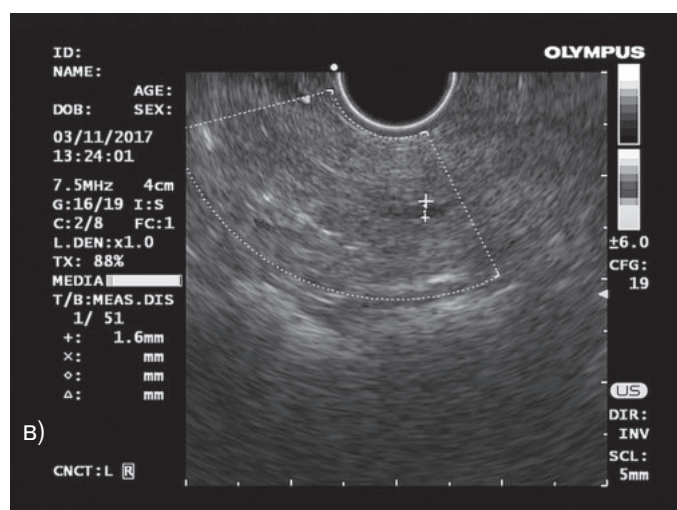
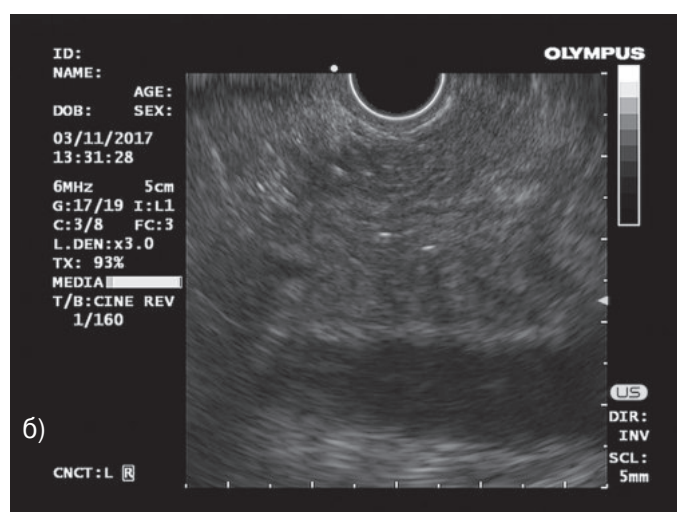
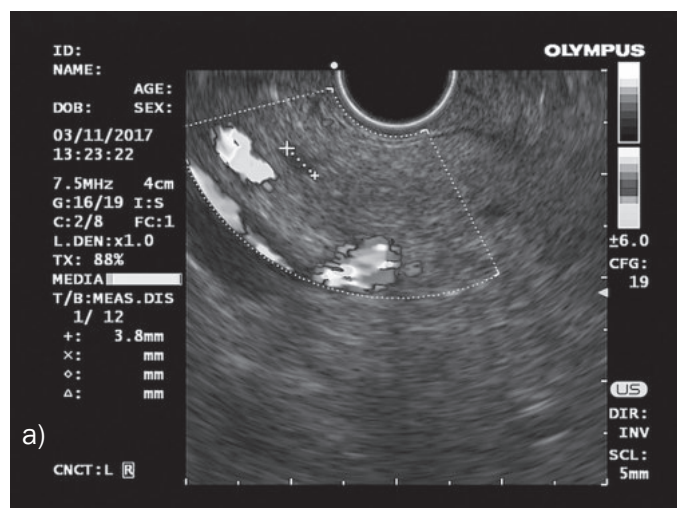
Необходимы периодический контроль СА 19-9 и эндоскопия ПЖ (ориентировочно 1 раз в 6 мес).

Учитывая мочекаменную болезнь с ХПН у матери пациентки, у самой больной и мочекислый диатез у дочери пациентки, считаем целесообразным рекомендовать участие в генетической программе по мочекаменной болезни (гены *VEGFA* – vascular endothelial growth factor A, *VDR* – vitamin D receptor, *TNF-α* – tumor necrosis factor-α), которая проводится в Немецком диагностическом центре св. Павла (г. Одесса).

В настоящее время пациентке назначено следующее лечение: Нольпаза 20 мг утром и вечером за 30 минут до еды 1 месяц, Бускопан по 1/2 таблетки 3 раза в сутки до еды 1 месяц, глутатион 1 капсула (250 мг) 2 раза в сутки 1 месяц. При снижении показателя фекального эластазного теста и после нормализации активности амилазы крови будут назначены ферментные препараты, доза которых будет зависеть от степени панкреатической недостаточности. Эрадикацию *Helicobacter pylori* решено отложить.

Запрещен прием алкоголя даже в минимальном количестве, а также запрещено курение, прием в пищу острого, кислого, горького, очень жирного и очень сладкого.

Предполагаем, что НП – не такая уж редкая патология. Врачи должны знать о возможности такого



**Рис. 16.** Результаты эндоскопии ПЖ больной Б. а) анэхогенный участок в паренхиме; б) гиперэхогенные включения, вероятно кальцификаты; в) неравномерный просвет протока, участок расширения.

панкреатита. Генетические исследования стали более доступными, и нужно понимать, в каких случаях целесообразно направлять больных на соответствующее исследование.

Мы стоим только у истоков изучения НП во всех его аспектах. НП – это одна из загадочных сторон панкреатологии, которую нам предстоит познавать. Все же не стоит во всех случаях панкреатитов с неясной для врача этиологией считать их

наследственными. Для такого суждения необходимы только результаты генетического тестирования, которое, к сожалению, в настоящее время недостаточно доступно для практических врачей Украины. В отсутствие таких результатов, опираясь только на

эмпирические суждения, легко сделать спекулятивное заключение о НП, ведь: «Генетика — наука, объясняющая, почему ты похож на своего отца, если похож, и почему не похож на него, если так получилось» (Оливер Холмз).

### Литература

1. Губергриц Н. Б. Метаболическая панкреатология / Н. Б. Губергриц, А. Н. Казюлин. — Донецк : Лебедь, 2011. — 464 с.
2. Калинин А. В. Острый и хронический панкреатиты / А. В. Калинин. — М. : МЕДпресс-информ, 2016. — 160 с.
3. Кубышкин В. А. Рак поджелудочной железы / В. А. Кубышкин, В. А. Вишневский. — М. : Медпрактика-М, 2003. — 386 с.
4. Кучерявый Ю. Мутации химотрипсинагена С в патогенезе хронического панкреатита / Ю. Кучерявый, А. Смирнов, З. Тибилова // Врач. — 2011. — № 10. — С. 39–41.
5. Кучерявый Ю. А. Наследственный панкреатит с аутосомно-доминантным типом наследования / Ю. А. Кучерявый, Е. И. Демочко // Врач. — 2004. — № 8. — С. 8–11.
6. Литовский И. А. Панкреатиты (вопросы патогенеза, диагностики, лечения) / И. А. Литовский, А. В. Гордиенко. — СПб. : СпецЛит, 2015. — 231 с.
7. Маев И. В. Наследственные болезни поджелудочной железы / И. В. Маев // Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. — 2002. — № 4. — С. 20–27.
8. Маев И. В. Хронический панкреатит / И. В. Маев, А. Н. Казюлин, Ю. А. Кучерявый. — М. : Медицина, 2005. — 504 с.
9. Охлобыстин А. В. Новые данные о патогенезе наследственного панкреатита / А. В. Охлобыстин // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1999. — № 4. — С. 18–23.
10. Charnley R. M. Hereditary pancreatitis / R. M. Charnley // World J. Gastroenterol. — 2003. — Vol. 9, No 1. — P. 1–4.
11. Diseases of the pancreas / M. W. Buchler, W. Uhl, P. Malfertheiner, M. G. Sarr. — Basel ; Freiburg ; Paris [et al.] : Karger, 2004. — 212 p.
12. Dominguez-Munoz J. E. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons / J. E. Dominguez-Munoz. — Oxford [et al.] : Blackwell Publishing, 2005. — 535 p.
13. Drenth J. P. H. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type I are strongly associated with chronic pancreatitis / J. P. H. Drenth, R. te Morsche, J. B. M. J. Jansen // Gut. — 2002. — Vol. 50. — P. 687–692.
14. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
15. Exocrine pancreas cancer: The European Pancreatic Cancer-Research Cooperative (EPC-RC) / Eds. : T. M. Gress, J. P. Neoptolemos, N. R. Lemoine, F. X. Real. — Hannover : Felsenstein CCCP, 2005. — 531 p.
16. Genetic disorders of the exocrine pancreas: an overview and update / Eds. : P. Durie, M. M. Lerch, A. B. Lowenfels [et al.]. — Basel [et al.] : Karger, 2002. — 155 p.
17. Germline mutations in CFTR and PSTI genes in chronic pancreatitis patients / E. Gaia, P. Salacone, M. Gallo [et al.] // Dig. Dis. Sci. — 2002. — Vol. 47, No 11. — P. 2416–2421.
18. Hegyi E. Genetic risk in chronic pancreatitis: the trypsin-dependent pathway / E. Hegyi, M. Sahin-Toth // Dig. Dis. Sci. — 2017. — Vol. 62, No 7. — P. 1692–1701.
19. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation of cathionic trypsinogen gene / D. C. Whitcomb, M. C. Gorry, R. A. Preston [et al.] // Natural Genet. — 1996. — Vol. 14. — P. 141–145.
20. Johnson C. D. Mayo Clinic gastrointestinal imaging review / C. D. Johnson, J. D. Schmit. — Rochester (USA) : Mayo Clinic Scientific Press, 2005. — 737 p.
21. Mossner J. Surveillance and diagnostics of chronic pancreatitis / J. Mossner // Disease progression and disease prevention in hepatology and gastroenterology (Falk Symposium No 150). — Berlin, 2005. — P. 35–36.
22. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type I are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. C. Hennies [et al.] // Nat. Genet. — 2000. — Vol. 25. — P. 213–216.
23. Pflutzer R. H. SPINK 1/PST 1 polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic of chronic pancreatitis / R. H. Pflutzer, M. M. Barmada, A. P. Brunskil // Gastroenterology. — 2000. — Vol. 119. — P. 615–623.
24. Rebours V. An overview of hereditary pancreatitis / V. Rebours, P. Levy, P. Ruszniewski // Dig. Liver Dis. — 2012. — Vol. 44, No 1. — P. 8–15.
25. Sahin-Toht M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cathionic trypsinogen / M. Sahin-Toht, M. Toht // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 279, No 2. — P. 286–289.
26. Sahin-Toht M. High-affinity Ca<sup>2+</sup> binding inhibits autoactivation of rat trypsinogen / M. Sahin-Toht, M. Toht // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 275, No 2. — P. 668–671.
27. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Lohr, M. V. Singer // J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
28. Solomon S. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors / S. Solomon, D. C. Whitcomb // Curr. Gastroenterol. Rep. — 2012. — Vol. 14, No 2. — P. 112–117.
29. The natural history of hereditary chronic pancreatitis: a study of 12 cases compared to chronic alcoholic

pancreatitis / O. Paolini, P. Hastier, M. Buckley [et al.] // *Pancreas*. — 1998. — Vol. 17. — P. 226–271.

30. *The pancreas* / Eds. : H. G. Beger [et al.]. — Oxford [et al.] : Blackwell Science Ltd., 1998. — Vol. 1. — 885 p.

31. Uomo G. Antioxidant treatment in hereditary pancreatitis. A pilot study of three young patients / G. Uomo,

G. Talamini, P. G. Rabitti // *Dig. Liver Dis.* — 2001. — Vol. 33, No 1. — P. 58–62.

32. Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis: a model for understanding the genetic basis of acute and chronic pancreatitis / D. C. Whitcomb // *Pancreatology*. — 2001. — Vol. 1. — P. 565–570.

УДК 616.37-002-056.7(048.8)]-07(477)«752»

### RU **Наследственный панкреатит: тактика диагностики и дифференциальной диагностики (клиническое наблюдение)**

**Н. Б. Губергриц<sup>1,2</sup>, Н. В. Беляева<sup>1,2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет, Украина (г. Лиман)

<sup>2</sup>Многопрофильная клиника «Инто-Сана», Одесса, Украина

**Ключевые слова:** поджелудочная железа, наследственный панкреатит, мутация гена катионического трипсिनогена, риск рака поджелудочной железы, клиническое наблюдение

В статье проведен обзор литературы по основным генетическим мутациям, приводящим к развитию панкреатита, проанализирован патогенез наследственного панкреатита и высокого риска рака поджелудочной железы при этом заболевании. Авторы описали собственное клиническое наблюдение кальцифицирующего панкреатита, развившегося у пациентки с мутацией гена катионического трипсिनогена. Обсуждены тактика лечения и наблюдения.

### EN **Hereditary pancreatitis: tactics of diagnostics and differential diagnostics (clinical case)**

**N. B. Gubergrits<sup>1,2</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1,2</sup>, G. M. Lukashevich<sup>1</sup>, P. G. Fomenko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Donetsk National Medical University, Ukraine (Lyman)

<sup>2</sup>Multidisciplinary Clinic "Into-Sana", Odessa, Ukraine

**Key words:** pancreas, hereditary pancreatitis, mutation of the cationic trypsinogen gene, risk of pancreatic cancer, clinical observation

The article presents a literature review on the main genetic mutations leading to the development of pancreatitis, analyzes the pathogenesis of hereditary pancreatitis and the high risk of pancreatic cancer upon this disease. The authors described their own clinical case of calcificating pancreatitis that developed in a patient with a mutation of the cationic trypsinogen gene. The tactics of treatment and observation is discussed.

УДК 616.37-002-056.7(048.8)]-07(477)«752»

### UA **Спадковий панкреатит: тактика діагностики і диференціальної діагностики (клінічне спостереження)**

**Н. Б. Губергриц<sup>1,2</sup>, Н. В. Беляєва<sup>1,2</sup>, Г. М. Лукашевич<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Донецький національний медичний університет, Україна (м. Лиман)

<sup>2</sup>Багатопрофільна клініка «Інто-Сана», Одеса, Україна

**Ключові слова:** підшлункова залоза, спадковий панкреатит, мутація гена катіонічного трипсिनогена, ризик раку підшлункової залози, клінічне спостереження

У статті наведено огляд літератури з головних генетичних мутацій, що призводять до розвитку панкреатиту, проаналізовано патогенез спадкового панкреатиту і високого ризику раку підшлункової залози при цьому захворюванні. Автори описали власне клінічне спостереження кальцифікуючого панкреатиту, що виникнув у пацієнтки з мутацією гена катіонічного трипсिनогена. Обговорено тактику лікування і спостереження.