

Идиопатический рецидивирующий панкреатит у молодой женщины: неожиданная разгадка

Н. Б. Губергриц¹, Н. Е. Моногарова², Н. В. Беляева¹, А. А. Зейналова², П. Г. Фоменко², С. А. Шпак³, Е. Л. Бахчеван⁴, А. А. Бурка⁵

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

³Киевская городская клиническая больница № 7, Украина

⁴Немецкий диагностический центр Святого Павла, Одесса, Украина

⁵Детская городская поликлиника № 38, Москва, Россия

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий панкреатит, абдоминальная боль, муковисцидоз, диагностика, заместительная ферментная терапия

Вечная загадка не та, у которой вообще нет разгадки, а та, у которой разгадка всякий день новая.

Станислав Лец

Настоящую статью мы хотели бы начать с любимой загадки Авраама Линкольна, который любил задавать своим собеседникам вопрос: «Сколько лап у собаки, если хвост мы назовем лапой?». Большинство слушателей, безусловно, отвечали, что пять. Тогда Линкольн говорил: «Нет, их по-прежнему четыре. Названный лапой хвост — еще не лапа». Подобные ситуации очень часто возникают в гастроэнтерологии, когда самые разнообразные нозологические формы нарекают «хроническим панкреатитом», не предпринимая никаких усилий для установления этиологии заболевания, ведь патология, названная панкреатитом, еще не является таковым. Мы столкнулись с весьма нетривиальным клиническим случаем.

Клинический случай

Осенью 2018 г. на консультативный прием профессора Донецкого национального медицинского университета повторно обратилась пациентка Б., 23 лет, вокалистка, которая не предъявляла жалоб на момент обращения, а рассказала динамику развития заболевания с момента предыдущих обращений и предоставила результаты ранее рекомендованных обследований.

Анамнез заболевания

Считает себя больной с 2009 г. (с 14 лет), когда на фоне общего благополучия внезапно появились приступы абдоминальной боли, локализованной преимущественно в эпигастрии, с приемами пищи четко не связанные. При обследовании по месту жительства в ходе эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта диагностирован гастрит. На фоне назначенного медикаментозного лечения состояние пациентки нормализовалось

и до июля 2015 г. за медицинской помощью она не обращалась.

Летом 2015 г. рецидивировал болевой синдром в верхней части живота. При обследовании в стационаре по месту жительства отмечены: снижение уровня гемоглобина (111 г/л), умеренная активность цитолитического синдрома (аланинаминотрансфераза — 129 Ед/л, аспартатаминотрансфераза — 135 Ед/л; норма — до 40 Ед/л), повышение острофазовых показателей (С-реактивный белок — 6,27 мг/л; норма — до 0,5 мг/л) и чрезвычайно высокие уровни амилазы — 2253 Ед/л (норма — до 100 Ед/л), липазы — 5507 Ед/л (норма — до 60 Ед/л). В ходе ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости (ОБП) 08.07.2015 отмечено увеличение размеров поджелудочной железы (ПЖ): головка — 31,5 мм, тело — 18,1 мм, хвост — 24,3 мм, а также неровность контура, диффузная неоднородность ее структуры, повышение эхогенности с наличием множественных гипоехогенных участков, вирсунгианов проток не визуализировался. При компьютерной томографии (КТ) ОБП (09.07.2015) подтверждено увеличение ПЖ в размерах (головка — 44×39 мм, тело — 24 мм, хвост — 27,5 мм) и определен диаметр вирсунгианова протока на уровне тела железы — 3 мм. В ходе исследования отмечена отечность парапанкреатической клетчатки и наличие нечетких коллекторов жидкости в ней, также зафиксировано незначительное количество свободной жидкости в брюшной полости. Обнаруженные изменения трактовались как острый экссудативный панкреатит, осложненный асцитом (степень Е по шкале Balthazar), однако этиология процесса осталась невыясненной. Симптоматическая

терапия позволила купировать болевой синдром и улучшить самочувствие пациентки.

Несмотря на строгое соблюдение рекомендованной диеты, спустя 5 месяцев вновь развился эпизод острого панкреатита, который был купирован в амбулаторных условиях (пациентка отказалась от госпитализации), но в апреле 2016 г. для нивелирования болевого синдрома потребовалась госпитализация в стационар. На этот раз течение острой панкреатической атаки сопровождалось выраженным лейкоцитозом ($13,3 \times 10^9/\text{л}$), снижением уровня гемоглобина (99 г/л), значения протромбинового индекса (60%), выраженной амилаземией (3734 Ед/л). УЗИ-признаки увеличения ПЖ в размерах отсутствовали, однако отмечено умеренное повышение эхогенности при сохранении четких границ и однородной структуры железы, вирсунгианов проток не визуализировался. На фоне консервативной терапии удалось достичь снижения уровня амилаземии до 506 Ед/л (при норме до 100 Ед/л).

Очередная панкреатическая атака развилась через 6 месяцев: в ноябре 2016 г. резкие боли в животе стали причиной госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, где для купирования болевого синдрома вводились наркотические анальгетики, выполнена эпидуральная анестезия, также был проведен плазмаферез. При проведении УЗИ ОБП (09.11.2016) визуализировалась ПЖ обычной формы, размером $22,2 \times 16,1 \times 17,1$ мм, с четкими правильными

контурами, неоднородной структурой и пониженной эхогенностью, отмечено расширение вирсунгианова протока до 6,8–7,5 мм (рис. 1), а в дугласовом пространстве обнаружено до 50 мл свободной жидкости.

В тот же день при проведении КТ ОБП (рис. 2) подтверждено наличие органической патологии: экссудативный панкреатит, внепеченочный холестаз и панкреатостаз (протоки расширены до уровня фатерова соска).

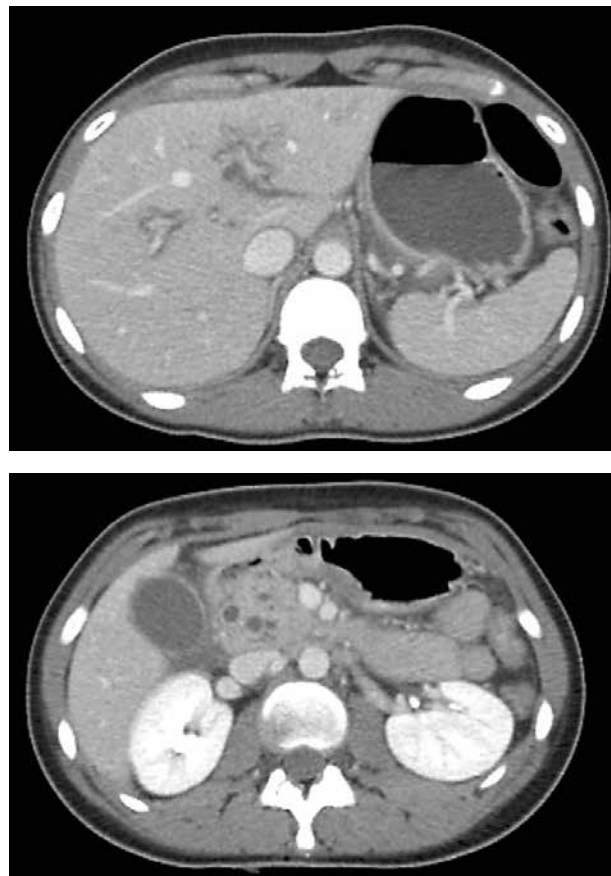


Рис. 2. КТ ОБП (09.11.2016) пациентки Б. с внутривенным болюсным контрастированием (портальная фаза). Отмечается диффузное увеличение размеров ПЖ, неравномерное снижение плотности и неоднородное контрастирование ее паренхимы, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела



Рис. 1. УЗИ ОБП пациентки Б. (09.11.2016). Описание в тексте

В связи с высказанным подозрением в пользу литиаза вирсунгианова протока на следующий день (10.11.2016) проведена магнитно-резонансная томография (МРТ). В ходе исследования обнаружены явления экссудативного панкреатита, внепеченочного холестаза и панкреатостаза (расширение протоков до уровня фатерова соска) (рис. 3).

С 11.11.2016 по 16.11.2016 пациентка находилась на обследовании и лечении в ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова», где отмечено продолжающееся снижение уровня гемоглобина (86 г/л) со снижением концентрации железа в сыворотке крови (1,8 мкмоль/л), сохраняющиеся явления холестаза (общий билирубин — 53,2 мкмоль/л, прямой билирубин — 37,1 мкмоль/л) и цитолиза (аланинаминотрансфераза — 242 Ед/л,

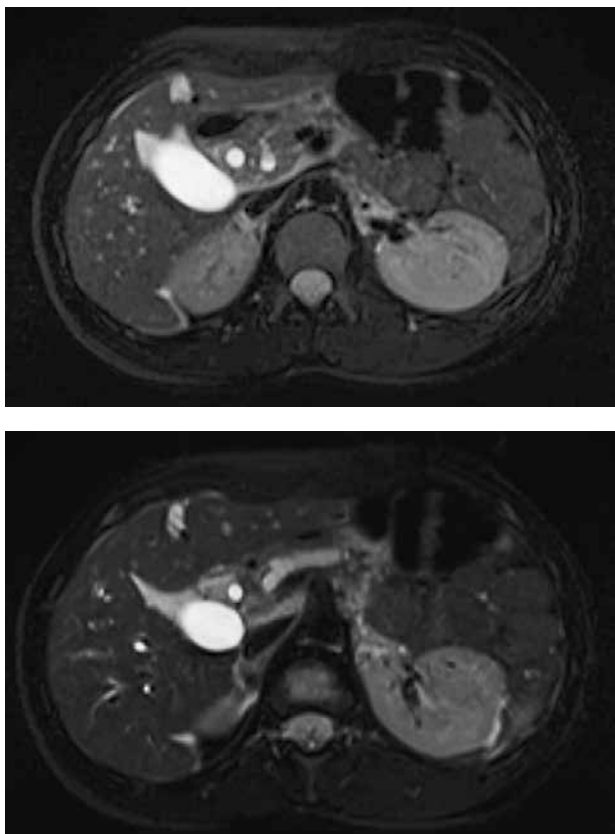


Рис. 3. МРТ ОБП T2-В/И STIR (10.11.2016) пациентки Б. Определяется диффузное увеличение размеров ПЖ, инфильтрация парапанкреатической клетчатки, неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела

аспартатаминотрансфераза — 60 Ед/л) при нормативном содержании в сыворотке крови амилазы (77 Ед/л), кальция и паратгормона. В ходе контрольного УЗИ ОБП зафиксированы признаки холангита, панкреатита, дилатации вирсунгианова протока, мелких кальцинатов в паренхиме головки железы. При проведении эндоскопического исследования верхних отделов желудочно-кишечного тракта обнаружены единичные эрозии в теле желудка, увеличение и отечность фатерова соска. Выполнена магнитно-резонансная холангиография (рис. 4), позволившая обнаружить стриктуру проксимальной части общего панкреатического протока. Консервативная терапия привела к стабилизации состояния пациентки и через несколько дней она была выписана с диагнозом: стенозирующий папиллит в стадии неполной компенсации; муковисцидоз? В связи с отсутствием технической возможности генетический анализ на муковисцидоз (МВ) не выполнен.

Спустя несколько дней (21.11.2016) пациентка обратилась на консультативный прием профессора Н. Б. Губергриц в клинику «Инто-Сана» (г. Одесса). При обследовании не выявлены мутации катионного трипсиногена, а также секреторного ингибитора трипсина Казалья. Проведение генетического исследования на МВ было отложено по причине временного отсутствия технической возможности. В центре «Олимпед» выполнено эндоскопическое УЗИ. Приводим его заключение полностью: «Фатеров сосок не увеличен, слизистая оболочка не изменена, из устья поступает желчь. ПЖ не увеличена, контуры четкие,

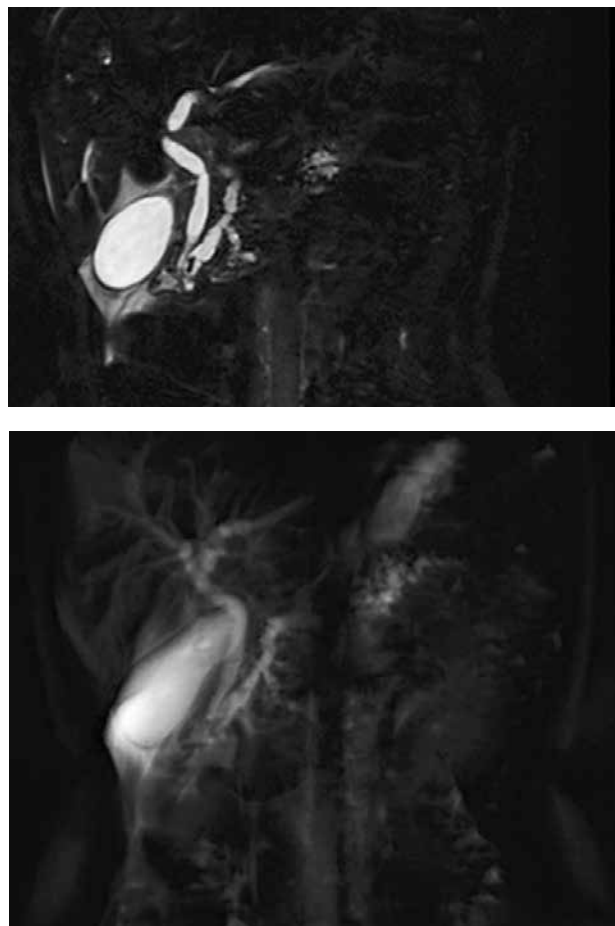


Рис. 4. Магнитно-резонансная холангиография пациентки Б. (12.11.2016). Определяется неравномерное расширение панкреатического протока, более выраженное в области головки и тела ПЖ, неравномерное расширение внепеченочных желчных протоков на всем протяжении

ровные, эхогенность равномерная во всех отделах. Обнаружен короткий участок расширения вирсунгианова протока до 2 мм в области тела ПЖ. Холедох не расширен, в просвете включений нет. Желчный пузырь не увеличен, стенка не утолщена, в просвете включений нет». При проведении УЗИ щитовидной и паращитовидных желез патологических изменений не обнаружено. Выполнено определение уровня IgG4, его сывороточная концентрация — 468 мг/л — полностью соответствовала нормативным значениям (52–1250 мг/л). Пациентке вновь рекомендовано обратиться в высокоспециализированную лабораторию для проведения генетического анализа на МВ, однако больная снова не выполнила данную рекомендацию в силу технических причин. Двукратное определение содержания фекальной эластазы-1 (186 мкг/г, 178 мкг/г; норма — более 200 мкг/г) подтвердило наличие легкой внешнесекреторной недостаточности ПЖ (ВНПЖ), что соответствовало отсутствию нарушения стула. Назначен Креон 10 тыс. по 1 капсуле 3 раза в сутки с основными приемами пищи. На фоне назначенной заместительной ферментной терапии (ЗФТ) удалось добиться отсутствия панкреатических атак на протяжении почти двух лет.

Очередной эпизод панкреатита развился в сентябре 2018 г. снова без какой-либо видимой причины

при отсутствии изменений в клиническом анализе крови, нормативной сывороточной концентрации глюкозы, гликозилированного гемоглобина на фоне некоторого повышения уровня общей амилазы (172 Ед/л), панкреатической амилазы (136 Ед/л; норма — менее 53 Ед/л). При проведении КТ органов грудной клетки и ОБП отмечена тяжесть легочного рисунка, выявлены участки повышенной воздушности (эмфиземы), зафиксировано локальное расширение вирсунгианова протока в области перешейка ПЖ.

Анамнез жизни

Туберкулез, тифы, вирусные гепатиты, малярию, венерические заболевания, ВИЧ отрицает. Аллергологический анамнез отягощен — в возрасте 11 лет развилась острая крапивница в ответ на воздействие неизвестного аллергена; медицинская помощь оказывалась с применением антигистаминных препаратов и кортикостероидов. Впоследствии аллергические реакции возникали при употреблении креветок. Наследственный анамнез отягощен со стороны родственников отца по злокачественным заболеваниям различной локализации (головной мозг, желудок, органы малого таза, система кроветворения). Вредных привычек нет. Имеет старшего брата и младшую сестру, у которых нет значимых проблем со здоровьем.

Данные объективного обследования на момент обращения (2018 г.)

При объективном осмотре общее состояние удовлетворительное, положение активное, сознание ясное. Нормостеник. Рост — 168 см, масса тела — 59,3 кг, индекс массы тела — 21,0 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, обычной окраски, обращает на себя внимание красный дермографизм. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Температура тела — 36,7 °С. Щитовидная железа в размерах не увеличена. Опорно-двигательный аппарат без видимой патологии, активные и пассивные движения в суставах сохранены в полном объеме. Периферических отеков нет. При пальпации грудная клетка резистентна, безболезненна. Частота дыхательных движений — 17 в минуту. Грудная клетка цилиндрической формы, перкуторно над всей поверхностью легких ясный легочной звук с коробочным оттенком, аускультативно — ослабленное везикулярное дыхание, единичные рассеянные сухие хрипы, преимущественно на выдохе. При осмотре предсердной области патологической пульсации не выявлено, перкуторно границы относительной сердечной тупости находятся в пределах физиологической нормы. Тоны сердца звучные, деятельность ритмична, без дополнительных аускультативных шумов. Частота сердечных сокращений — 68 ударов в 1 минуту, пульс — 68 ударов в 1 минуту, удовлетворительных качеств, ритмичный. Артериальное давление на правой руке соответствовало таковому на левой и составляло 110 и 70 мм рт. ст. Язык чистый, влажный. Живот округлой формы, симметричный, в размерах не увеличен, активно участвует в акте дыхания. При поверхностной пальпации живот мягкий, безболезненный, при глубокой пальпации — чувствительный в зоне Губергрица — Скульского. Отрезки толстой кишки обычных пальпаторных свойств. Пузырные симптомы и симптомы раздражения

брюшины отрицательны. Печень находится у края правой реберной дуги, нижний край эластичный, ровный, безболезненный. Селезенка не пальпируется. Симптом Пастернацкого отрицателен с двух сторон.

На основании жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, объективного обследования сформулирован следующий предварительный диагноз.

Основной диагноз. Идиопатический острый (хронический?) рецидивирующий панкреатит с легкой внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы. Стенозирующий папиллит? в стадии неполной компенсации. Муковисцидоз?

Сопутствующий диагноз. Хронический бронхит. Хроническая обструктивная болезнь легких? Эмфизема легких. Легочная недостаточность?

Данные лабораторно-инструментального исследования (2018 г.)

В контрольном клиническом, биохимическом анализе крови все показатели соответствовали нормативным значениям. Впервые проведена потовая проба — определено количество хлорид-ионов в поте, их содержание составило 60 ммоль/л (при норме до 59 ммоль/л). Пациентка консультирована пульмонологом, оценена функция внешнего дыхания, выявлено нарушение функции внешнего дыхания по смешанному типу 1-й степени.

Обзор литературных данных

Идиопатический панкреатит

Термин «идиопатический панкреатит» (ИП) применяется в случаях, когда имеют место отчетливые клинические, лабораторные признаки панкреатита, характерные результаты визуализации ПЖ, ее морфологические изменения, однако ни при непосредственном, ни при лабораторно-инструментальном обследовании причину заболевания выяснить не удается [9]. В последние годы диагноз ИП устанавливается все реже, что связано с прогрессом в области панкреатологии, а также с совершенствованием диагностических методов, позволяющих в большинстве случаев не только подтвердить диагноз панкреатита как такового, но и выяснить его причину. Современные лабораторные и, особенно, инструментальные методы (КТ, МРТ, эндосонография и др.) способствуют выявлению причины ИП приблизительно в 80% случаев [13]. Выяснение причины панкреатита имеет принципиальное значение для выработки тактики лечения. Летальность при остром ИП значительно выше (14,1%), чем при билиарном панкреатите (7,2%) [52].

Мнения о частоте ИП в зависимости от пола и возраста разноречивы. Некоторые авторы считают, что частота ИП сходна у мужчин и женщин, другие опубликовали данные о соотношении частоты заболевания у мужчин и женщин как 7:1 [1]. По данным N. T. Pedersen et al. (1982), ИП в 33% случаев развивается у мужчин [45], другие авторы считают, что этот показатель составляет 61% [23], 57% [48]. Относительно возраста возникновения ИП опубликованы четкие данные о раннем и позднем ИП, что нашло свое отражение в классификации TIGAR-O [18]. В категорию ИП, согласно этой классификации, отнесены также тропический хронический панкреатит и другие случаи ИП. Ранний хронический ИП развивается в

возрасте 15–25 лет, а поздний — в возрасте 55–65 лет. Такое разделение было предложено еще в начале 90-х годов XX столетия Р. Layer et al. (1994) [34] и проведено по результатам отбора больных, у которых диагноз ИП формулировали при исключении приема любых доз алкоголя и при наличии даже подозрения на другую причину заболевания. На основании полученных данных удалось получить однородные группы больных с ИП и разделить их на ранний и поздний ИП. В текущей литературе, как правило, предусматривают такое же разделение ИП [27]. При раннем хроническом ИП внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ, ее кальцификация развиваются медленнее, а болевой синдром интенсивнее, чем при позднем ИП. Напротив, в половине случаев позднего хронического ИП боль отсутствует. При обеих формах кальцификация ПЖ происходит медленнее, чем при алкогольном хроническом панкреатите.

Своевременная диагностика ИП важна, но из-за сложности определения этиологии период между развитием первых симптомов хронического ИП и установлением диагноза составляет в среднем 5 лет. Поздняя диагностика приводит к ухудшению течения панкреатита. Так, у более чем 50% больных с острым ИП развиваются повторные панкреатические атаки [3]. Опубликованы и совершенно противоположные данные, свидетельствующие о том, что только у одного из 31 пациента с первым эпизодом острого ИП возникает повторная панкреатическая атака в течение ближайших 36 месяцев. Такие противоположные данные могут быть связаны с тем, что обследование проведено в разных популяциях, а также с разными возможностями обследования больных. Чем чаще развиваются острые панкреатические атаки, тем вероятнее, что разовьется хронический панкреатит (ХП) с необратимыми морфологическими и функциональными изменениями ПЖ [18], наступят нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, в том числе витамина D с появлением предпосылок для развития остеопороза [25]. В связи с этим в некоторых клиниках стараются определить этиологию ИП «любой ценой», применяя небезопасные методы исследования у больных с рецидивирующими атаками острого ИП. Такой подход, например, предлагают М. Kaw et al. (2002) [26]. Авторы обследовали 126 больных с двумя и более эпизодами острого ИП. Они показали, что включение в обследование микроскопии желчи для выявления микролитиаза, секретинного теста, манометрии сфинктера Одди (СО) позволило выявить этиологию заболевания у 79% больных. Пациентам было проведено лечение, которое обеспечило отсутствие панкреатических атак в течение 30 месяцев у более чем 60% больных [26]. В то же время такое тщательное обследование не всегда безопасно для пациентов. Те же авторы отметили, что манометрия СО может вызвать развитие разнообразных осложнений [26]. Следует также учесть, что выполнение таких сложных методов, как манометрия СО, не всегда возможно, поэтому практическое применение результатов указанного выше исследования малореально.

Безусловно, врачу следует приложить максимум усилий для выяснения истинной причины

панкреатита, чтобы изменить формулировку диагноза ИП и назначить правильное лечение. Ниже приводятся основные этиологические факторы, скрывающиеся под «маской» ИП (табл. 1).

Таблица 1

Этиология острого рецидивирующего ИП (по М. F. Byrne et al., 2007 [9])

Группы причин	Причины
Сосудистые	<ul style="list-style-type: none"> • Атеротромбоз; • Интраоперационная гипотензия; • Геморрагический шок; • Васкулиты (системная красная волчанка, узелковый периартериит)
Инфекционные	<ul style="list-style-type: none"> • Вирусные (вирусный паротит, Коксаки В, гепатит В, цитомегаловирус, простой герпес, герпес зостер, ВИЧ, краснуха); • Бактериальные (легионелла, лептоспира, сальмонелла, микоплазма, бруцелла); • Грибки (аспергиллус); • Паразиты (токсоплазма, криптоспоридия, аскарида)
Травмы	<ul style="list-style-type: none"> • Тупая травма живота; • Пост-ЭРХПГ панкреатит; • Сфинктеротомия; • Манометрия СО
Метаболические	<ul style="list-style-type: none"> • Гипертриглицеридемия; • Гиперкальциемия; • Гиперпаратиреозидизм; • Почечная недостаточность
Токсические	<ul style="list-style-type: none"> • Алкоголь (этиловый или метиловый спирт); • Укусы скорпиона; • Фосфорорганические удобрения
Медикаментозные	<ul style="list-style-type: none"> • Антимикробные препараты (метронидазол, стибоглюконат, сульфонамиды, тетрациклин, нитрофурантоин, эритромицин, изониазид); • Антиретровирусные средства (диданозин, пентамидин); • Мочегонные средства (фуросемид, тиазиды); • Препараты, применяющиеся в гастроэнтерологической практике (5-аминосалицилаты, сульфасалазин, циметидин, ранитидин, меркаптопурин, ингибиторы протонной помпы); • Сердечно-сосудистые средства (прокаинамид); • Иммунодепрессанты (L-аспарагиназа, азатиоприн, цитозин-арабинозид, дексаметазон); • Неврологические и психиатрические средства (вальпроаты, α-метилдопа); • Другие широко используемые препараты (анальгетики, ацетаминофен, салицилаты, сулиндак, кальций, этинилэстрадиол, нортиндрон)

Группы причин	Причины
Механические	<ul style="list-style-type: none"> Желчнокаменная болезнь, холедохоцеле; Микролитиаз и билиарный сладж; Дисфункция СО; Pancreas divisum, pancreas annulare; Аутоиммунный панкреатит; Панкреатобилиарные опухоли; Стриктура или обструкция двенадцатиперстной кишки
Генетические	<ul style="list-style-type: none"> Мутации трансмембранного регулятора кистозного фиброза (<i>CFTR</i>), ингибитора Казаля, катионного трипсиногена
Аутоиммунные	<ul style="list-style-type: none"> Синдром Шегрена; Первичный билиарный цирроз печени; Почечный тубулярный ацидоз
Другие	<ul style="list-style-type: none"> Трансплантации органов

Учитывая тот факт, что у нашей больной в ходе проведенного обширного лабораторно-инструментального обследования были исключены различные возможные причины (сосудистые, инфекционные, метаболические, травматические, токсические, механические, медикаментозные, аутоиммунные) развития ИП, мы уделили более пристальное внимание иной патологии — генетической. Согласно алгоритму диагностического поиска при подозрении на ИП (рис. 5), предложенному G. Blanco et al. (2019) [7], а также учитывая сомнительные результаты потовой пробы, пациентке снова рекомендовали выполнить генетический анализ на наличие мутантного гена *CFTR*.

Исследование было проведено в немецком медицинском центре Святого Павла (г. Одесса). Обнаружены две мутации F508del и 2184insA гена *CFTR* в гетерозиготном состоянии (генотип F508del/2184insA).



Рис. 5. Диагностический алгоритм при подозрении на ИП (по G. Blanco et al., 2019 [7]).

Муковисцидоз

Историческая справка

Первые упоминания об этом заболевании появились в средние века. В преданиях европейских народов существовало поверье, согласно которому ребенок, при поцелуе которого ощущался соленый привкус, был обречен на скорую смерть. Причиной таких изменений считали смертельное проклятие, наложенное ведьмой. Понадобилось несколько столетий, чтобы сменить устоявшееся мнение: только в 1936 г. швейцарский педиатр Гвидо Фанкони описал ребенка, страдавшего кистозным фиброзом ПЖ и бронхоэктазами, причем заболевание носило семейный характер [10]. Немного позже — в 1938 г. — американский патологоанатом Дороти Андерсен опубликовала монографию «Кистозный фиброз ПЖ и его взаимоотношение с целиакией», в которой описала новую самостоятельную нозологическую единицу «кистозный фиброз ПЖ». Спустя 8 лет другой американский специалист Сидни Фарбер (известный как основоположник современной химиотерапии и описавший редкое генетическое заболевание, названное позднее в его честь) предложил другое название болезни — муковисцидоз (лат. mucus — слизь, viscidus — вязкий, липкий, клейкий), подчеркивая повышенную вязкость секретов экзокринных желез. Лабораторные методы диагностики заболевания, широко известные потовый тест и генетический анализ появились в 1953 и 1989 гг. соответственно.

В настоящее время активно функционирует профильная международная организация Cystic Fibrosis Foundation (CFF), имеющая представительства во многих странах мира. Только в 2018 г. CFF вложила более 180 млрд долларов в разработку новых методов лечения МВ и уход за пациентами, страдающими этой патологией [15]. В настоящее время благодаря

усилиям ученых и врачей всего мира, появлению специфической генной терапии продолжительность жизни больных МВ на протяжении последних десятилетий значительно возросла [36]. Согласно данным Регистра больных МВ (2017), ведение которого осуществляет CFF, средняя прогнозируемая выживаемость пациентов с МВ в 1993–1997 гг. составляла 31 год, тогда как средний возраст жизни детей, рожденных в 2013–2017 гг., по прогнозам экспертов, возрастет до 44 лет [15]. Помимо увеличения продолжительности жизни, представители CFF подчеркивают рост качества жизни больных МВ и их высокую социальную активность:

51% взрослых с этой патологией работают на протяжении всего дня или имеют частичную занятость, 43% пациентов женаты, а 31% больных МВ имеют ученую степень [1, 15].

Дефиниция

МВ — одно из самых распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, характеризующееся полиорганный патологией, вызываемое мутацией гена, кодирующего мембрано-ассоциированный белок, называемый муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, CFTR). CFTR является цАМФ-регулируемым каналом для ионов Cl^- , регулирующим транспорт Cl^- и Na^+ через мембраны эпителиальных клеток. Мутацию гена *CFTR* выявляют у 3% белого населения. По данным Регистра больных МВ, только в США в 2017 г. количество зарегистрированных больных МВ составляло 29 887 человек, т. е. каждый 35-й американец является носителем дефектного гена [15]. Согласно сведениям, каждый 20-й человек в мире является носителем гена МВ, и каждый день рождается 125 человек с таким заболеванием [15].

Биология CFTR и возникновение МВ

CFTR представляет собой трансмембранный хлоридно (Cl^-)-бикарбонатный (HCO_3^-) ионный канал, который экспрессируется на апикальной мембране эпителиальных клеток различных экзокринных органов, где он регулирует гомеостаз соли и жидкости [14, 35]. CFTR обнаружен в различных органах и тканях, включая бронхи, легкие, ПЖ, слюнные железы, пищевод, желудок, желчевыводящие пути, потовые железы, кишечник, почки, сердце, семявыносящие протоки. Уровень экспрессии CFTR в этих органах значительно варьирует: в слизистой оболочке желудка экспрессия CFTR наименьшая, тогда как на апикальной мембране холангиоцитов, проксимальных интралобулярных панкреатических протоках она наиболее высока [36]. Поэтому течение МВ часто осложняется развитием экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, подтверждающей важность функции CFTR в физиологии ПЖ [36].

С момента открытия в 1989 г. CFTR является одним из наиболее изученных белков. В настоящее время известно, что он состоит из пяти участков: двух трансмембранных доменов (TMD), двух цитоплазматических нуклеотид-связывающих доменов (NBD) и регуляторного домена (рис. 6).

В нестимулированных клетках нефосфорилированный регуляторный домен связывается с NBD1, предупреждая взаимодействие NBD1 с NBD2 и АТФ-гидролиз, что необходимо для открытия канала. Другие регионы CFTR опосредуют взаимодействие белок-белок и стабилизируют CFTR на апикальной мембране [36].

Открытие канала и транспорт ионов хлора в околоклеточное пространство контролируется двумя внутриклеточными доменами (NBD1 и NBD2), которые способны связывать и гидролизировать АТФ. Регуляторный домен содержит сайты фосфорилирования, для активации которых необходимо наличие остатка фосфорной кислоты. NBD1 и NBD2

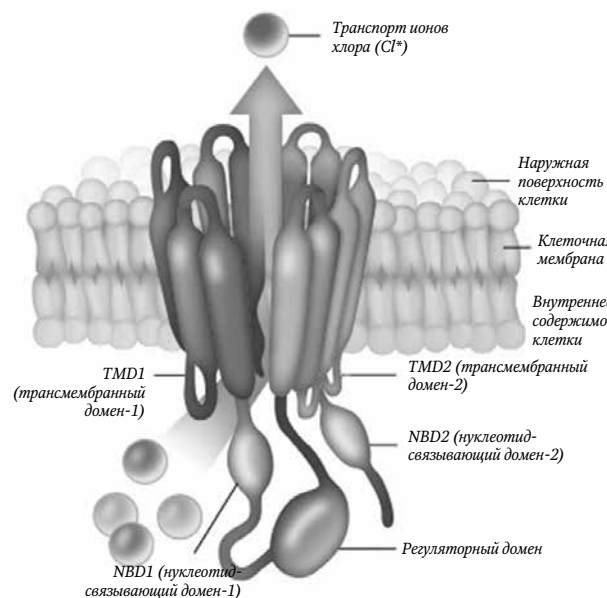


Рис. 6. Структура гена CFTR (по материалам сайта Cystic Fibrosis Foundation, 2019 [14])

связывают и гидролизуют АТФ, вызывая открытие канала путем взаимодействия с трансмембранными доменами. Одна из молекул АТФ остается связанной с NBD1 в течение нескольких минут. За это время происходит несколько циклов открывания — закрывания канала, обусловленных связыванием и гидролизом второй молекулы АТФ. Таким образом обеспечивается содержание достаточного количества ионов хлора в околоклеточном пространстве, необходимого для поддержания нормального осмотического давления и обеспечения циркуляции жидкости в околоклеточном пространстве. Такой постоянный контролируемый поток ионов хлора является обязательным условием нормального функционирования эпителия бронхов, легких, кишечника, протоков ПЖ, яичников, потовых желез. При уменьшении концентрации ионов хлора в околоклеточном пространстве происходит активация эпителиального натриевого канала, обеспечивающего приток натрия в клетку. В итоге на поверхности клетки падает содержание NaCl , что вызывает снижение осмотической силы и количества воды, поступающей к клетке. Следствием таких изменений является «осушение» околоклеточного пространства и накопление слизистого вязкого секрета [47].

Нарушение функционирования хлоридно-бикарбонатного трансмембранного канала связывают с мутацией гена *CFTR*. В настоящее время известно более 2000 мутаций в гене *CFTR*, но только 250–300 из них приводят к развитию заболевания, при этом наиболее распространенными являются только 20 мутаций. В зависимости от последствий, к которым приводят нарушения в структуре гена, все мутации подразделяют на шесть классов [56].

Мутации I класса приводят к серьезному нарушению синтеза белка. Как правило, это нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания (появление лишнего или потеря одного либо нескольких (в числе, не кратном 3) нуклеотидов, что приводит к нарушению триплетного

кода и неправильному считыванию мРНК, обуславливая преждевременное введение стоп-кодона завершения, вызывающее нестабильность мРНК и ее деградацию) (рис. 7) [46, 56].

Мутации II класса опосредуют неправильное сворачивание белка и изменение процессинга CFTR. Основным примером мутаций этого класса является делеция аминокислоты фенилаланина в положении 508 (F508del-CFTR), которую обнаруживают почти у 80% больных МВ [46, 56]. Процесс созревания CFTR, характеризующийся сложным фолдингом (спонтанным сворачиванием полипептидной цепи) и двойным N-гликозилированием MSD2, начинается в эндоплазматическом ретикулуме во время трансляции и продолжается в аппарате Гольджи. Этот сложный процесс может нарушаться на разных этапах, приводя к значимой (60–80%) деградации CFTR или даже к его аутофагии [46]. Дефектное сворачивание в эндоплазматическом ретикулуме вновь синтезированного F508del-CFTR приводит к нестабильности NBD1 и нарушению взаимодействия последнего с другими регионами CFTR. В результате дефектный белок не проходит «контроль качества» со стороны клеточных систем, получает убиквитиновую метку и транспортируется в протеасому, где разрезается на части протеазами [46, 56]. Поэтому вероятность эффективного транспорта нормального CFTR к апикальной поверхности плазматической мембраны из эндоплазматического ретикулума сравнительно

невелика. Эта мутация также ассоциирована с ухудшением открытия Cl^- канала и снижением стабильности CFTR в плазматической мембране.

Мутации III класса почти не затрагивают продукцию белка CFTR, локализованного в плазматической мембране, а изменяют процесс его активации, определяя продолжительное закрытие канала и тяжелое течение заболевания. Наиболее типичной мутацией в этом классе является замена глицина на аспарагиновую кислоту (1652G>A), которая происходит в критической точке на поверхности NBD1-NBD2, препятствуя АТФ-зависимому открытию канала [46, 56].

Мутации IV класса определяют дисфункцию каналов, приводя к недостаточно сильному току ионов хлора через открытый канал CFTR. При миссенс мутациях этого класса на апикальной поверхности мембраны располагается белок CFTR с неизменной способностью к открытию, но обладающий остаточной активностью в отношении цАМФ-зависимой секреции Cl^- . Как правило, такая мутация обусловлена заменой аргинина на гистидин в позиции 117, который локализуется в регионе TMD2, что уменьшает вероятность проводимости ионов Cl^- и HCO_3^- [46, 56].

Мутации V класса характеризуются синтезом небольшого количества нормально функционирующего CFTR. Большинство из этих мутаций являются интронными, индуцирующими инкорпорацию криптического экзона или опосредующими мутацию экзона, изменяющими участки сплайсинга [45].

Мутации VI типа приводят к снижению стабильности белка CFTR на апикальной мембране, опосредуя его быстрое удаление с мембраны, преимущественно за счет усиленного эндоцитоза.

Мутации I–III классов провоцируют тяжелое течение МВ с отсутствием нормально функционирующего белка или синтезом CFTR, обладающего остаточной функциональной активностью, мутации IV–VI классов сопряжены с сохранением достаточно высокой резидуальной активности и ассоциированы с более мягким течением заболевания.

Нарушение функции ПЖ при МВ

CFTR играет основополагающую роль в продукции щелочной изотонической жидкости, секретируемой панкреатическими протоковыми клетками в ответ на прием пищи. Физиологическая функция этого щелочного секрета заключается в «смыве» пищеварительных проферментов из панкреатической протоковой системы в двенадцатиперстную кишку, нейтрализации кислого химуса, поступающего в проксимальную часть тонкой кишки. При МВ изменяется качественный и количественный состав панкреатического секрета: снижается pH, уменьшается объем, увеличивается содержание белков, что способствует обструкции протоков ПЖ [20, 29, 30, 57]. При прогрессировании заболевания плотный секрет (аномально уплотненные гранулы зимогена в сочетании с накоплением густой слизи, секретируемой эпителием протоков) способствует обструкции с последующей дилатацией ацинусов бляшками мукопротеинов, кальцификации, деструкции ацинусов, образованию кист в ПЖ. Эти патологические изменения в свою очередь вызывают повреждение

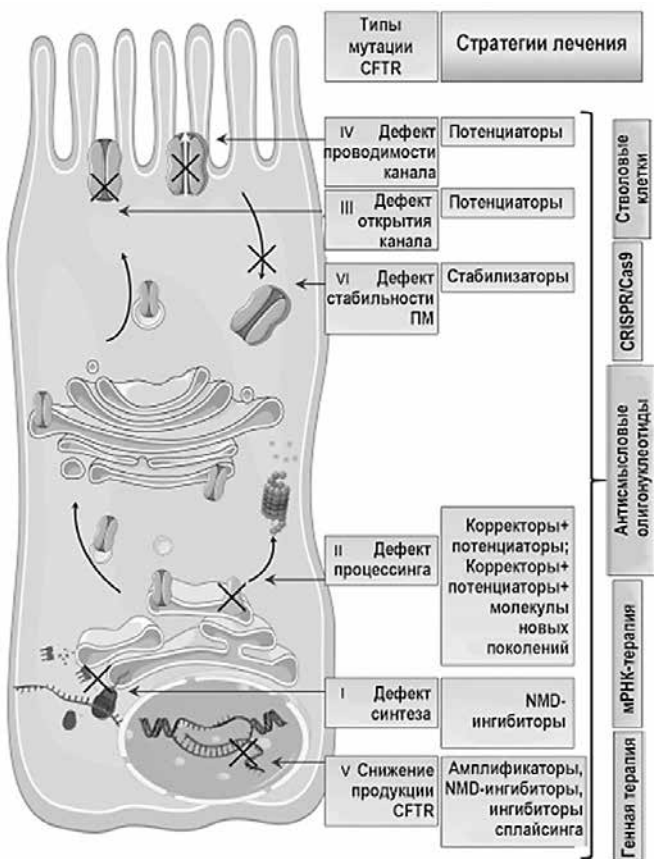


Рис. 7. Виды дефектов синтеза белка CFTR при МВ и соответствующие способы коррекции (по I. Pranke et al., 2019 [46]). ПМ — плазматическая мембрана; NMD — nonsense-mediated mRNA decay (нонсенс-опосредованный распад микроРНК)

и деструкцию эпителия в сочетании с воспалением и жировой инфильтрацией ПЖ, а впоследствии — генерализованный фиброз органа [38, 44]. При прогрессирующем течении МВ поражаются не только островки, но и протоки ПЖ: иногда на аутопсии «ткань ПЖ представляет собой редкие протоки в море жировой ткани, заменившей разрушенные протоковые клетки и островки» [55].

В зависимости от вида мутации *CFTR*, клинические признаки поражения ПЖ выражены более или менее ярко. Как правило, 85% больных МВ являются носителями мутации I, II, III, IV и VI типа (при которых *CFTR* или отсутствует, или не функционирует полноценно) и страдают выраженной ВНПЖ, требующей пожизненной ЗФТ. В то же время пациенты с иными, менее значимыми мутациями *CFTR* хотя и не имеют клинически выраженной ВНПЖ, не избегают поражения ПЖ. Деструкцию ПЖ можно обнаружить посредством определения концентрации сывороточного иммунореактивного трипсинагена, но у некоторых больных она может не достигать уровня, способного повлиять на протекание физиологических процессов пищеварения [5].

В ряде генетических исследований показано наличие значимой взаимосвязи между острым панкреатитом (ОП) и мутациями *CFTR*, что неудивительно, учитывая ключевую роль *CFTR* в регуляции протоковой секреции ПЖ [24]. В ряде работ, выполненных под руководством М. J. DiMagno, установлено, что изменение экспрессии *CFTR* у нокаутированных или F508del-дефицитных мышей ассоциируется с избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и утяжелением течения ОП [16, 17].

МВ часто осложняется ХП. При этом показано снижение концентрации HCO_3^- в панкреатическом секрете у больных ХП [36]. С другой стороны, доказано, что дефект секреции эпителиальной жидкости совместно с гиперсекрецией слизи приводит к накоплению муцина в малых протоках ПЖ, создавая условия для прогрессирования ХП [36]. Эти изменения ассоциируются с уменьшением интралюминального pH, ухудшением «смыва» панкреатических проферментов и формированием бляшек мукопротеинов на стенках панкреатических протоков [28]. Полученные данные подтверждают, что панкреатическая протоковая секреция HCO_3^- , образование жидкости и специфичность *CFTR* играют фундаментальную роль в патогенезе ХП, особенно у больных МВ [36].

При МВ патологические изменения происходят не только в протоковых клетках, но затрагивают и островки Лангерганса, провоцируя развитие МВ-ассоциированного сахарного диабета (МВАСД). МВАСД является одним из самых распространенных осложнений МВ, которое диагностируют практически у 50% больных МВ [6, 40], при этом у детей, страдающих МВ, часто отмечают нарушение толерантности к глюкозе до развития клинически явного сахарного диабета (СД) [43]. ВНПЖ признана основным фактором риска развития МВАСД [31]. Почти у всех пациентов — носителей генотипов, определяющих тяжелое течение МВ, МВАСД развивается в конце первого года жизни, тогда как при наличии

более легких мутаций сопутствующий СД возникает у 80% больных при достижении среднего возраста [32, 42]. Другими факторами риска являются пожилой возраст, женский пол, сопутствующая гепатобилиарная патология, прием кортикостероидов. Возникновение МВАСД сопряжено с ухудшением клинического прогноза для больных МВ, более частыми пульмонологическими обострениями, прогрессирующим снижением функции легких, ухудшением нутритивного статуса, снижением выживаемости, особенно среди пациентов женского пола. По данным некоторых авторов, даже нарушение толерантности к глюкозе, развивающееся задолго до возникновения МВАСД, ассоциировано с ухудшением течения МВ. Доказано, что МВАСД неблагоприятно сказывается на функции легких и уровне смертности, усиливая легочную недостаточность и увеличивая риск летального исхода по сравнению с больными МВ, не имеющими нарушения углеводного обмена [12, 39]. Интересно, что МВАСД нельзя отнести ни к СД 1-го типа, ни к СД 2-го типа, так как он имеет признаки обоих: для него характерны и потеря функциональной массы β -клеток, и развитие инсулинорезистентности различной степени выраженности [41, 42].

Два основных механизма, которые, по мнению ученых, играют ведущую роль в развитии МВАСД, — это уменьшение количества островковых клеток и дисфункция β -клеток [6]. Снижение массы островковых клеток ассоциировано с прогрессирующей деструкцией эндокринной части ПЖ, жировой инфильтрацией и фиброзом органа, в ряде случаев — отложением амилоида в островках [6]. Безусловно, в развитии МВАСД большое значение отводят окислительному стрессу и воспалительным изменениям, происходящим в эндоплазматическом ретикулуле β -клеток [19, 50]. Хроническое воспаление — типичное патологическое изменение, характерное как для МВ ПЖ, легких, так и МВАСД [4, 58]. Высказывается мнение, что *CFTR* может оказывать непосредственное влияние на секрецию инсулина в β -клетках [22], предрасполагая к развитию амилоидоза вследствие изменений pH внутри островков ПЖ.

Клинические «маски» МВ

Клинические симптомы МВ чрезвычайно многообразны. Наиболее типичным является развитие легочных проявлений заболевания у детей первого года жизни. Однако МВ может протекать под множеством других «масок», в том числе рецидивирующего бронхита, панкреатопатии, дискинезии желчевыводящих путей, бесплодия у мужчин и снижения фертильности у женщин (рис. 8).

Как правило, МВ диагностируется в раннем детском возрасте, реже — у детей школьного возраста и подростков. Подавляющее большинство больных МВ к моменту достижения совершеннолетия уже имеют выраженные признаки легочной недостаточности, легочного сердца, у них деформируется грудная клетка, изменяются фаланги пальцев по типу «барабанных палочек». При длительном течении заболевания практически у всех пациентов отмечают небольшой рост, малую массу тела,

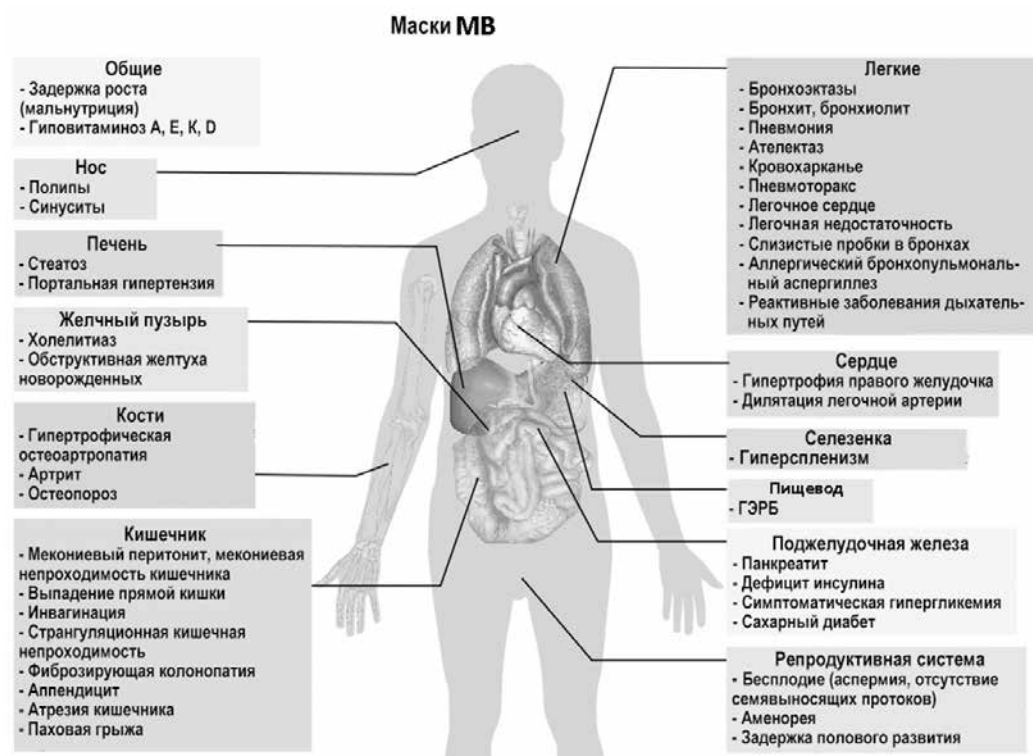


Рис. 8. Возможные клинические манифестации МВ (по G. Mansour, 2019 [37])

обнаруживают поражение носоглотки, выявляют полипы носовой полости, синуситы.

Наша пациентка является полной противоположностью в отношении вышеописанной типичной картины МВ: первые предположения о возможном наличии МВ высказаны при достижении больной взрослого возраста. Кроме того, она имеет средний рост, достаточную массу тела, ее индекс массы тела находится в пределах нормативных значений. Полное отсутствие жалоб и клинических признаков легочной недостаточности, профессия пациентки (вокалистка), казалось бы, категорически исключали версию об изменениях, вызванных МВ. Выявление рентгенологических признаков вовлечения в патологический процесс легких в виде усиления легочного рисунка и эмфиземы лишь частично соответствовало типичному описанию заболевания. Исклчительно панкреатические проявления, рецидивирующая абдоминальная боль без характерных поражений кишечника также не совпадали с классической клиникой МВ. Специалисты из ГУ «Национальный институт хирургии и трансплантологии им. А. А. Шалимова», основываясь на всестороннем анализе клинко-лабораторно-инструментальных данных, впервые высказали предположение о генетической этиологии заболевания. Однако отказ от определения мутации гена *CFTR*, сомнительные результаты потовой пробы не позволяли ни подтвердить, ни опровергнуть заподозренную патологию. И только генетический анализ, выполненный почти два года спустя от его первоначального назначения и выявивший две мутации в искомом гене *CFTR*, сделал возможным окончательную констатацию диагноза МВ.

Немаловажным компонентом, на первый взгляд, также выступавшим против диагноза МВ, является неотягощенный наследственный анамнез по этому

генетическому заболеванию и отсутствие признаков патологии у брата и сестры нашей больной. Однако особенности наследования МВ — ауто-сомно-рецессивный тип — делают возможным такое избирательное поражение пациентки (рис. 9).

Как утверждают эксперты CFF [10], если два родителя являются носителями мутации гена МВ, то вероятность рождения ребенка, больного МВ, составляет 25% (1:4), возможность появления малыша — носителя мутации, который не будет страдать МВ, составляет 50% (1:2). В то же время с вероятностью 25% можно ожидать, что рожденный ребенок будет полностью здоров, не являясь при этом носи-

телем мутантного гена МВ. Совершенно по-другому будет складываться ситуация, если один из родителей болен МВ, а другой — носитель мутации. В таком случае риск рождения ребенка, больного МВ, составляет 50% (1:2), при этом вероятность появления детей — носителей мутантного гена, которые не будут иметь яркой клинической симптоматики заболевания, также равна 50% (1:2). Подчеркивая,

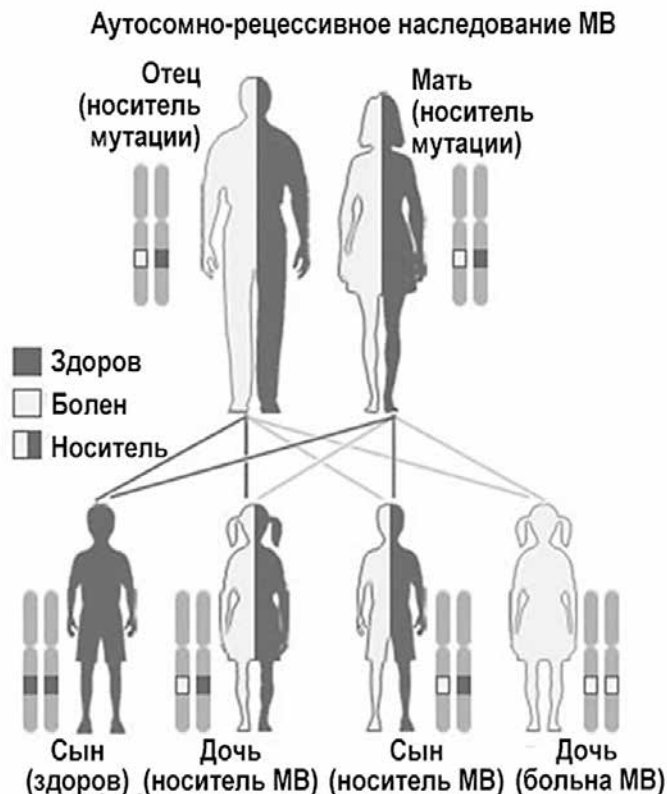


Рис. 9. Особенности наследования МВ (по данным Cystic Fibrosis Foundation, 2019 [10])

что каждый 35-й американец является носителем мутантного гена *CFTR*, представители CFF отмечают высокую вероятность появления ребенка, больного МВ, в семье, члены которой ранее не имели подобного генетического заболевания [10].

Лечение МВ — роль ЗФТ

Современное лечение МВ предполагает проведение генной терапии в зависимости от выявленной мутации и основывается на назначении специфических препаратов (потенциаторов, стабилизаторов, корректоров, амплификаторов и т. д.), способных уменьшить последствия дефектного синтеза белка *CFTR* (рис. 7). Несмотря на появление таких медикаментов, основополагающий постулат лечения МВ, предполагающий назначение ЗФТ, остался неизменным. В 2018 г. Европейское общество МВ (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) опубликовало обновленную версию практического руководства, посвященного лечению МВ [11]. Европейские эксперты подчеркивают, что течение МВ может осложниться развитием панкреатита с ВНПЖ. В таком случае на первое место в клинической картине заболевания выходит абдоминальная боль, поэтому специалисты подчеркивают необходимость тщательного обследования больных с рецидивирующей необъяснимой абдоминальной болью, ассоциированной с тошнотой и рвотой. Согласно положениям руководства ECFS, основные принципы лечения больных панкреатической формой МВ не отличаются от такого при панкреатитах другой этиологии: обязательным является проведение ЗФТ в соответствии с современными нормами терапии ХП [11]. Дополнительным условием коррекции явлений панкреатита у больных МВ является тщательный контроль уровня электролитов и степени дегидратации с проведением регидратационной терапии [11].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований убедительно показано, что ЗФТ оказывает благоприятное влияние на нутритивный статус, антропометрические показатели (рост) больных МВ, а также нивелирует гастроинтестинальные симптомы заболевания (табл. 2). Доказано, что ЗФТ позволяет достоверно увеличить абсорбцию жиров и белков у лиц, страдающих МВ, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Без проведения ЗФТ типичное значение коэффициента абсорбции жира (КАЖ) у больных МВ-ассоциированной ВНПЖ составляет 40–50%, тогда как назначение ЗФТ позволяет в ряде случаев добиться нормативных значений этого показателя или значительно его улучшить [8]. Результаты кратковременных исследований (табл. 2) свидетельствуют, что при назначении ЗФТ больным МВ КАЖ варьирует в пределах 72,7–86,8%, а у пациентов, получающих плацебо, значения этого показателя составляют 47,4–62,8%. Подобные данные зарегистрированы в отношении коэффициента абсорбции азота (КАА): прием ферментных препаратов позволяет поддерживать этот показатель в пределах 80,3–87,2%, тогда как в условиях отсутствия ЗФТ его значения составляют всего 45,0–65,7% [8]. Более значимая положительная динамика КАЖ и КАА отмечена при тяжелом течении заболевания,

которое диагностировали при значениях КАЖ $< 40\%$ или $\leq 50\%$ на фоне приема плацебо. Консистенция каловых масс, частота опорожнения кишечника, содержание жира в каловых массах — все перечисленные параметры улучшаются при проведении ЗФТ, также как и другие симптомы: абдоминальная боль, метеоризм [8].

Помимо увеличения КАЖ, ЗФТ позволяет улучшить антропометрические показатели — рост и массу тела пациентов (табл. 2). К сожалению, непосредственные доказательства наличия прямой связи между назначением ЗФТ и увеличением выживаемости больных МВ с ВНПЖ отсутствуют, однако существуют убедительные данные, подчеркивающие способность ЗФТ повышать качество жизни пациентов с МВ [33].

Эффективность и безопасность ЗФТ при МВ доказана экспертами Кокрановского сообщества. U. R. Somaraju et al. (2016) представили результаты систематического обзора и метаанализа, основанного на результатах 1 параллельного и 12 перекрестных исследований, проведенных с участием взрослых и детей, больных МВ ($n=512$), длительностью не более 4 недель [56]. В 10 исследованиях анализировалось достижение такой первичной точки, как пищевой статус. Эксперты Кокрановского сообщества доказали, что проведение ЗФТ у больных МВ позволяет увеличить массу тела на 0,32 кг (95% доверительный интервал (ДИ) от $-0,03$ до $0,67$; $p=0,07$). Комбинированный анализ результатов нескольких исследований позволил установить, что статистически значимые результаты достигаются при применении микросфер с энтеросолюбильной оболочкой по сравнению с ферментными препаратами в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой в отношении таких вторичных конечных точек, как частота опорожнения кишечника (средние различия (СР) $-0,58$; 95% ДИ от $-0,85$ до $-0,30$; $p < 0,0001$), количество дней, прошедших с абдоминальной болью (СР $-7,96$; 95% ДИ от $-12,97$ до $-2,94$; $p=0,002$), экскреция жира с калом (СР $-11,79$ г; 95% ДИ от $-17,42$ до $-6,15$; $p < 0,0001$) [49]. Анализ данных других небольших перекрестных исследований также подтвердил превосходство энтеросолюбильных микросфер над кишечнорастворимыми таблетками с адьювантным приемом циметидина в отношении частоты дефекации (СР $-0,70$; 95% ДИ от $-0,90$ до $-0,50$; $p < 0,00001$). Несмотря на эти данные, есть еще множество вопросов, на которые эксперты Кокрановского сообщества не смогли дать точный ответ: эффективность длительной ЗФТ при МВ, оптимальные дозы ферментных препаратов в зависимости от степени тяжести МВ и ВНПЖ, вида мутации, оптимальное время для инициации ЗФТ и приема ферментов на протяжении суток [49].

Окончательный диагноз и тактика ведения пациентки

Проведенный дифференциальный поиск позволил предположить и подтвердить диагноз МВ, а также следующим образом сформулировать окончательный диагноз.

Таблиця 2

Результаты рандомизированных контролируемых исследований, анализировавших эффективность ЗФТ у больных МВ с сопутствующей ВНПЖ

Исследование, его длительность	Возраст пациентов, годы	Количество пациентов, n	Терапия	Результаты исследования	Безопасность/переносимость
Graff G. R. et al., 2010 [21] Два 5-дневных перекрестных периода	7–11	8	1. Панкрелипаза с отсроченным высвобождением (12 000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира) 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков достоверно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с плацебо (КАЖ — 82,8% vs 47,4%; КАА — 80,3% vs 45,0%; $p < 0,001$).	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений
		8	1. Плацебо 2. Панкрелипаза с отсроченным высвобождением (12 000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира)	Достигнуто статистически значимое уменьшение содержания жира в кале, сократилась частота дефекаций, увеличился рост и значения КАЖ	
Trapnell B. C. et al., 2009 [53] Два 5-дневных перекрестных периода	≥12	15	1. Панкрелипаза (24 000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира) 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков достоверно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с плацебо (КАЖ — 86,6% vs 49,6%; КАА — 85,1% vs 49,9%; $p < 0,001$).	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений
		16	1. Плацебо 2. Панкрелипаза (24 000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира)	Содержание жиров и азота в каловых массах, масса кала достоверно уменьшились в группе ЗФТ по сравнению с плацебо ($p < 0,001$)	
Stern R. C. et al., 2000 [51] Два 5–7-дневных перекрестных периода	Дети/подростки 7–18 Взрослые ≥18	18 (в обоих периодах) 18/20	1. Панкрелипаза (минимикросферы) 2. Плацебо	На протяжении открытой фазы исследования у пациентов из группы плацебо отмечено достоверное снижение абсорбции жиров и белков (КАЖ –36,9% (взрослые); –34,9% (дети/подростки); $p < 0,001$) по сравнению с группой ЗФТ (КАЖ –2,0% (взрослые); –3,3% (дети/подростки)). После завершения открытой фазы в группе плацебо отмечено достоверное увеличение экскреции жиров с калом ($p < 0,001$), частоты дефекации ($p \leq 0,001$ у взрослых; $p = 0,002$ у детей/подростков)	ЗФТ хорошо переносилась, нежелательные явления носили легкий/средне-тяжелый характер
Trapnell B. C. et al., 2011 [54] ≤7 дней	7–60	20	1. Панкрелипаза (10 500 или 21 000 ЕД липазы/капсула; максимальная доза — 10 000 ЕД липазы/кг/сут) 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков достоверно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с плацебо (КАЖ — 86,8% vs 56,4%; КАА — 82,4% vs 57,9%; $p < 0,001$). Консистенция каловых масс улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с плацебо	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений

Основной диагноз. Муковисцидоз (генотип F508del/2184insA), смешанная форма, с преимущественным поражением поджелудочной железы: хронический панкреатит; органов дыхания: хронический бронхит; умеренная активность, средне-тяжелое течение.

Осложнения. Легкая внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы. Эмфизема легких. Легочная недостаточность 1-й степени.

Получив консультативное заключение, пациентка поехала в Германию (г. Мюнхен) для дообследования и лечения, где диагноз МВ был подтвержден. Пациентке рекомендовано проведение длительной ЗФТ, решение об инициации генной терапии еще не принято. В настоящее время обсуждается вопрос о целесообразности стентирования панкреатического протока во избежание повторных панкреатических атак. Наблюдение за пациенткой продолжается. В динамике будут контролироваться показатели амилазы и липазы крови, гликемии и гликозилированного гемоглобина, проводится эндосонография ПЖ, КТ органов грудной клетки. Пациентка предупреждена о возможном снижении фертильности, целесообразности проведения генетического скрининга отца будущего ребенка.

Анализ генетического материала родного брата и сестры пациентки не выявил у них мутаций гена *CFTR*, поэтому диагноз МВ им не устанавливался. Родители пациентки в настоящее время воздержались от проведения генетического исследования на МВ.

Бурный рост медицинской науки открывает новые данные о причинах и механизмах возникновения наследственных заболеваний, а также дает новые знания о возможностях их терапевтической и генной коррекции, улучшая качество жизни и ее продолжительность у пациентов, в т.ч. у больных МВ. Для облегчения запоминания приводим основополагающие данные в отношении МВ в таблице 3.

Таблица 3

Ключевые положения

МВ — это самое распространенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное мутацией гена <i>CFTR</i> , имеющее множество различных клинических проявлений.
Несмотря на то, что типичные проявления МВ предполагают поражение органов дыхания, ПЖ и кишечника, заболевание может протекать под различными «масками», в т.ч. — под «маской» ИП.
Простым диагностическим тестом, способным подтвердить диагноз МВ, является потовая проба. При получении сомнительных результатов потовой пробы необходимо проведение генетического анализа для выявления распространенных мутаций <i>CFTR</i> .
В зависимости от выявленной мутации <i>CFTR</i> могут назначаться разнообразные виды генной терапии.
Назначение ЗФТ показано всем больным МВ, как взрослым, так и детям. Целесообразно в лечении таких больных использовать минимикросферические препараты панкреатина с энтеросолюбильной оболочкой как лекарственные средства, имеющие наивысший уровень доказательности.
Высокая вероятность нарушения эндокринной функции ПЖ и развития МВАСД определяет необходимость проведения скрининга уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина.

Завершить свое повествование мы хотели бы высказыванием известного английского писателя Чарльза Диккенса: «Вся наша жизнь есть сплошная загадка, она состоит из лиц, мест, фрагментов правды. Наша жизнь зависит от того, как мы все это собираем вместе». Именно от врача зависит, сложит ли он вместе все кусочки головоломки, разрешит ли загадку заболевания и сможет ли назначить максимально эффективное и безопасное лечение, сохранив тем самым самое дорогое для каждого человека — жизнь.

Литература:

1. РОО МО «Помощь больным муковисцидозом». Электронный ресурс. Режим доступа: <https://cfmo.ru/>
2. Ammann R. W. Alcohol- and non-alcohol induced pancreatitis: clinical aspects. NY: McGraw-Hill, 1992. P. 253–272.
3. Ardengh J. C., Malheiros C. A., Rahal F., Pereira V., Ganc A. J. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010. Vol. 56, No 1. P. 27–31.
4. Arif S., Moore F., Marks K., Bouckennooghe T., Dayan C. M., et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated beta-cell death. *Diabetes.* 2011. Vol. 60. P. 2112–2119.
5. Augarten A., Ben Tov A., Madgar I., Barak A., Akons H., et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. Vol. 20. P. 164–168.
6. Barrio R. Management of endocrine disease: Cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur. J. Endocrinol.* 2015. Vol. 172. P. R131–R141.
7. Blanco G., Gesuale C., Varanese M., Monteleone G., Paoluzi O. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin. J. Gastroenterol.* 2019. Электронный документ. Режим доступа: <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00987-7>
8. Borowitz D., Stevens C., Brettman L. R., Campion M., Wilschanski M., Thompson H.; Liprotamase 767 Study Group. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 54. P. 248–257.
9. Byrne M. F., Lee J. K., Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 13, No 47. P. 6296–6313.
10. Carrier Testing for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. 2019. Электронный документ. Режим доступа: <https://www.cff.org/What-is-CF/Testing/Carrier-Testing-for-Cystic-Fibrosis>

11. Castellani C., Duff A., Bell S., Heijerman H., Munck A., et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018. Vol. 17, No 2. P. 153–178.
12. Chamnan P., Shine B. S., Haworth C. S., Bilton D., Adler A. I. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33, No 2. P. 311–316.
13. Coyle W. J., Pineau B. C., Tarnasky P., Knapple W. L., Aabakken L., Hoffman B. J., Cunningham J. T., Hawes R. H., Cotton P. B. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy.* 2002. Vol. 34, No 8. P. 617–623.
14. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR structure and regulation. 2019. Електронний документ. Режим доступа: <http://www.cftr.info/about-cf/genetics-and-cell-biology-of-cftr/cftr-structure-and-regulation/>
15. Cystic Fibrosis Foundation. PATIENT REGISTRY HIGHLIGHTS. 2019. Електронний документ. Режим доступа: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights.pdf>
16. DiMagno M. J., Lee S. H., Hao Y., Zhou S. Y., McKenna B. J., Owyang C. A proinflammatory, antiapoptotic phenotype underlies the susceptibility to acute pancreatitis in cystic fibrosis transmembrane regulator (-/-) mice. *Gastroenterology.* 2005. Vol. 129. P. 665–681.
17. DiMagno M. J., Lee S. H., Owyang C., Zhou S. Y. Inhibition of acinar apoptosis occurs during acute pancreatitis in the human homologue DeltaF508 cystic fibrosis mouse. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010. Vol. 299. P. G400–G412.
18. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2011. Vol. 120. P. 682–707.
19. Galli F., Battistoni A., Gambari R., Pompella A., Bragonzi A., Pilolli F., Iuliano L., Piroddi M., Dechecchi M. C., Cabrini G. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta.* 2012. Vol. 1822, No 5. P. 690–713.
20. Gibson-Corley K., Meyerholz D., Engelhardt J. Pancreatic Pathophysiology in Cystic Fibrosis. *J. Pathol.* 2016. Vol. 238, No 2. P. 311–320.
21. Graff G.R., Maguiness K., McNamara J., Morton R., Boyd D., Beckmann K., Bennett D. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin. Ther.* 2010. Vol. 32, No 1. P. 89–103.
22. Guo J. H., Chen H., Ruan Y. C., Zhang X. L., Zhang X. H., Fok K. L., Tsang L. L., Yu M. K., Huang W. Q., Sun X., Chung Y. W., Jiang X., Sohma Y., Chan H. C. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet beta-cells are modulated by CFTR. *Nat. Commun.* 2014. Vol. 15, No 5. P. 4420.
23. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1989. Vol. 34, No 1. P. 33–38.
24. Hegyi P., Rakonczay Z. Jr. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatology.* 2015. Vol. 15. P. S13–S17.
25. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc. Nutr. Soc.* 2012. Vol. 71. P. 50–61.
26. Kaw M., Brodmerkel G. ERCP, biliary crystal analysis and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 27. P. 157–162.
27. Keller J., Layer P. Idiopathic chronic pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008. Vol. 22, No 1. P. 105–113.
28. Ko S. B., Azuma S., Yoshikawa T., Yamamoto A., Kyokane K., Ko M. S., Ishiguro H. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis. *Front. Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 415.
29. Kopelman H., Corey M., Gaskin K., Durie P., Weizman Z., Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology.* 1988. Vol. 95, No 2. P. 349–355.
30. Kopelman H., Durie P., Gaskin K., Weizman Z., Forstner G. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *New Engl. J. Med.* 1985. Vol. 312, No 6. P. 329–334.
31. Lanng S., Thorsteinsson B., Erichsen G., Nerup J., Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1991. Vol. 66, No 5. P. 612–616.
32. Lavie M., Fisher D., Vilozni D., Forschmidt R., Sarouk I., Kanety H., Hemi R., Efrati O., Modan-Moses D. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 110, No 3. P. 276–284.
33. Layer P., Kashirskaya N., Gubergits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019. Vol. 25, No 20. P. 2430–2441.
34. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J. E., Bakken L. J., DiMagno E. P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994. Vol. 107, No 5. P. 1481–1487.
35. Linsdell P. Functional architecture of the CFTR chloride channel. *Mol. Membr. Biol.* 2014. Vol. 31. P. 1–16.
36. Madacsy T., Pallagi P., Maleth J. Cystic fibrosis of the pancreas: the role of CFTR channel in the regulation of intracellular Ca^{2+} signaling and mitochondrial function in the exocrine pancreas. *Front. Physiol.* 2018. Vol. 9. P. 1585.
37. Mansour G. Cystic fibrosis. Hospital Medicine. 2019. Електронний документ. Режим доступа: <https://www.cancertherapyadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hospital-medicine/cystic-fibrosis-3/>
38. Meyerholz D. K., Stoltz D. A., Pezzulo A. A., Welsh M. J. Pathology of gastrointestinal organs in a porcine model of cystic fibrosis. *Amer. J. Pathol.* 2010. Vol. 176, No 3. P. 1377–1389.
39. Milla C. E., Warwick W. J., Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline.

- Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000. Vol. 162, No 3, Pt. 1. P. 891–895.
40. Moran A., Dunitz J., Nathan B., Saeed A., Holme B., Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care.* 2009. Vol. 32, No 9. P. 1626–1631.
 41. Moran A., Hardin D., Rodman D., Allen H. F., Beall R. J., et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999. Vol. 45, No 1. P. 61–73.
 42. Nathan B. M., Laguna T., Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010. Vol. 17, No 4. P. 335–341.
 43. Ode K. L., Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013. Vol. 1, No 1. P. 52–58.
 44. Olivier A. K., Gibson-Corley K. N., Meyerholz D. K. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liv. Physiol.* 2015. Vol. 308. P. G459–G471.
 45. Pedersen N.T., Andersen B.N., Pedersen G., Worning H. Chronic pancreatitis in Copenhagen: a retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982. Vol. 17. P. 925–931.
 46. Pranke I., Golec A., Hinzpeter A., Edelman A., Sermet-Gaudelus I. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. *Front. Pharmacol.* 2019. Vol. 10. P. 121.
 47. Quon B. S., Rowe S. M. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ.* 2016. Vol. 352. P. i859.
 48. Robles-Diaz G., Vargas F., Uscanga L., Castilo C. F. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas.* 1989. Vol. 5. P. 479–483.
 49. Somaraju U.R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016. Vol. 11. CD008227.
 50. Stecenko A. A., Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. Vol. 16. P. 611–615.
 51. Stern R. C., Eisenberg J. D., Wagener J. S., Ahrens R., Rock M., doPico G., Orenstein D. M. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am. J. Gastroenterol.* 2000. Vol. 95. P. 1932–1938.
 52. Thomson H. J. Acute pancreatitis in north and north-east Scotland. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 1985. Vol. 30. P. 104–111.
 53. Trapnell B. C., Maguiness K., Graff G. R., Boyd D., Beckmann K., Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2009. Vol. 8. P. 370–377.
 54. Trapnell B. C., Strausbaugh S. D., Woo M. S., Tong S. Y., Silber S. A., Mulberg A. E., Leitz G. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011. Vol. 10. P. 350–356.
 55. Tucker J. A., Spock A., Spicer S. S., Shelburne J. D., Bradford W. Inspissation of pancreatic zymogen material in cystic fibrosis. *Ultrastruct. Pathol.* 2003. Vol. 27, No 5. P. 323–335.
 56. Veit G., Avramescu R. G., Chiang A. N., Houck S. A., Cai Z., et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell.* 2016. Vol. 27, No 3. P. 424–433.
 57. Wilschanski M., Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013. Vol. 3, No 5. P. a009746.
 58. Yaochite J.N., Caliar-Oliveira C., Davanzo M. R., Carlos D., Malmegrim K. C., Cardoso C. R., Ramalho L. N., Palma P. V., da Silva J. S., Cunha F. Q., Covas D. T., Voltarelli J. C. Dynamic changes of the Th17/Tc17 and regulatory T cell populations interfere in the experimental autoimmune diabetes pathogenesis. *Immunobiology.* 2013. Vol. 218, No 3. P. 338–352.

УДК 616.37-002-021.3-036.65]-055.2-053.82.001.15

doi: 10.33149/vkp.2020.03.08

RU Идиопатический рецидивирующий панкреатит у молодой женщины: неожиданная разгадка

**Н. Б. Губергриц¹, Н. Е. Моногарова², Н. В. Беляева¹,
А. А. Зейналова², П. Г. Фоменко², С. А. Шпак³,
Е. Л. Бахчеван⁴, А. А. Бурка⁵**

¹Медицинский центр «Медикап», Одесса, Украина

²Донецкий национальный медицинский университет, Украина

³Киевская городская клиническая больница № 7, Украина

⁴Немецкий диагностический центр Святого Павла, Одесса, Украина

⁵Детская городская поликлиника № 38, Москва, Россия

Ключевые слова: идиопатический рецидивирующий панкреатит, абдоминальная боль, муковисцидоз, диагностика, заместительная ферментная терапия

Статья представляет сложный клинический случай идиопатического рецидивирующего панкреатита у молодой женщины 23 лет. Основным клиническим проявлением заболевания являлась острая интенсивная рецидивирующая абдоминальная боль. Несмотря на проводимую симптоматическую терапию, состояние пациентки продолжало ухудшаться, и интенсивность абдоминальной боли нарастала. Назначение заместительной ферментной терапии в адекватной дозировке позволило увеличить длительность периодов ремиссии. Дифференциальный диагноз и проведение дополнительных лабораторно-инструментальных исследований позволили определить причину рецидивирующего панкреатита и подтвердить диагноз муковисцидоза с преимущественным

поражением поджелудочной железы. Отличительной особенностью данного клинического случая является диагностика наследственного заболевания — муковисцидоза — во взрослом возрасте, отсутствие яркой клинической симптоматики вовлечения в патологический процесс легких, а также отставания в физическом и половом развитии, признаков мальнутриции. Диагноз муковисцидоза подтвержден немецкими специалистами. В настоящее время пациента продолжает лечение в немецкой клинике.

В статье также приведены современные данные об идиопатическом панкреатите, рассмотрен диагностический алгоритм, предназначенный для выявления причины заболевания. Представлены этиология, патогенетические механизмы возникновения муковисцидоза, изложены известные типы мутаций гена *CFTR*, обуславливающие развитие заболевания, а также принципы проведения заместительной ферментной терапии у больных муковисцидозом. Представлены данные доказательной медицины, раскрывающие эффективность и безопасность приема панкреатин-содержащих ферментных препаратов в коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

УДК 616.37-002-021.3-036.65]-055.2-053.82.001.15

doi: 10.33149/vkr.2020.03.08

UA Ідіопатичний рецидивуючий панкреатит у молодій жінки: несподівана розгадка

Н. Б. Губергріц¹, Н. Є. Моногарова², Н. В. Беляєва¹, А. А. Зейналова², П. Г. Фоменко², С. О. Шпак³, О. Л. Бахчеван⁴, О. О. Бурка⁵

¹Медичний центр «Медікап», Одеса, Україна

²Донецький національний медичний університет, Україна

³Київська міська клінічна лікарня № 7, Україна

⁴Німецький діагностичний центр Святого Павла, Одеса, Україна

⁵Дитяча міська поліклініка № 38, Москва, Росія

Ключові слова: ідіопатичний рецидивуючий панкреатит, абдомінальний біль, муковисцидоз, діагностика, замісна ферментна терапія

Стаття представляє складний клінічний випадок ідіопатичного рецидивуючого панкреатиту у молодій жінки 23 років. Основним клінічним проявом захворювання був гострий інтенсивний рецидивуючий абдомінальний біль. Незважаючи на проведену симптоматичну терапію, стан пацієнтки продовжував погіршуватися, та інтенсивність абдомінального болю зростала. Призначення замісної ферментної терапії в адекватному дозуванні дозволило збільшити тривалість періодів ремісії. Диференціальний діагноз і проведення додаткових лабораторно-інструментальних досліджень дозволили визначити причину рецидивуючого панкреатиту і підтвердити діагноз муковисцидозу з переважним ураженням підшлункової залози. Відмінною особливістю даного клінічного випадку є діагностика спадкового захворювання — муковисцидозу — в дорослому віці, відсутність яскравої клінічної симптоматики залучення в патологічний процес легень, а також відставання у фізичному і

статевому розвитку, ознак мальнутриції. Діагноз муковисцидозу підтверджений німецькими фахівцями. Наразі пацієнтка продовжує лікування у німецькій клініці.

У статті також наведено сучасні дані про ідіопатичний панкреатит, розглянуто діагностичний алгоритм, призначений для виявлення причини захворювання. Представлені етіологія, патогенетичні механізми виникнення муковисцидозу, викладені відомі типи мутацій гена *CFTR*, що обумовлюють розвиток захворювання, а також принципи проведення замісної ферментної терапії у хворих на муковисцидоз. Наведені дані доказової медицини, які розкривають ефективність і безпеку прийому ферментних препаратів, що містять панкреатин, у корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози.

EN Idiopathic recurrent pancreatitis in a young woman: unexpected clue

N. B. Gubergrits¹, N. Ye. Monogarova², N. V. Byelyayeva¹, A. A. Zeynalova², P. G. Fomenko², S. A. Shpak³, E. L. Bakhchevan⁴, A. A. Burka⁵

¹Medical Center "Medikap", Odessa, Ukraine

²Donetsk National Medical University, Ukraine

³Kyiv City Clinical Hospital No 7, Ukraine

⁴German St. Paul Diagnostic Center, Odessa, Ukraine

⁵Children's City Polyclinic No 38, Moscow, Russia

Key words: idiopathic recurrent pancreatitis, abdominal pain, cystic fibrosis, diagnosis, enzyme replacement therapy

The article presents a complex clinical case of idiopathic recurrent pancreatitis in a young woman, 23 years old. The main clinical manifestation of the disease was acute, intense, recurrent abdominal pain. Despite ongoing symptomatic therapy, the patient's condition had been worsened, and the intensity of abdominal pain increased. Adequate dosage of the enzyme replacement therapy allowed increasing the duration of remission. Differential diagnosis, additional laboratory and instrumental studies allowed determining the cause of recurrent pancreatitis and confirming the diagnosis of cystic fibrosis with a primary lesion of the pancreas. A distinctive feature of this clinical case is the diagnosis of a hereditary cystic fibrosis disease in adulthood, the absence of clinical symptoms of lungs' involvement in the pathological process, as well as the absence of underdevelopment, malnutrition. The diagnosis of cystic fibrosis is confirmed by German specialists; currently, the patient continues treatment in a German clinic.

The article presents current data on idiopathic pancreatitis, discusses a diagnostic algorithm for identification of the cause of the disease. The etiology, pathogenetic mechanisms of cystic fibrosis occurrence are considered, the known types of *CFTR* gene mutations, causing the development of the disease, as well as the principles of replacement enzyme therapy in patients with cystic fibrosis are described. Evidence-based medicine data are presented, revealing the efficacy and safety of taking enzyme preparations in the correction of the exocrine pancreatic insufficiency.