



Н. Б. Губергриц<sup>1, 2</sup>, Н. В. Беляева<sup>1, 2</sup>,  
А. Е. Клочков<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет, Лиман

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

## Наследственный панкреатит: обзор литературы и первый случай диагностики в Украине

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

Приведен обзор литературы, посвященный основным генетическим мутациям, приводящим к развитию панкреатита. Проанализирован патогенез наследственного панкреатита и высокий риск развития рака поджелудочной железы при этом заболевании. Описано собственное клиническое наблюдение кальцифицирующего панкреатита, развившегося у пациентки с мутацией гена катионического трипсинагена. Обсуждены тактика лечения и наблюдения.

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

Среди множества этиологических факторов, вызывающих патологию поджелудочной железы (ПЖ), наименее изученным является наследственность. С генетической предрасположенностью связывают ряд заболеваний ПЖ. Основными генетически обусловленными неэндокринными заболеваниями 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. Наследственными заболеваниями являются также синдромы Швахмана и Йохансона-Близзарда, врожденная сидеробластическая анемия с экзокринной недостаточностью ПЖ, синдромы Кларка — Хэвилда и Андерсена, изолированная недостаточность отдельных панкре-

атических ферментов (липазы, колипазы, амилазы, трипсинагена), синдром недостаточности энтерокиназы, макроамилаземия, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина и др. [7]. Генетически обусловленными являются аномалии развития ПЖ: *pancreas divisum*, *pancreas annulare*, *pancreas aberrans*, врожденные кисты ПЖ и др. [5].

Впервые НП был описан в 1952 г. M. W. Comfort и A. E. Steinberg, которые обследовали около 100 семей в разных странах (большинство обследованных принадлежали к европейской расе, также в когорту наблюдений вошли жители Азии и Восточной Индии). Исследователи установили, что НП имеет аутосомно-доминантный тип наследования с неполной пенетрантностью (около 80%), то есть с вероятностью развития проявлений заболевания при наличии соответствующей генетической предрасположенности [9].

Еще до точного объяснения патогенеза НП были 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. Была предложена также теория дефицита антиоксидантов в ткани ПЖ, согласно которой основное значение в патогенезе имел оксидантный стресс [7].

В 1996 г. D. C. Whitcomb с соавт. разработали генную теорию, объясняющую развитие НП и связывающую его с мутацией гена, кодирующего трипсиноген [10]. Была показана связь НП с наследованием специфических маркеров известных локусов хромосом, доказана ассоциация НП с мутацией гена в длинном плече VII хромосомы (7q35). При этой мутации происходит замена аргинина на гистидин в 117-м положении молекулы трипсиногена — R117H (по новой номенклатуре — R122H) [13]. Доказательство генетической предрасположенности к развитию панкреатита в 5 % случаев заболевания нашло отражение в классификации факторов риска хронического панкреатита (TIGAR-O). В этой аббревиатуре буква «G» расшифровывается как «genetic» [10]. НП выделяют также в классификации M-ANNHEIM (где H — «hereditary») [9]. Одной генетической предрасположенности, как правило, недостаточно для развития панкреатита, необходим инициирующий внешний фактор (чаще всего — злоупотребление алкоголем, билиарная патология, вирусная инфекция и др.), способствующий манифестации заболевания. Конечно, генетическая предрасположенность увеличивает риск развития алкогольного панкреатита [13]. НП одинаково часто наблюдается у мужчин и женщин независимо от расы [7].

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) [5, 9, 10, 13].

В настоящее время можно считать, что широкий спектр возможных ассоциаций генотипа/фенотипа НП включает прямые аутомные доминирующие черты заболевания с почти полной пенетрантностью (доминантные мутации гена PRSS1), «мягкие» генетические факторы риска без признаков менделевского наследования (мутации генов SPINK I, трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), химотрипсиногена (CTRC) и др.) [3, 8, 11, 12].

Учитывая, что ПЖ синтезирует большое количество пищеварительных ферментов, суще-

ствует ряд дублирующих механизмов, препятствующих аутолизу ткани органа (рис. 1) [13]:

- 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);
- локализация ферментов в зимогенных гранулах ацинарных клеток, предотвращающих выход ферментов в цитоплазму;
- низкая концентрация ионов кальция в цитоплазме ацинарных клеток, что снижает 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. 2). 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 инак-

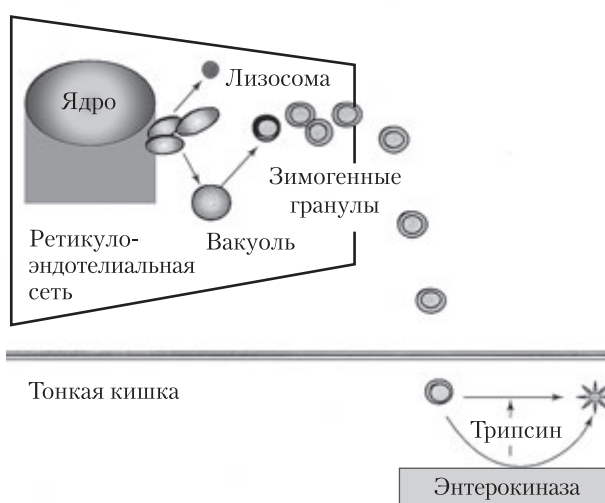
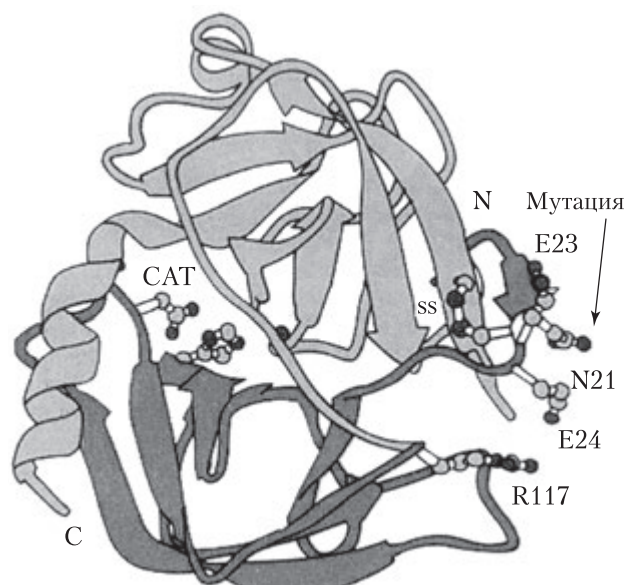


Рис. 1. Механизмы защиты от преждевременной активации ферментов ПЖ (по D. V. Adams и соавт., 2017 [9])



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 — amino-конец области

Рис. 2. Структура человеческого трипсиногена (по D. V. Adams и соавт., 2017 [9])

тивируют 80 % интрапанкреатических трипсиногена и трипсина [9], SPINK I — оставшуюся часть (рис. 3).

SPINK I представляет собой специфический субстрат для трипсина, 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. 4). При интенсивной активации трипсиногена SPINK I не в состоянии его инактивировать. В этом случае трипсин и другие трипсиноподобные ферменты, как упомянуто выше, лизируют полипептидную цепь, объединяющую две субъединицы трипсина, в положении 117, то есть 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, каскад ак-

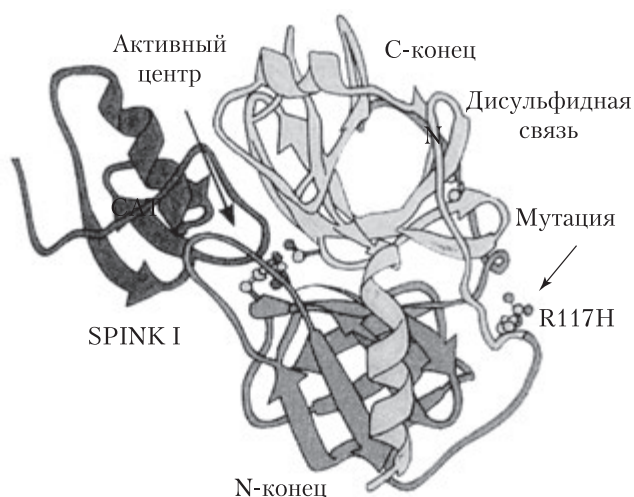


Рис. 3. Структура комплекса трипсиноген — SPINK I (по M.S. Bhutani и соавт., 2017 [5])

тивации панкреатических ферментов и аутолиз ПЖ продолжают [5, 7]. При мутации SPINK I (N291) снижается степень инактивации трипсина и при воздействии мощного провоцирующего фактора (алкоголь) развивается НП (рис. 5).

НП подразделяют на:

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

Выделяют также 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, например, алкоголем. 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 диагностируют лишь у небольшого количества лиц, 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



Рис. 4. **Протеолитический каскад – основа аутолиза поджелудочной железы** (по M. S. Bhutani и соавт., 2017 [5])

20–25 лет, когда большинство пациентов начинают прием алкоголя [4, 7].

В развитии НП доказано значение и других мутаций [8]. Особое внимание уделяется мутации CFTR – гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза. Эта мутация и мутация SPINK I 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 [7].

Идентификация НП традиционными методами невозможна, поскольку специфических морфологических и биохимических маркеров не су-

ществует [3]. При обследовании пациента необходимо проводить тщательный сбор анамнеза, учитывать наследственность, никотиновую и 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. 6)), 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

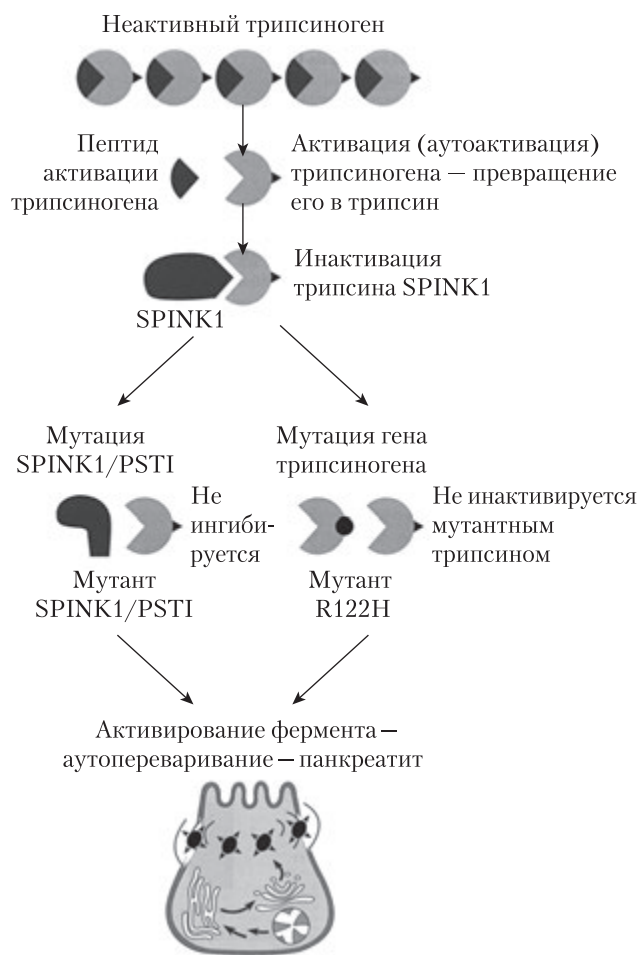


Рис. 5. **Интрапанкреатическая активация трипсиногена и генетически детерминированные anomalies механизмов защиты от чрезмерной интраорганной активации этого профермента** (по D. B. Adams и соавт., 2017 [9])

выраженная стеаторея), что приводит к развитию хронического панкреатита. С течением времени для НП характерно увеличение длительности ремиссий. На поздних стадиях заболевания развиваются сахарный диабет (присоединяется через 8–10 лет у 20 % больных), тромбозы крупных вен (воротной, селезеночной, нижней полой), геморрагии [9]. Панкреатические атаки при НП не отличаются от других форм хронического панкреатита. Однако недавние исследования доказали, что нельзя считать злоупотребление алкоголем или наличие холелитиаза факторами, исключаящими НП. Это свидетельствует о том, что изменение трипсина является лишь фоном. Мутация приводит не к усиленной активации трипсина, а к нарушению одного из защитных механизмов ацинарных клеток. Для возникновения заболевания и появления клинических симптомов необходимы факторы, которые вызвали бы эту активацию. Поэтому для ве-

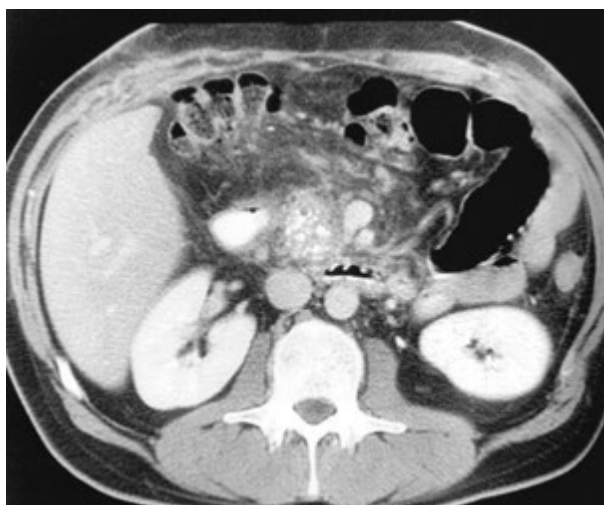


Рис. 6. **При компьютерной томографии больного с наследственным панкреатитом определяются множественные кальцификаты в головке поджелудочной железы. В перипанкреатических тканях — спаечный процесс** (по P. A. Testoni и соавт., 2013 [13])

рификации диагноза НП необходимо выявление мутаций трипсиногена с помощью полимеразной цепной реакции [2].

Генетическое тестирование при подозрении на НП позволяет [10]:

- выяснить, действительно ли мутация катионического трипсиногена является причиной развития панкреатита;
- обосновать симптомы у пациентов;
- провести раннее диагностирование НП у детей для 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. Эпидемиологию НП изучали в двух независимых исследованиях в США и Европе. Установлено повышение риска развития рака ПЖ у больных НП в 50–70 раз. Эти исследования проводили на основе баз данных Международной группы по изучению НП (International Hereditary Pancreatitis Study Group) и Европейского регистра НП и рака ПЖ (European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC)). Риск рака ПЖ повышается, начиная с 40 лет, и достигает 40–70 % в возрасте 70 лет (особенно,

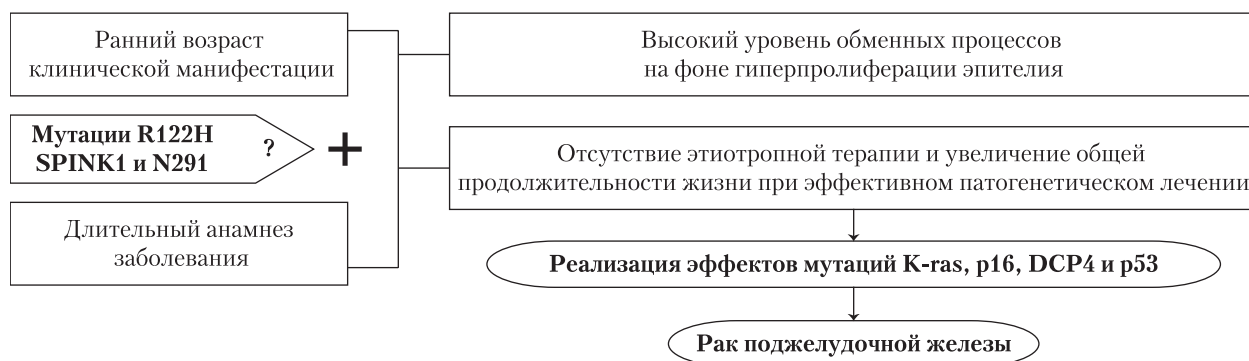


Рис. 7. Причины высокой частоты рака поджелудочной железы при наследственном панкреатите (по Р.А. Testoni и соавт., 2013 [13]): K-ras — онкоген, кодирующий белок, гомологичный эпидермальному и трансформирующему факторам роста; p16, p53, DPC4 — гены-супрессоры опухолевого роста

если НП прослеживается по мужской линии). Чаще всего рак развивается в семьях с мутациями R122H, N291 или без мутаций, но с явным фенотипом НП [7].

При генетических исследованиях больных с НП изменений онкогенов или генов-супрессоров опухолевого роста не выявлено [9]. 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 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 [10]. 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. 7.

Большая часть опухолей исходит из протокового эпителия ПЖ. В настоящее время нет данных, подтверждающих отличие патогенеза рака ПЖ при НП, обычном хроническом панкреатите и при исходно интактной ПЖ [7].

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 [13]. Доказано, что предраковым состоянием в отношении аденокарциномы ПЖ является панкреатическая дисплазия (панкреатическая внут-

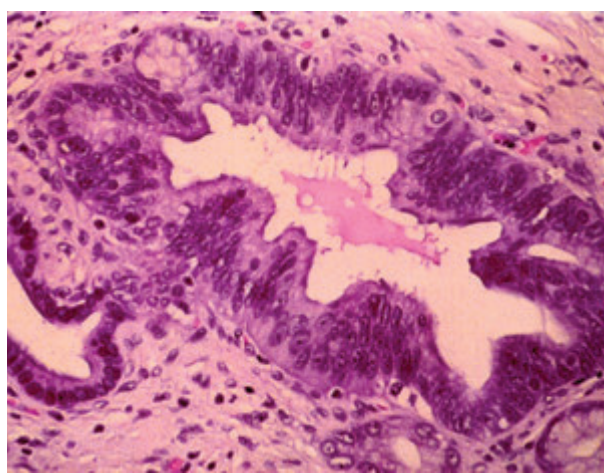


Рис. 8. PanIN II — дисплазия протокового эпителия низкой степени. Протоковый эпителий слоистый, клетки увеличены, ядра гиперхромные по сравнению с нормальным протоковым эпителием (в нижнем левом углу рисунка) [7]

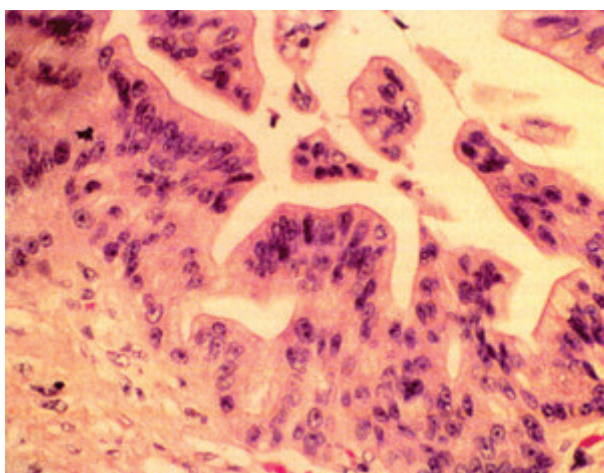


Рис. 9. PanIN III — дисплазия протокового эпителия высокой степени (карцинома in situ). Определяются выраженные сосочкоподобные образования, абберации ядер, потеря полярности клеток [7]

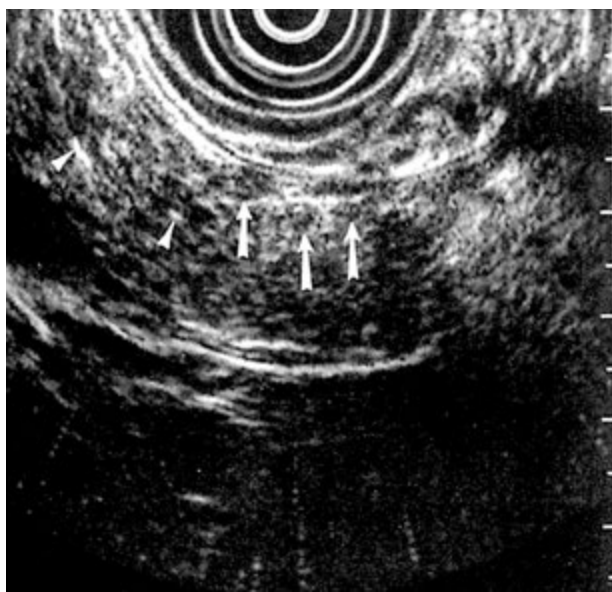


Рис. 10. При эндоскопической сонографии у больного с наследственным панкреатитом определяются признаки дисплазии протокового эпителия: гипохогенные очаги (узелки), указанные стрелками, и гиперэхогенные фокусы (указаны только головками стрелок) в хвосте поджелудочной железы. При гистологическом исследовании у больного выявлена дисплазия в большом количестве протоков [7]



Рис. 11. При эндоскопической сонографии у больного с наследственным панкреатитом определяется гетерогенное гипохогенное образование в головке поджелудочной железы (стрелки). При резекции в препарате выявлен большой участок дисплазии (PanIN III – карцинома *in situ*) [7]

рипротоковая неоплазия – PanIN). Выделяют 3 степени PanIN [7]:

- PanIN I – интраэпителиальная протоковая гиперплазия;
- PanIN II – дисплазия низкой степени (рис. 8);
- PanIN III – дисплазия высокой степени или карцинома *in situ* (рис. 9).

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 карциэмбрионального антигена (СЕА) в крови, однако достаточно информативны только эндоУЗИ и ЭРХПГ. Признаками панкреатической дисплазии при эндоУЗИ считают гетерогенность паренхимы, наличие гиперэхогенных фокусов и/или гипохогенных узелков (рис. 10, 11). По результатам ЭРХПГ, признаком, ассоциированным с дисплазией, считают неравномерное расширение протоков, иногда – с мешковидными расширениями (рис. 12). Симптомы дисплазии протокового эпителия ПЖ, которые выявляются при эндоУЗИ и ЭРХПГ, представлены в таблице.

В апреле 2001 г. в Милане (Италия) был проведен III Международный симпозиум по наследственным заболеваниям ПЖ, на котором был

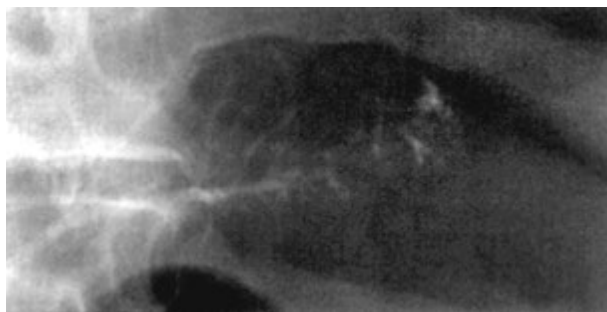


Рис. 12. У больного с наследственным панкреатитом при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии выявлена неравномерность просвета главного протока с расширением боковых протоков в хвосте поджелудочной железы [7]

принят консенсус по профилактике, скринингу и лечению рака ПЖ при НП [7]. В консенсусе указано, что при отсутствии 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. Эти меры, а также обычные профилактические действия способствуют снижению частоты случаев острого панкреатита и обострений хронического панкреатита и уменьшают риск развития рака ПЖ.

Таблица. **Симптомы, ассоциированные с протоковой дисплазией поджелудочной железы [7]**

<p><b>Эндоскопическая сонография</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Гетерогенность паренхимы</li> <li>• Гиперэхогенные фокусы в паренхиме</li> <li>• Увеличение эхогенности стенок главного панкреатического протока</li> <li>• Гипоэхогенные узелки</li> <li>• Очаговые изменения паренхимы</li> </ul>
<p><b>Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Неравномерность просвета главного панкреатического протока</li> <li>• Неравномерность просвета боковых протоков</li> <li>• Расширение боковых протоков</li> <li>• Мешковидные расширения панкреатических протоков</li> </ul>

Таким образом, основные рекомендации следующие:

- полное воздержание от приема алкоголя и курения;
- отказ от панкреотоксических препаратов;
- 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.

Не существует каких-либо эффективных схем скрининга для обследования пациентов из группы риска развития панкреатической аденокарциномы (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) недостаточная чувствительность радиологических методик (спиральной КТ, эндоУЗИ, ЭРХПГ, магнитно-резонансной томографии (МРТ) и холангиопанкреатографии) для выявления опухолей на резектабельной стадии. Нет

проспективных исследований преимуществ использования и экономической выгоды того или иного метода для ранней диагностики рака ПЖ у больных с 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 симпозиуме в Милане были приведены следующие данные [7]. Ежегодный скрининг 250 больных с НП в возрасте 40–50 лет в течение 5 лет с использованием спиральной КТ, ЭРХПГ, эндоУЗИ с определением уровня онкомаркеров в сыворотке крови и панкреатическом секрете стоил в среднем 362 857 дол. США 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) — 69 943 дол. США на один диагноз рака ПЖ. Несмотря на неоптимистические выводы, консенсус, принятый в Милане, рекомендует больным с НП старше 40 лет проходить ежегодный скрининг в отношении рака ПЖ. В настоящее время наиболее информативным методом 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 на ранних стадиях заболевания.

В ряде случаев необходимо назначение ненаркотических анальгетиков в больших дозах, в том числе детям [4]. 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 [5].

Подходы к ведению больных НП с аденокарциномой ПЖ не отличаются от таковых при опухоли отличного от НП генеза. В консенсусе отмечено, что у пациентов с НП и аденокарциномой ПЖ необходимо проводить панкреатэктомию. Последнюю рассматривают также как



профилактическую меру при выявлении с помощью биопсии панкреатического протока протоковой дисплазии, особенно у пациентов старше 30 лет [10]. Хотя результаты таких мероприятий не верифицированы ни одним из проспективных исследований, логика говорит о необходимости удаления всего органа, так как при НП в ткани ПЖ процессы регенерации значительно выражены и способствуют повышенной частоте малигнизации.

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

### Клинический случай

Больная Б., 52 года, заведующая 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 мес (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 35 лет (около 17 лет), когда стали беспокоить боли в животе. Был установлен диагноз холецистопанкреатита. При 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, в феврале госпитализирована в аллергологический стационар по поводу крапивницы. При обследовании выявлена HCV-инфекция. Фиброскан 8.03.2017 г. — F1—2. С марта до середины июня 2017 г. принимала «Гепцинат». После лечения — РНК HCV отрицательно до настоящего времени. Во время пребывания в аллергологическом стационаре была проведена плановая сонография органов брюшной полости (03.02.2017) — выявлены гипоехогенные участки с неровными четкими контурами размером 16,0 × 11,0 × 7,6 мм, в области тела ПЖ — 6,4 × 3,8 мм. Вывод: острый панкреатит. Однако в связи с отсутствием клинико-лабораторных данных в пользу острого панкреатита такой диагноз в выписке не указан. Тогда же выявлено повышение амилазы — 159 ЕД/л (норма — до 100 ЕД/л) и глюкозы в крови — 8,09 ммоль/л. Принимала «Проксиум», «Дуспаталин», «Мезим» без четкого эффекта.

По собственной инициативе выполнила КТ брюшной полости и забрюшинного пространства (07.02.2017) (рис. 13). Размеры 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. Размер селезенки — 107 × 44 мм, добавочная долька — 9 мм, диаметр селезеночной вены — 10 мм. Диаметр портальной вены — 14 мм. Заключение: калькулезный панкреатит.

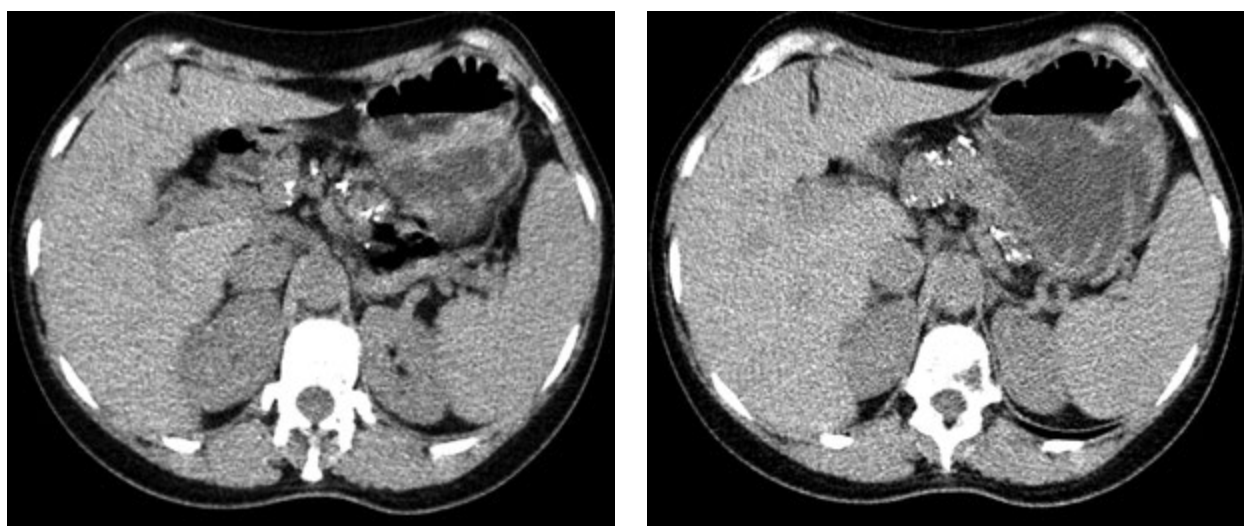


Рис. 13. Компьютерная томография брюшной полости и забрюшинного пространства больной Б. (без контрастирования в связи с наличием у пациентки ХПН) (объяснение в тексте)

Фиброгастродуоденоскопия (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 в 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, аспаратаминотрансфераза,  $\gamma$ -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 (С-РБ) +++.

05.07.2017 г. 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, то есть не вызывающим сомнения, панкреатит считают при наличии хотя бы одного из следующих признаков: кальцификация ПЖ; выраженные изменения панкреатических протоков; тяжелая внешнесекреторная недостаточность ПЖ (стеаторея), поддающаяся заместительной ферментной терапии; гистологические изменения ткани ПЖ, соответствующие хроническому панкреатиту [9]. Наличие у пациентки кальцификации ПЖ является достаточным основанием для того, чтобы считать панкреатит у нее определенным.

**Анамнез жизни.** Работа с физической нагрузкой и токсическими веществами никогда не была связана. В возрасте 20 лет выявлена дуоденальная язва, трижды отмечены обострения.

В 2016 г. диагностирован околоушный сиалоаденит. При УЗИ 24.05.2016 г.: околоушная слюнная железа справа незначительно увеличена, структура неоднородная, с участками пониженной эхогенности, содержит мелкие гиперэхогенные включения размером 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 лимфоузлы не увеличены. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, обычной окраски. Суставы внешне не изменены.

Подчелюстные и околоушные слюнные железы чувствительны при пальпации.

Перкуторно над легкими ясный легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное. Границы относительной тупости сердца в пределах нормы, деятельность сердца ритмичная, частота сердечных сокращений — 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, безболезненна, край закруглен, ровный, поверхность гладкая. Селезенка четко не пальпируется. Периферических отеков нет. Симптом Пастернацкого слабо положительный с обеих сторон.

#### **Данные дополнительных методов обследования**

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

Биохимический анализ крови (15.09.2017): амилаза в крови общая — 164 ЕД/л (норма — до 100 ЕД/л), амилаза панкреатическая — 34 ЕД/л (норма — до 53 ЕД/л), амилаза в моче — 226 ЕД/л (норма — до 447 ЕД/л), липаза в крови — 33,1 ЕД/л (норма — до 60 ЕД/л); глюкоза в крови, HbA1c — в пределах нормы.

Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с холангиографией (19.07.2017; рис. 14). Размеры 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. Вирсунгов проток в теле максимального диаметра 6,34 мм. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Размеры селезенки — 115 × 53 × 107 мм; диаметр селезеночной вены — 9 мм. Портальная вена — 12 мм. Заключение: МР-картина кальцинатов и единичных кист ПЖ. Спленомегалия, косвенные признаки портальной гипертензии.

Хотя при КТ обнаружено расширение портальной вены, а при МРТ — спленомегалия, у нас не было оснований заподозрить цирроз 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

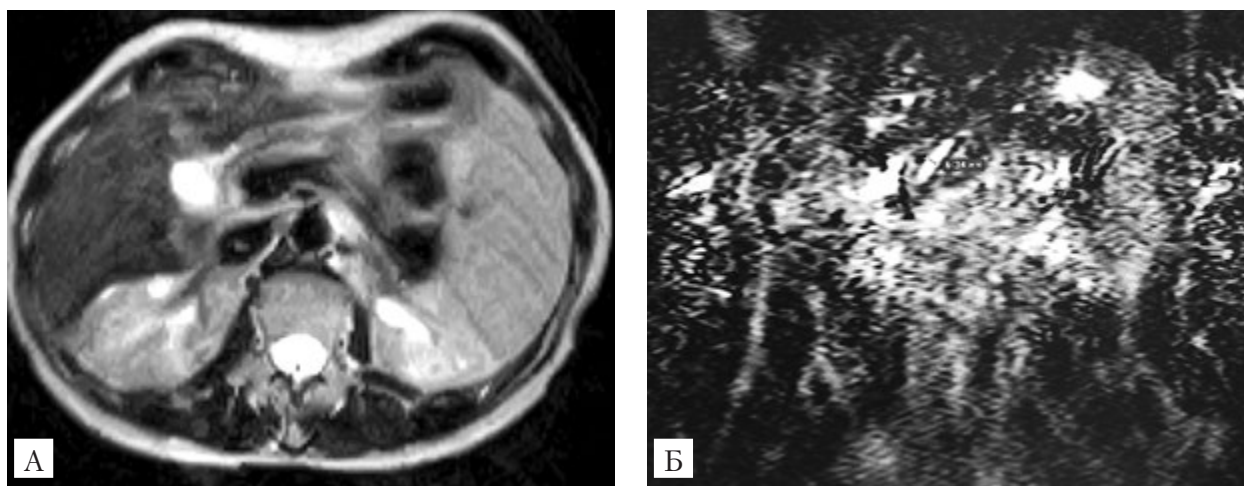


Рис. 14. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости больной Б. (объяснение в тексте): А – МР-последовательность (T2-взвешенное изображение); Б – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

диаметр портальной вены и размеры селезенки в динамике.

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

Для выяснения этиологии панкреатита были выдвинуты следующие гипотезы:

- алкогольный панкреатит (но пациентка злоупотребление алкоголем отрицает,  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза 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) и гепатита С);
- лекарственный панкреатит (пациентка принимала большое количество медикаментов, но те, которые отличаются отчетливой вероятностью вызывать лекарственный панкреатит: вальпроаты, мочегонные, 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 С-РБ, положительным ревматоидным фактором);
- тропический панкреатит (но пациентка не посещала экзотические страны);
- патология ПЖ на фоне ХПН вследствие мочекаменной болезни;
- НП (хотя семейный анамнез не отягощен, но пациентка знает только родственников по мате-

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

Для исключения гиперпаратиреоза были проведены следующие исследования (19.07.2017): 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). УЗИ паращитовидных 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.

Для исключения панкреатита, связанного с вирусным паротитом, выполнены следующие исследования. 19.07.2017 г.: антитела IgM к вирусу паротита – 1,26 (выше 1,1 – положительный результат), антитела IgG к вирусу паротита – 5,4 (выше 1,1 – положительный результат), 15.09.2017 г.: антитела IgM к вирусу паротита – 0,71, антитела IgG к вирусу паротита – 5,8.

УЗИ слюнных желез (21.07.2017) – патологии не выявлено.

19.09.2017 г. осмотрена зав. кафедрой инфекционных болезней Одесского национального медицинского университета проф. Т. В. Чабан – клинических и лабораторных данных в пользу вирусного паротита нет. Однократное незначительное повышение уровня 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 в крови).

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 (01.08.2017) — норма.

02.08.2017 г. консультирована ревматологом, д. мед. н. Т. В. Аникеевой: учитывая вирусный гепатит в анамнезе, наличие ANCA и повышение содержания С-РБ, могут быть обусловлены этим диагнозом. Однако повышение уровня креатинина и снижение скорости клубочковой фильтрации до 50 мл/мин свидетельствуют о поражении почек. Нельзя исключить ANCA-ассоциированный васкулит. Назначено дообследование.

14.08.2017 г. С-РБ — 0,02 мг/дл (норма — менее 0,5 мг/дл), циркулирующие иммунные комплексы — 66,0 ЕД (норма — до 120 ЕД).

18.08.2017 г. выполнено качественное определение p-ANCA, c-ANCA — отрицательный результат.

Повторный осмотр д. мед. н. Т. В. Аникеевой: данных в пользу ANCA-ассоциированного васкулита 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, можно было заподозрить поражение ПЖ, связанное с ХПН. Однако развитие такого панкреатита является сомнительным 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 трипсина PRSS1, полиморфизм R122H — A/a (гетерозигота); ген секреторного ингибитора трипсина SPINK 1, полиморфизм N34S — A/A (норма).

У матери (74 года) и дочери (19 лет) пациентки полиморфизм R122H — A/A (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 в обеих почках, ХПН (истончение паренхимы).

СА 19-9 (06.11.2017 г.) — 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 содержания амилазы и глюкозы в 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 вирсунгова протока имеет место в 90 % случаев [6]). Указанное обстоятельство (сохранная внешнесекреторная функция ПЖ) свидетельствует о необходимости выполнения эффективных лечебных действий (см. ниже) без промедления.

Консервативная терапия нашей пациентке, безусловно, малоперспективна. Учитывая расширение вирсунгова протока, мы предположили, что высока вероятность наличия в нем конкрементов. В связи с этим больной проведена эндосонография ПЖ и желчных путей для принятия решения о необходимости выполнения ЭРХПГ и эндоскопического или оперативного вмешательства. ЭндоУЗИ ПЖ и желчных путей выполнено 06.11.2017 г. (рис. 15–17) в центре Olymed (г. Киев). Исследование проводил ведущий эндоскопическим отделением С. В. Му-

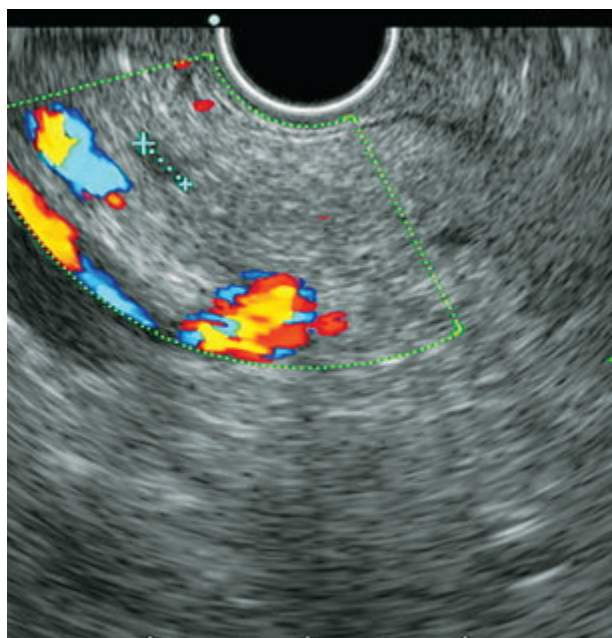


Рис. 15. Результаты эндоскопической сонографии поджелудочной железы больной Б.: анэхогенный участок в паренхиме

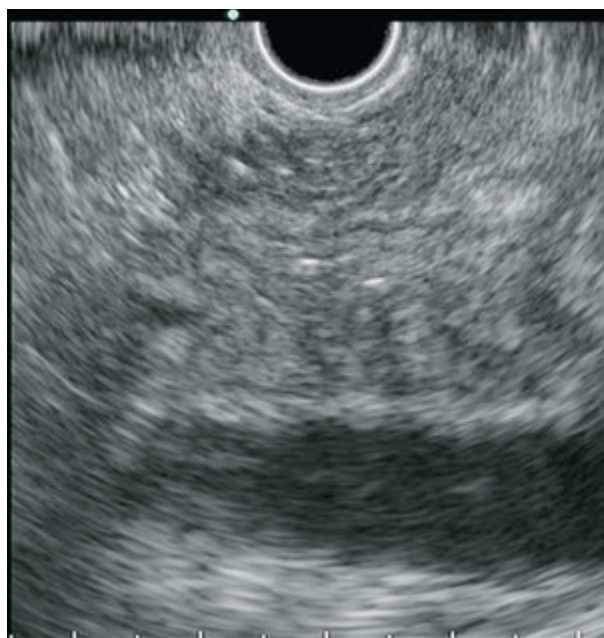


Рис. 16. Результаты эндоскопической сонографии поджелудочной железы больной Б.: гиперэхогенные включения, вероятно, кальцификаты

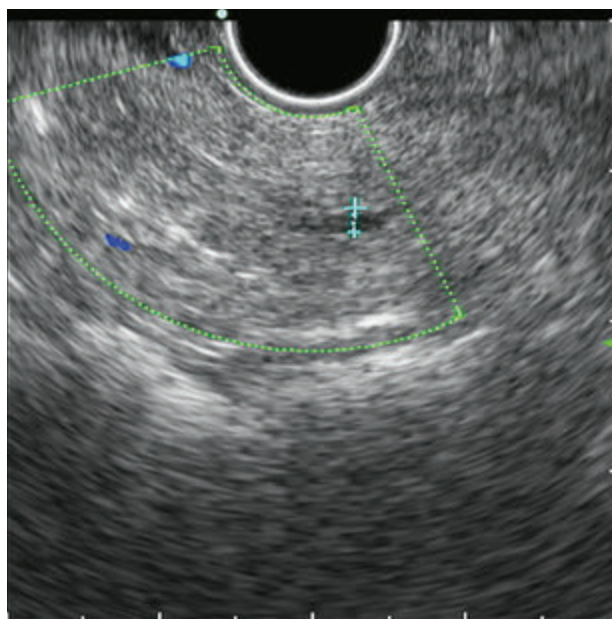


Рис. 17. Результаты эндоскопической сонографии поджелудочной железы больной Б.: неравномерный просвет протока, участок расширения

зыка. По результатам эндоУЗИ, ПЖ не увеличена, контуры ее ровные, четкие. Эхогенность ПЖ неравномерная, преимущественно в головке и теле определяются очаговые анэхогенные включения размером 4–5 мм, гиперэхогенные протяженные включения, утолщение стенки вирсунгова 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 лимфоузлы в клетчатке, окружающей желудок и ПЖ, не визуализируются. Вывод: эндосонографические признаки хронического панкреатита. Рекомендовано наблюдение у гастроэнтеролога, эндоУЗИ 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 периодические контроль СА 19-9 и эндосонография ПЖ (примерно 1 раз в 6 мес).

Учитывая мочекаменную болезнь и ХПН у матери пациентки, у самой больной и мочекаменный 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- $\alpha$*  – tumor necrosis factor- $\alpha$ ), 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 мин до еды в течение 1 мес, «Бускопан» по 1/2 таблетки 3 раза в сутки до еды в течение 1 мес, глутатион по 1 капсуле (250 мг) 2 раза в сутки в течение 1 мес. При снижении показателя

фекального еластазного теста і після нормалізації активності амілази в крові будуть назначені ферментні препарати, доза яких буде залежати від ступеня панкреатическої недостаточності. Ерадикацію *Helicobacter pylori* решено відкласти.

Запрещен прийом алкоголю навіть в мінімальному кількості, а також куріння, прийом гострої, кислої, горької, дуже жирної і дуже солодкої їжі.

Припускаємо, що НП — не така вже рідка патологія. Лікарі повинні знати про можливість такого панкреатиту. Генетичні дослідження стали більш доступними, і потрібно розуміти, в яких випадках цілесловно направляти больових на відповідне дослідження.

*Конфлікт інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Н. Г.;*

*збір і обробка матеріалу — Н. Г., Н. Б., А. К.; написання тексту — Н. Г., П. Ф.*

Ми стоїмо тільки у витоках вивчення НП з усіх його аспектів. НП — це одна з загадкових сторін панкреатології, яку нам належить пізнати. Однак не варто в усіх випадках панкреатитів з неясною для лікаря етіологією вважати їх спадковими. Для такого висновку необхідні результати генетичного тестування, яке, на жаль, в даний час недостатньо доступно для практичних лікарів України. Відсутність таких результатів, опираючись тільки на емпіричні висновки, легко зробити спекулятивний висновок про НП, адже «генетика — наука, пояснює, чому ти схожий на свого батька, якщо схожий, і чому не схожий на нього, якщо так вийшло» (Олівер Холмс).

## Список літератури

1. Губергриц Н.Б., Казюлін А.Н. Метаболічна панкреатологія. — Донецьк: Лебедь, 2011. — 464 с.
2. Калинин А.В. Острый и хронический панкреатиты. — М.: МЕДпресс-информ, 2016. — 160 с.
3. Кучерявий Ю., Смирнов А., Тибілов З. Мутації хімо-трипсиногена С в патогенезі хронічного панкреатиту // *Врач*. — 2011. — № 10. — С. 39—41.
4. Литовский И.А., Гордиенко А.В. Панкреатиты (вопросы патогенеза, диагностики, лечения). — СПб: СпецЛит, 2015. — 231 с.
5. Bhutani M.S., Vilman P., Saftoiu A. Pancreas and biliary tract diseases. — Oxford (UK): Health Press, 2017. — 149 p.
6. Dominguez-Munoz J.E. Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons. — Oxford et al: Blackwell Publishing, 2005. — 535 p.
7. Genetic disorders of the exocrine pancreas: an overview and update / Eds.: P. Duric, M.M. Lerch, A.B. Lowenfels. et al. — Basel et al: Karger, 2002. — 155 p.
8. Hegyi E., Sahin-Toth M. Genetic risk in chronic pancreatitis: the trypsin-dependent pathway // *Dig. Dis. Sci.* — 2017. — Vol. 62, N 7. — P. 1692—1701.
9. Pancreatitis: medical and surgical management / Ed. by: D.B. Adams et al. — Chichester: Wiley Blackwell, 2017. — 326 p.
10. Pancreatology: A Clinical textbook / Ed. by T.B. Gardner, K.D. Smith. — Cham (Switzerland): Springer International Publishing AG, 2017. — 193 p.
11. Rebours V., Levy P., Ruzsiewicz P. An overview of hereditary pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* — 2012. — Vol. 44, N 1. — P. 8—15.
12. Solomon S., Whitcomb D.C. Genetics of pancreatitis: an update for clinicians and genetic counselors // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2012. — Vol. 14, N 2. — P. 112—117.
13. Testoni P.A., Mariani A., Arcidiacono P.G. Acute and chronic pancreatitis: new concepts and evidence-based approaches. — Turin: Edizioni Minerva Medica, 2013. — 193 p.

Н. Б. Губергриц<sup>1, 2</sup>, Н. В. Беляева<sup>1, 2</sup>, О. Є. Клочков<sup>1</sup>, П. Г. Фоменко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Донецький національний медичний університет, Лиман

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

## Спадковий панкреатит: огляд літератури і перший випадок діагностики в Україні

Наведено огляд літератури, присвячений головним генетичним мутаціям, які призводять до розвитку панкреатиту. Проаналізовано патогенез спадкового панкреатиту і високий ризик розвитку раку підшлункової залози при цьому захворюванні. Описано власне клінічне спостереження кальцифікуючого панкреатиту, який виник у пацієнтки з мутацією гена катіонічного трипсиногена. Обговорено тактику лікування та спостереження.

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

N. B. Gubergrits<sup>1,2</sup>, N. V. Byelyayeva<sup>1,2</sup>, A. Ye. Rlochkov<sup>1</sup>, P. G. Fomenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Donetsk National Medical University, Lyman

<sup>2</sup> Multidisciplinary Clinic «Into-Sana», Odesa

## Hereditary pancreatitis: a brief review and the first case of diagnosis in Ukraine

The article presents a literature review on the main genetic mutations leading to the development of pancreatitis. The analysis has been performed for the pathogenesis of hereditary pancreatitis and the high risk of pancreatic cancer at this disease. The authors described their own clinical observation of calcificating pancreatitis that developed in a patient with a mutation of the cationic trypsinogen gene and presented discussion of the treatment and follow-up tactics.

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

---

### Контактна інформація

Губерґріц Наталя Борисівна, д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №2

E-mail: profnbg@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 18 листопада 2017 р.*