

Т. Г. Раевнева¹, Ли Цзоу¹, С. Е. Алексейчик¹,
Е. М. Малюта², Д. С. Алексейчик¹

ЭТИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «3-я городская клиническая больница»²

Традиционно основными факторами риска развития хронического панкреатита считались алкоголь и желчнокаменная болезнь. Имеющиеся фактические данные указывают на мультифакториальный характер заболевания. В статье представлены обзор литературы и собственные данные. В исследование включены пациенты с хроническим панкреатитом (n = 86). Констатирован диагностический статус, осложнения, факторы риска (M-ANNHEIM). В работе использованы клинические, лабораторные методы исследования и КТ органов брюшной полости/УЗИ органов брюшной полости. Статистический анализ выполнен с помощью программы STATISTICA 10, адаптированной для медико-биологических исследований. Установлено, что 52,8 % пациентов молодого и зрелого возраста хронический панкреатит был ассоциирован с образом жизни: присутствовали следующие факторы риска: A+N+N. В молодом и зрелом возрасте формирование осложнений ассоциировано с наличием иммунологического фактора риска, а в пожилом и старческом с различными метаболическими и токсическими факторами (ROC 0,641 и 0,833 соответственно).

Ключевые слова: хронический панкреатит, факторы риска.

**T. G. Rayeuneva, Li Tsoy, S. E. Aliakseichyk,
E. M. Maluta, D. S. Aliakseichyk**

ETIOLOGY OF CHRONIC PANCREATITIS

Traditionally, alcohol and gallstone disease were considered as the main risk factors for pancreatitis. Actual data available show the multifactorial nature of diseases. Objective: To identify risk factors of chronic pancreatitis, and risk factors for complications of the disease. The study includes patients with chronic pancreatitis (n = 86). We used clinical, laboratory research methods and CT of abdominal cavity organ / ultrasound of abdominal cavity organ. Statistic analysis was performed with the use of STATISTICA 10 programme adapted for biomedical researches. In 52.8 % of young and middle-aged patients chronic pancreatitis was associated with a way of life: the following risk factors were observed: A+N+N. At young and middle age, generation of complications is associated with the presence of immunological risk factors, and at elderly and senile age – with different metabolic and toxic factors (ROC 0.641 and 0.833 respectively).

Keywords: chronic pancreatitis, risk factors.

В мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом: за последние 30 лет – более чем в 2 раза [1]. В развитых странах снизился возраст начала заболевания с 50 до 39 лет. Среди заболевших на 30 % увеличилась доля женщин. Первичная инвалидизация больных достигает 15 %, летальность 11,9 % [1, 2]. Средний возраст дебюта заболевания составляет 46 ± 13 лет. При идиопатическом панкреатите сообщается о бимодальном распределении возраста дебюта заболевания: раннее начало около 19 лет, позднее начало около 56 лет [3].

Все исследователи соглашаются с тем, что хронический панкреатит это группа заболеваний различной этиологии, отличающихся фазовостью течения, диффузными или сегментарными изменениями экзокринной части, атрофией железистых элементов, различной тяжестью повреждениями протоковой системы и прогнозом [4, 5].

Факторы риска. Традиционно основными факторами риска развития панкреатита считались алкоголь и желчнокаменная болезнь. Однако к настоящему времени большинство исследователей склоняются к тому, что подобное утверждение более не отражает реальную ситуацию. Этиология хронического панкреатита стала более сложной.

Известно, что только небольшая часть пациентов с желчнокаменной болезнью заболевает панкреатитом, и только 5 % лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивают панкреатит [6]. Pandol и коллеги считают, что существуют и другие, менее изученные факторы риска формирования хронического панкреатита, которые оказывают повреждающее действие наряду с известными ранее [6].

Токсичность алкоголя для поджелудочной железы реализуется при употреблении 4–5 доз алкоголя в день в течение 20 лет [7]. В связи с этим с алкогольным панкреатитом редко сталкиваются до 35-летнего возраста. Известно, что алкоголь повреждает ацинарные клетки, что способствует преждевременной внутриклеточной активации пищеварительных ферментов и аутолізу поджелудочной железы. Панкреатические звездчатые клетки активируются непосредственно

алкоголем и его метаболитами, а также цитокинами и факторами роста, выбрасываемыми во время алкоголь-индуцированного некровоспаления в поджелудочной железе. Активизированные панкреатические звездчатые клетки ответственны за образование избытка соединительной ткани (т. е. фиброгенез) в поджелудочной железе при алкогольном хроническом панкреатите [6]. Наиболее вероятно, что повреждение поджелудочной железы зависит от суммарной дозы алкоголя, а не от типа напитка. Большие количества пива или вина так же опасны как эквивалентное потребление этанола в форме крепких алкогольных напитков, считает Pandol и коллеги [6].

Желчнокаменная болезнь является причиной хронического панкреатита примерно в 40 % случаев и встречается чаще у женщин [7, 8]. Поскольку у пациентов с ожирением распространенность желчнокаменной болезни выше, то риск хронического панкреатита увеличивается в связи с возросшей проблемой контроля веса в разных странах мира. При этом, у пациентов с размером желчных камней менее 5 мм, риск повреждения поджелудочной железы возрастает в 4 раза, по сравнению с пациентами, у кого есть конкременты больших размеров [9].

Впервые о негативном влиянии курения на поджелудочную железу Yen S. и коллеги сообщили в 1982 году [10]. Прошло более тридцати лет, прежде чем скептическое отношение медицинского сообщества в отношении негативного влияния никотина на поджелудочную железу сменилось уверенностью. К настоящему времени известно, что курение увеличивает риск повреждения поджелудочной железы на 50–70 % по сравнению с некурящими [11].

Широко изучаются в настоящее время и генетические ассоциации хронического панкреатита. Наиболее тщательно изученное расстройство – мутация гена PRSS1, расположенного на 7-й хромосоме, наследуемая аутосомно-доминантно, приводящая к дефекту катионного трипсиногена. Заболевание, ассоциированное с данным дефектом, начинается, как правило, в первые два десятилетия жизни и напоминает по клинике рецидивирующие атаки панкреатита с прогрессированием к хроническому панкреатиту

и раку поджелудочной железы. Частота данного расстройства составляет 1 % среди пациентов с хроническим панкреатитом [12].

Мутации гена CFTR, кодирующего муковисцидоз, находят у 25 % пациентов с идиопатическим панкреатитом [12]. Несомненно, существуют и другие генетические факторы восприимчивости, оказывающие влияние как обособленно, так и в связи с другими наследственными или внешне средовыми факторами. Поиск генов восприимчивости к повреждению поджелудочной железы – основная задача генетических исследований в панкреатологии на современном этапе.

В последние годы исследователи обозначили еще одну бесспорную причину формирования панкреатита: аутоиммунность [13]. Аутоиммунный панкреатит изучен и описан в рамках IgG4-ассоциированного заболевания, а так же и как самостоятельная нозологическая форма. В первом случае повреждение поджелудочной железы сочетается с другими аутоиммунными расстройствами: холангиопатиями, сиалоаденитом, ретроперитонеальным фиброзом, очаговыми образованиями печени воспалительной природы, интерстициальным заболеванием легких, генерализованной лимфаденопатией, ретроорбитальным фиброзом, фиброзом щитовидной или предстательной железы [14]. Морфологически аутоиммунный панкреатит сопровождается разрушением ацинусов, венозными тромбозами, прогрессирующим фиброзом органа, инфильтрацией клетками IgG4 [14].

Обструкция протоковой системы поджелудочной железы может наблюдаться при некоторых врожденных ее особенностях, тупой травме живота, дивертикулах двенадцатиперстной кишки, дисфункции и стенозе сфинктера Одди и др. [15]. В целом, обструктивные варианты (врожденные и приобретенные) составляют до 10 % случаев хронического панкреатита.

Среди других известных причин хронического панкреатита называется гиперлипидемия (I и V тип), гиперкальциемия, алиментарный фактор, лекарственные воздействия. Лекарственный токсический панкреатит может протекать в виде острой атаки или приобретать первично хроническое течение. Известно, что несколько классов препаратов способны вызывать повреждение поджелудочной железы: ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, препараты заместительной гормональной терапии (эстрогены), антибиотики (эритромицин, ампицилин, цефтриаксон и др), диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид), антиретровирусные препараты, производные вальпроевой кислоты и др. С другой стороны, лекарственный панкреатит имеет, как правило, острое течение.

Полиэтиологичность хронического панкреатита.

В течение двадцатого века таким образом и объяснялось большинство случаев хронического панкреатита. В конце прошлого века и первой декаде текущего многие исследователи обратили свое внимание на возможное наличие у одного пациента нескольких факторов риска формирования хронического

панкреатита. Господствовавшее ранее представление о хроническом панкреатите, как монофакторном заболевании, сменилось мультифакториальными концепциями. В настоящее время ведущие специалисты в области панкреатологии едины во мнении: комбинация одного или более внешне средовых факторов в сочетании с известными или неизвестными генетическими объясняет большинство случаев хронического панкреатита [16], что нашло свое отражение в классификации хронического панкреатита M-ANNHEIM [17].

Естественное течение хронического панкреатита. Каковы же шансы, что за первой атакой панкреатита не последует хронизация? Так Sankaran и коллеги в недавнем метаанализе, основанном на 14 исследованиях указывают на 10 % вероятность формирования хронического панкреатита после одного или более приступов острого панкреатита, причем у мужчин риск хронизации выше, чем у женщин [18]. Относительно благоприятным в данном метаанализе считается изолированный приступ острого панкреатита вследствие желчнокаменной болезни: частота хронизации 9 %. В случаях, где панкреатит был связан с алкоголем и табаком частота хронизации была соответственно 65 % и 61 % [18].

Таким образом, естественное течение хронического панкреатита в значительном количестве случаев характеризуется прогрессированием и потерей функции органа с клиническими проявлениями мальнутриции и сахарного диабета.

Цель исследования: определить факторы риска формирования хронического панкреатита и факторы риска развития осложнений заболевания.

Задачи:

- определить диагностический статус у пациентов с типичными клиническими проявлениями хронического панкреатита в соответствии с классификацией M-ANNHEIM [17];
- установить значимость отдельных факторов риска в формировании хронического панкреатита;
- определить наиболее значимые факторы риска развития осложнений хронического панкреатита.

Исследование выполнено как ретроспективное наблюдательное, одномоментное, поперечное, моноцентровое.

Критерии включения в исследование:

- истории болезни пациентов, соответствующих критериям «определенного», «вероятного» и «пограничного» хронического панкреатита [17];
- факт госпитализации по поводу хронического панкреатита;
- период госпитализации 2014–2015 год.

Критерий исключения:

- отсутствие критериев хронического панкреатита M-ANNHEIM.

Пациенты. В исследуемую группу включено 86 пациентов с хроническим панкреатитом, госпитализированных в гастроэнтерологическое отделение УЗ «3 ГКБ». Среди них: 60,4 % мужчин (n = 52) и 39,6 % женщин (n = 34). Возраст пациентов на мо-

мент представления находился в диапазоне от 31 года до 85 лет ($M \pm m$: $54,08 \pm 14,7$ лет). Средний возраст начала заболевания составил $50,3 \pm 14,6$ лет. Известная продолжительность заболевания: от 1 года до 30 лет; средняя продолжительность заболевания $3,95 \pm 4,92$ лет.

Среди пациентов исследуемой группы наблюдалась следующая сопутствующая патология: желчно-каменная болезнь ($n = 16$), мочекаменная болезнь ($n = 5$), ишемическая болезнь сердца ($n = 12$), сахарный диабет ($n = 14$), хроническая болезнь почек различной этиологии со скоростью клубочковой фильтрации от 25 мл\мин до 43 мл\мин ($n = 10$), полипоз желчного пузыря ($n = 4$), полиостеоартроз с функциональной недостаточностью от второй до 4 стадий ($n = 8$), язва двенадцатиперстной кишки ($n = 5$), язва желудка ($n = 2$), цирроз печени ($n = 7$), дивертикул двенадцатиперстной кишки ($n = 2$), псориаз ($n = 2$), синдром Шегрена ($n = 1$), язвенный колит ($n = 4$), болезнь Крона ($n = 3$), первичный склерозирующий холангит ($n = 1$).

Диагноз хронический панкреатит был выставлен на основании диагностических критериев, предложенных в классификации M-ANNHEIM [17].

Диагностический статус, согласно M-ANNHEIM [17]:

«**Определенный**» хронический панкреатит – один или несколько из следующих критериев:

1. Кальцификация поджелудочной железы.

2. Умеренные или тяжелые изменения протоков поджелудочной железы (по Кембриджской классификации).

3. Выраженная постоянная экзокринная недостаточность поджелудочной железы (например, стеаторея, которая значительно уменьшается при приеме ферментов).

4. Типичная для хронического панкреатита гистологическая картина.

«**Вероятный**» хронический панкреатит – один или несколько из следующих критериев:

1. Легкие изменения протоков (по Кембриджской классификации).

2. Псевдокиста(ы) – постоянно существующая или рецидивирующая.

3. Патологические результаты функциональных тестов (показателей фекальной эластазы-1, секретинного теста, секретин-панкреозиминотестового теста).

4. Эндокринная недостаточность (например, патологические результаты теста толерантности к глюкозе).

«**Пограничный**» хронический панкреатит – это хронический панкреатит с типичной клинической картиной панкреатита, но при отсутствии критериев «вероятного» или «определенного» хронического панкреатита. Эта форма предполагается при развитии 1-го эпизода острого панкреатита в случае наличия или отсутствия следующих факторов:

1. Семейный анамнез заболеваний поджелудочной железы (например, другие члены семьи также болели острым панкреатитом или раком поджелудочной железы).

2. Имеют место факторы риска M-ANNHEIM:

- Multiple – многофакторная классификация;
- Alcohol – злоупотребление алкоголем;
- Nicotine – влияние никотина;
- Nutrition – нутритивные факторы;
- Heredity – наследственность;
- Efferentpancreaticduct factors – факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ;

● Immunological factors – иммунологические факторы;

● Miscellaneous and metabolic factors – различные другие и метаболические факторы.

Биохимическое исследование сыворотки крови: определялись общий белок, альбумин, общий билирубин, креатинин, мочевины, липидный спектр, аламинотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, амилаза, щелочная фосфатаза, гаммаглутамилтранспептидаза, K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Cl^- . Исследовался углеводный обмен: глюкоза натощак, гликемический профиль, гликозилированный гемоглобин. Всем пациентам выполнялся общий анализ крови, мочи, копрограмма.

Инструментальные исследования. Выполнялась электрокардиография в 12 отведениях, фиброэзофагогастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и/или компьютерная томография органов брюшной полости. Томограммы изучались в электронном окне, адаптированном к мягкотканной среде. Оценка результатов визуализирующих методов исследования проводилась в соответствии с Кембриджской шкалой [20]. У всех пациентов выполнен тест идентификации алкогольной зависимости «Gage».

Статистическая обработка. Для обработки статистических данных применялся пакет «STATISTICA 10», адаптированный для медико-биологических исследований.

Хронический панкреатит определенный констатирован у 28(33 %) пациентов, вероятный у 38 (44 %), пограничный у 20 (23 %).

Определена распространенность факторов риска хронического панкреатита в исследуемой группе в возрастном аспекте: молодой, зрелый, пожилой и старческий возраст (см. табл. 1).

В молодом и зрелом возрасте (31–59 года) самыми распространенными факторами риска были алкоголь (56 %), никотин (61 %) и нутритивный (47 %). В старческом возрасте (75–89 лет) основными факторами риска были нарушения оттока панкреатического секрета и различные метаболические и токсические факторы (по 89 %) (см. табл. 1).

При сравнительном анализе установлено, что частота алкогольной этиологии достоверно выше у пациентов в молодом, зрелом и пожилом возрасте, чем в старческом: p для всех пропорций $<0,05$. В то же время в старческом возрасте достоверно чаще, чем в других возрастных группах констатировано наличие факторов, затрудняющих отток панкреатического секрета и различные токсические и метаболические факторы: p для всех пропорций $<0,05$.

Обзоры и лекции

Таблица 1. Факторы риска развития хронического панкреатита в различных возрастных группах

Фактор риска	Возрастной диапазон, лет			
	31–44, n = 27	45–59, n = 28	60–74, n = 21	75–89, n = 9
Alcohol, N и %	14 ¹ (52 %)	17 ¹ (61 %)	6 ¹ (29 %)	0 ¹ (0 %)
Nicotine N и %	16 (59 %)	18 (64 %)	14 (67 %)	4 (44 %)
Nutrition N и %	12 (44 %)	14 (50 %)	7 (50 %)	3 (33 %)
Heredity N и %	7 (26 %)	5 (18 %)	1 (7 %)	0 (0 %)
Efferentpancreaticduct N и %	9 ² (33 %)	12 ² (43 %)	9 ² (43 %)	8 ² (89 %)
Immunological N и %	8 (30 %)	7 (25 %)	3 (14 %)	0 (0 %)
Miscellaneous and Metabolic N и %	8 ³ (30 %)	13 ³ (43 %)	13 ³ (62 %)	8 ³ (89 %)

1 – P < 0,05.

2 – P < 0,05.

3 – P < 0,05.

У 7 пациентов хронический панкреатит развился на фоне дислипидемии с преобладанием гипертриглицеридемии. У этих пациентов коэффициент атерогенности определен в диапазоне от 5,7 до 15. У 4 пациентов возрастной группы до 44 лет сосуществующими заболеваниями были: первичный склерозирующий холангит, болезнь Крона, псориаз, синдром Шегрена.

При анализе факторов риска развития хронического панкреатита выявлено, что у только у 2 пациентов присутствовало по 1 фактору риска (метаболический (M) и нарушение оттока панкреатического секрета (E)); у 42 – 2 фактора риска; у 34 – 3, у 8 – 4 и более факторов риска (см. рис. 1).

Как видно из рисунка 1, у 98 % пациентов исследуемой группы присутствовало несколько факторов риска развития хронического панкреатита. Проанализирована частота явления «два и более фактора риска (A+N+N)» в двух группах пациентов: 1 – молодой и зрелый возраст (n = 53) и пожилой и старческий (n = 33). «Два и более фактора риска (A+N+N)» в 1 группе присутствовали у 28 из 53 (52,8 %) пациен-



Рисунок 1. Сочетание факторов риска хронического панкреатита в исследуемой группе

тов. Во второй группе «два и более фактора риска (A+N+N)» присутствовали у 6 из 33 пациентов. Установлено, что в 1 группе частота изучаемого явления встречалась достоверно чаще, вероятность ошибки точным методом Фишера p = 0,012.

Проанализирована частота явления «два фактора риска (M+E)» в двух группах пациентов: 1 – молодой и зрелый возраст (n = 53) и пожилой и старческий (n = 33). «Два фактора риска (M+E)» в 1 группе присутствовали у 3 из 53 пациентов. Во второй группе «два фактора риска (M + E)» присутствовали у 12 из 33 пациентов. Установлено, что во 2 группе частота изучаемого явления встречалась достоверно чаще, вероятность ошибки точным методом Фишера p = 0,004.

Таким образом, в возрастной группе от 31 до 59 лет у основной массы пациентов (52,8 %) констатированы факторы риска хронического панкреатита, которые относят к ассоциированным со стилем жизни. Поэтому хронический панкреатит в молодом и зрелом возрасте, можно назвать заболеванием, ассоциированным с образом жизни (lifestyle-related diseases). Впервые этот термин применительно к хроническому панкреатиту опубликован Otsuki и коллегами в 2007 году [21].

В исследуемой группе мы наблюдали обратимые и необратимые осложнения заболевания (см. табл. 2).

Таблица 2. Осложнения хронического панкреатита в разных возрастных группах

Осложнения	Возраст			
	31–44	45–59	60–74	75–89
Экзокринная недостаточность	23(85 %)	21(78 %)	14(67 %)	8(89 %)
Эндокринная недостаточность	3(11 %)	6(21 %)	2(10 %)	2(22 %)
Желтуха	15(56 %)	13(46 %)	5(24 %)	3(33 %)
Кисты	2(7 %)	4(14 %)	1(5 %)	2(22 %)
Деструкция	2(7 %)	3(11 %)	0(0 %)	0(0 %)
Инвазия в соседние органы	1(4 %)	0(0 %)	3(14 %)	0(0 %)
СПГ	3(11 %)	3(11 %)	1(5 %)	1(11 %)
Новообразования	1(4 %)	1(4 %)	0(0 %)	2(22 %)
n	27	28	21	9

При включении в логистический регрессионный анализ всех семи групп факторов риска обнаружены наиболее значимые в развитии осложнений: в возрасте от 31 до 59 лет:

	B	Стд. ошибка	Вальд	ст. св.	Знч.	Exp(B)
Immunological	-1,419	0,651	4,750	1	0,029	0,242
Константа	0,288	0,540	0,284	1	0,032	1,333

В возрасте старше 60 лет:

	B	Стд. ошибка	Вальд	ст. св.	Знч.	Exp(B)
Miscellaneous	3,219	1,225	6,907	1	0,009	25,000
Константа	-2,996	1,025	8,547	1	0,003	0,050

ROC-анализ позволил выявить информативность наличия данного признака (см. рис. 2).

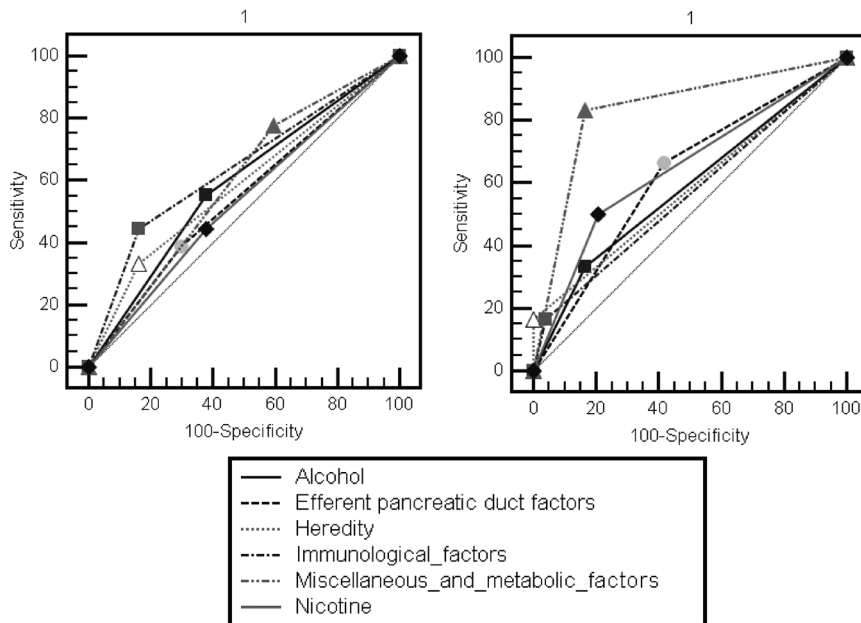


Рис. 2. Информативность признака: а – «Immunological factors» у пациентов в возрасте до 60 лет (Immunological factors – площадь под кривой 0,641 (95 % ДИ 0,477–0,805)); б – «Miscellaneous factors» у пациентов в возрасте старше 60 лет (Miscellaneous factors – площадь под кривой 0,833 (95 % ДИ 0,638–0,999))

В качестве иллюстрации полиэтиологичности хронического панкреатита приводится выписка из истории болезни пациента К., 32 лет. Пациент госпитализирован в гастроэнтерологическое отделение УЗ «З ГKB» 12.04.2015 года с абдоминальным болевым синдромом, многократной рвотой, не приносящей облегчения. В течение предшествующих двух лет дважды был госпитализирован в хирургическое отделение УЗ «БСМП» г. Минска с подобной клинической картиной, где был выставлен диагноз «острый панкреатит». Данное ухудшение пациент связывает с участием в загородном пикнике, где со слов пациента он выпил 50 грамм водки и съел небольшой кусок шашлыка. В целом алкоголь употребляет несколько раз в год, до 100 мл вина. Работает. Не курит. Не женат. Объективное исследование: Правильного телосложения. Рост 181 см, вес 72 кг, индекс массы тела 22 кг/м². Под кожей век обнаружены ксантелазмы в виде плоских узелков желтого цвета. При перкуссии и аускультации сердца и легких особенностей не выявлено. Отмечается вздутие живота. На коже живота цианотические пятна. Болезненность при пальпации в эпигастрии, в правом пояснично-реберном углу, симптом «резинового живота».

Лабораторно в общем анализе крови определен лейкоцитоз до $12 \cdot 10^9$ /л, диастаза мочи до 600 ед/л. Биохимический анализ крови выполнен после третьего по счету забора крови из вены на пятый день госпитализации. Во время первых двух заборов в сыворотке наблюдался хилез и получить количественные данные по отдельным показателям в автоматическом биохимическом анализаторе не представлялось возможным. Была констатирована гиперamilаземия до 1200 ИЕ/л и гипертриглицеридемия до 9 ммоль/л.

При ультразвуковом исследовании выявлено увеличение размеров головки поджелудочной железы

до 32 мм, неровность ее контуров, снижение эхогенности паренхимы. В ткани железы обнаружены гиперэхогенные участки без акустической тени до 3–4 мм в диаметре («фиброзные тяжи»). Максимальный диаметр главного панкреатического протока в области тела до 4–5 мм. Констатирована спленомегалия: 150 мм*65 мм, расширение селезеночной вены до 10 мм, портальной до 14 мм. При фиброгастродуоденоскопии признаки эритематозной гастродуоденопатии.

На основании клинических данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований выставлен диагноз: хронический панкреатит, вероятный, смешанной этиологии, обострение. Гипертриглицеридемия.

Пациенту назначено следующее лечение: кеторолак 0,03 внутримышечно 3 раза в сутки; омепразол 0,04 2 раза в сутки внутривенно; антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г/сутки + метранидазол 0,5 г/сутки внутривенно), пентоксифиллин 0,1 на 400 мл физиологического раствора внутривенно. Болевой синдром и рвота купированы в течение 48 часов. Добавлен к лечению панкреатин в минимикросферах по 25 000 внутрь во время приема пищи 3 раза в день. Кеторолак отменен через 5 дней. Лечение продолжено до 10 дней. Пациенту рекомендовано:

- соблюдение диеты: прием пищи 5–6 раз в сутки. Способ приготовления пищи: варка, на пару, тушение, запекание. Исключить свежие овощи и фрукты, продукты и блюда промышленного приготовления, консервирования и маринады, легко усваиваемые углеводы;
- наблюдение гастроэнтеролога 1 раз в год; УЗИ органов брюшной полости 1 раз в год;
- прием розувостатина 5 мг на ночь на 2 месяца с последующим контролем липидного спектра, транс-аминаз и коррекцией дозы при необходимости;

Обзоры и лекции

- прием панкреатина в минимикросферах по 10 000 3 раза в день во время еды.

Данная история болезни демонстрирует классическое течение хронического панкреатита с рецидивирующими приступами абдоминальных болей 1–2 раза в год на фоне гипертриглицеридемии. Текущее обострение было спровоцировано минимальным количеством алкоголя и «неподходящей» пищей. В дальнейшем при соблюдении рекомендаций имеются основания предполагать благополучное течение заболевания в результате коррекции липидного спектра и полного исключения алкоголя.

Определенный диагноз хронического панкреатита констатирован у 28 (33 %) пациентов, вероятный у 38 (44 %), пограничный у 20 (23 %). Отсутствие уверенности в диагнозе не позволяет обеспечить эффективное лечение и мониторинг пациентов с хроническим панкреатитом.

У 52,8 % пациентов молодого и зрелого возраста хронический панкреатит был ассоциирован с образом жизни: присутствовали следующие факторы риска: A+N+N.

В молодом и зрелом возрасте формирование осложнений ассоциировано с наличием иммунологического фактора риска, а в пожилом и старческом с различными метаболическими и токсическими факторами (ROC 0,641 и 0,833 соответственно).

Литература

1. Jupp, J. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis / J. Jupp, D. Fine, P. D. Johnson // *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, iss. 3. – P. 219–231.

2. Shimizu, K. Chronic pancreatitis. Its epidemiology and symptoms / K. Shimizu, K. Shiratori // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* – 2010. – Vol. 99, iss 1. – P. 36–40.

3. Vege, S. S. American Gastroenterological Association Institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts / S. S. Vege [et al.] for the Clinical Guidelines Committee // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 148, iss. 4. – P. 819–822.

4. Маев, И. В. Панкреатиты / И. В. Маев, Ю. А. Кучерявый // *Болезни поджелудочной железы: практическое руководство.* – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 223–489.

5. Apte, M. V. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis / M. V. Apte [et al.] // *Gut.* – 1999. – Vol. 44, iss. 4. – P. 534–41.

6. Pandol, S. J. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis / S. J. Pandol [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* – 2011. – Vol. 35. – P. 830–837.

7. Yadav, D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 144. – P. 1252–1261.

8. Diehl, A. K. Gallstone size and risk of pancreatitis / A. K. Diehl [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 1997. – Vol. 157. – P. 1674–1678.

9. Venneman, N. G. Small gallstones are associated with increased risk of acute pancreatitis: potential benefits of prophylactic cholecystectomy? / N. G. Venneman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 100. – P. 2540–2550.

10. Yen, S. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis / S. Yen, C. C. Hsieh, B. MacMahon // *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 116. – P. 407–414.

11. Layer, P. Early and late onset in idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. Different clinical courses / P. Layer, E. P. DiMagno // *Surg Clin North Am.* – 1999. – Vol. 79. – P. 847–860.

12. Ammann, R. W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis / R. W. Ammann, B. Muellhaupt // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116. – P. 1132–1140.

13. Umehara, H. Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, Labor and Welfare Japan G4 team. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concepts and details / H. Umehara [et al.] // *Mod. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 22. – P. 1–14.

14. Maida, M. Progressive multi-organ expression of immunoglobulin G4-related disease: a case report / M. Maida [et al.] // *World J. Hepatol.* – 2013. – Vol. 5. – P. 336–339.

15. Sankaran, S. J. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis / S. J. Sankaran [et al.] // *Gastroenterology.* – 2015. – Vol. 149. – P. 1490–1500.

16. Schneider, A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Lühr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 42. – P. 101–119.

17. Shrikhande, S. V. Comparison of histological features and inflammatory cell reaction in alcoholic, idiopathic and tropical chronic pancreatitis / S. V. Shrikhande [et al.] // *Br. J. Surg.* – 2003. – Vol. 90. – P. 1565–1572.

18. Singer, M. V. Revised classification of pancreatitis. Report of the Second International Symposium on the Classification of Pancreatitis in Marseille, France, March 28–30, 1984 / M. V. Singer, K. Gyr, H. Sarles // *Gastroenterology.* – 1985. – Vol. 89. – P. 683–685.

19. Axon, A. T. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in chronic pancreatitis. Cambridge classification / A. T. Axon // *Radiol. Clin. North Am.* – 1989. – Vol. 27. – P. 39–50.

20. Otsuki, M. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases / M. Otsuki, M. Tashiro // *Intern Med.* – 2007. – Vol. 46, iss. 2. – P. 109–113.

Поступила 29.12.2016 г.