

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Богомолов Алексей Юрьевич**

**ОПТИМИЗАЦИЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ  
ОСЛОЖНЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО  
ПАНКРЕАТИТА**

14.01.17– Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Натальский Александр Анатольевич

Рязань – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (обзор литературы).....	12
1.1 Общие представления о хроническом панкреатите и генетических предрасположенностях .....	15
1.2 Полиморфизмы гена катионического трипсиногена (PRSS1).....	20
1.3 Полиморфизмы гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1).....	23
1.4 Полиморфизмы гена муковисцидоза (CFTR) .....	26
1.5 Полиморфизмы гена алкогольдегидрогеназы (ADH) .....	28
1.6 Современные аспекты хирургического лечения хронического панкреатита и роль определения генетических предикторов.....	31
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
2.1 План исследования.....	34
2.1.1 Группы пациентов .....	34
2.1.2 Критерии включения в исследование .....	46
2.1.3 Критерии невключения в исследование .....	46
2.1.4 Критерии включения в основную группу .....	47
2.1.5 Периоды в ходе проведения исследования .....	48
2.2 Методы исследования.....	48
2.2.1 Сбор и оценка клинических данных .....	48
2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования .....	51
2.2.3 Исследование полиморфизмов генов.....	54
2.2.4 Оценка качества жизни у пациентов в первой группе .....	56
2.2.5 Статистическая обработка полученных результатов .....	57
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	59
3.1 Распространенность хронического панкреатита и хирургическая активность на примере Рязанской области.....	59

3.2	Данные анамнеза заболевания и опроса пациентов .....	61
3.3	Данные дополнительных методов диагностики у больных хроническим панкреатитом .....	62
3.4	Оценка стадии и тяжести хронического панкреатита .....	70
3.5	Исследование полиморфизмов генов .....	72
3.6	Определение полиморфизмов генов у пациентов с кистозной формой хронического панкреатита .....	81
3.7	Клинические примеры .....	82
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	88
	ВЫВОДЫ .....	97
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	99
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
	ПРИЛОЖЕНИЯ.....	119

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Хронический панкреатит (ХП) – хроническое заболевание поджелудочной железы (ПЖ), проявляющееся длительным прогрессирующим течением с морфологической перестройкой паренхимы ПЖ и ее протоков [7,32]. На сегодняшний день ХП является социально значимым заболеванием, отмечается омоложение заболевания, рост распространенности преимущественно среди лиц трудоспособного возраста, что является причиной длительных сроков нетрудоспособности или инвалидизации.

ХП определяется как мультифакториальное и полипатогенетическое заболевание. Среди причин развития ХП на первом месте находится злоупотребление алкоголем, курение, заболевания желчевыводящих путей и наследственные факторы [15,23,30].

Наследственный панкреатит (НП) на протяжении многих лет оставался редкой, отчасти казуистической, патологией ПЖ и только развитие технологий определения генотипа в середине 90–х годов XX века позволило выявить ряд мутаций и описать НП [35,73,139,147].

Сейчас наследственный панкреатит является широкой и неоднородной нозологической формой, так как кроме предполагаемой ранее и выявленной первой мутации гена катионического трипсиногена (PRSS1), которая является доминантной, выявлено большое число рецессивных мутаций, являющихся предикторами развития ХП [81].

Проведено немалое количество клинических исследований, результаты которых демонстрируют особенности течения и диагностические особенности НП, вызванного мутациями и генетическими дефектами, а так позволяют уточнить тип наследования [64,100,120,136,147].

Мутации в генах панкреатического секреторного ингибитора трипсина, катионического трипсиногена, трансмембранного регулятора кистозного фиброза

(муковисцидоза) обнаруживаются со стабильно высокой частотой у пациентов с наследственной патологией ПЖ, например, в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза – около 25%, в гене панкреатического секреторного ингибитора трипсина – в 20%, показатели в 3–8 раз превышающие общую пенетрантность гена в популяции [50,66,85,128,130]. Обозначенные генетические особенности могут самостоятельно вызывать развитие ХП или, чаще, быть фактором риска. Например, у пациента с полиморфизмом R122H в гене PRSS1 риск развития ХП при условии злоупотребления алкоголем превышает 40% [67,106,112,114,117,141].

В XXI веке определение генетических особенностей и предрасположенностей находит своё применение в различных клинических специальностях: онкологии, кардиологии, сосудистой хирургии, офтальмологии и других [29,39]. Не исключено, что в ближайшем будущем парадигма доказательной медицины сменится на медицину индивидуальную, основанную на генотипировании пациентов. Проспективных многоцентровых исследований, посвященных анализу связи генетических изменений и вероятности развития ХП и особенностей его течения, к настоящему моменту в РФ не проводилось. Выявление генетической предрасположенности позволит предотвращать клиническую манифестацию осложненных форм ХП и, возможно, выработать новые комплексные подходы к диагностике, профилактике и своевременному выявлению показаний к хирургическому лечению ХП.

### **Степень разработанности темы исследования**

Работ, посвященных генетическим аспектам диагностики хронического панкреатита в настоящее время немало, однако, спектр генетических полиморфизмов, оптимальных для комплексной диагностики ХП в клинической практике, не определен. В литературе встречаются зачастую противоречивые сведения о роли того или иного полиморфизма в патогенезе развития ХП и значимости его определения. Так же существует разногласие между результатами

исследований европейских и азиатских научных центров. Таким образом, определение оптимального диагностического спектра генетических полиморфизмов позволит своевременно выявлять ХП и выполнять его хирургическое лечение до развития декомпенсированных осложнений.

### **Методология и методы исследования**

Для реализации поставленных в диссертационном исследовании задач применялась методика поперечного аналитического исследования с соблюдением методологии выполнения случай-контроль исследования с позиций доказательной медицины.

### **Цель исследования**

Целью настоящей работы является улучшение методов диагностики осложненных клинических форм хронического панкреатита путем оценки клинического значения полиморфизмов генов катионического трипсиногена (PRSS1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), алкогольдегидрогеназы (ADH).

### **Задачи исследования**

- 1) Изучить распространенность хронического панкреатита в Рязанской области.
- 2) Провести анализ клинических проявлений (возраст манифестации, частота осложнений, тяжесть течения) у больных с хроническим панкреатитом.
- 3) Изучить полиморфизм генов у пациентов с осложненными и неосложненными формами ХП, дать сравнительную характеристику изученных полиморфизмов.

- 4) Уточнить прогностические признаки развития хронического панкреатита.
- 5) Уточнить показания к хирургическому лечению пациентов с хроническим панкреатитом с учетом результатов генотипирования.

### **Научная новизна**

Впервые изучены распространенность и закономерности развития хронического панкреатита в Рязанской области.

Впервые в рамках одномоментного исследования выполнен комплексный генетический скрининг пациентов с хроническим панкреатитом. Впервые определена и статистически обработана частота носительства полиморфизмов в генах муковисцидоза–1 (CFTR–1), муковисцидоза–2 CFTR–2, панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK 1, катионного трипсиногена PRSS1, алкогольдегидрогеназы АДГ при различных клинических формах хронического панкреатита у пациентов старше 18 лет в российской популяции.

Впервые изучены особенности течения хронического панкреатита, особенности хирургического лечения, прогноза, возможные сочетанные факторы риска у больных с наличием указанных полиморфизмов.

### **Теоретическая значимость работы**

Полученные результаты позволяют по–новому взглянуть на роль генетических факторов– полиморфизмов генов муковисцидоза–1 CFTR–1, муковисцидоза–2 CFTR–2, панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK 1, катионного трипсиногена PRSS1, алкогольдегидрогеназы АДГ в формировании хронического панкреатита, особенностях его клинического течения, в развитии осложненных клинических форм. Полученные данные могут послужить основой для проведения дальнейших научных исследований, направленных на изучение генетических факторов риска заболеваемости хроническим панкреатитом.

## **Практическая значимость**

У больных ХП, которым показано либо проведено хирургическое лечение, достоверно чаще встречается мутация гена АДГ и гена катионического трипсинагена PRSS1 по сравнению со здоровыми представителями популяции, определяя более высокий риск структурной перестройки паренхимы поджелудочной железы, а также более высокий риск осложненных клинических форм хронического панкреатита.

Наличие указанных полиморфизмов является неблагоприятным прогностическим фактором ответа на проводимое лечение.

Широкая встречаемость полиморфизма гена АДГ при нарастающей распространенности и доступности генетических методов исследования позволит выявлять пациентов с ХП, характеризующихся высоким риском развития осложнений и менее благоприятным прогнозом течения заболевания.

Проведенное исследование позволит своевременно выполнять резекционные вмешательства на головке поджелудочной железы.

## **Степень достоверности результатов**

Достоверность и обоснованность полученных результатов исследования основывается на глубоком анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертационной работы, достаточном объеме исследуемой выборки пациентов, строгом соблюдении правил проведения применяемых методик и точной обработке полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных. Достоверность первичной документации исследования подтверждена их экспертной оценкой.

## **Основные положения, выносимые на защиту**

- 1) Отмечается рост распространенности осложненных клинических форм



хронического панкреатита в России и Рязанской области.

- 2) Для осложненных клинических форм характерно омоложение контингента пациентов.
- 3) Течение осложненных клинических форм хронического панкреатита имеет генетическую предрасположенность.
- 4) Течение хронического панкреатита можно прогнозировать с помощью определения полиморфизма гена АДГ (*ADH1B*\*2)
- 5) Изучение генотипов пациентов позволяет оптимизировать и индивидуализировать хирургическое лечение хронического панкреатита.

### **Внедрение в клиническую практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу 1,2,3-го хирургических отделений ГБУ РО ГК БСМП г. Рязани. Результаты работы включены в педагогическую практику кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и используются профессорско-преподавательским составом кафедры на лекциях, занятиях, семинарах со студентами V–IV курсов лечебного факультета, клиническими ординаторами и аспирантами кафедры, указаны в методических рекомендациях.

### **Апробация работы**

Результаты работы докладывались и обсуждались на Международном научном форуме «Неделя науки-2018» (Ставрополь, 2018), Всероссийской научно-практической конференции хирургов, посвященной 90-летию профессора Анатолия Леоновича Гущи (Рязань, 2019), XXII Съезде Общества эндоскопической хирургии России (Москва, 2019), на региональных заседаниях общества хирургов г. Рязани (Рязань, 2018). Получен патент РФ на полезную модель № 2665972. Зарегистрировано рационализаторское предложение № 1604 от 13.09.2019.

## **Публикации**

Результаты диссертационного исследования отражены в 15 печатных работах, 8 из которых опубликованы в журналах, включенных Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, в том числе 4 в журналах, входящих в международные цитатно-аналитические базы Scopus и Web of Science.

## **Степень личного участия в работе**

Личное участие автора заключалась в непосредственном опросе и обследовании 108 пациентов с хроническим панкреатитом (осложненными и неосложненными формами). Во время подготовки к проведению диссертационного исследования были приобретены навыки забора биологических образцов, выделения ДНК из лейкоцитов цельной крови и освоены теоретические основы проведения ПЦР.

Автор осуществлял курацию включенных в исследование пациентов на этапе стационарного лечения и постгоспитальной терапии. Выполнен сбор, анализ и статическая обработка первичной медицинской документации, статистическая обработка полученных данных. Автором также проведен анализ распространенности хронического панкреатита на примере Рязанской области. Сформулированы выводы, разработаны клинические рекомендации.

## **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 123 страницах печатного текста, включает в себя оглавление, введение, обзор литературы, материалов и методов, полученных

эпидемиологических, клинико–лабораторных, генотипических результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка используемой литературы, состоящего из 54 отечественных и 93 иностранных источников, 1 приложения, проиллюстрирована 22 рисунками и 34 таблицами.

## **ГЛАВА 1. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ОСЛОЖНЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (обзор литературы)**

Актуальной проблемой современной хирургии является разработка эффективных способов хирургического лечения хронического панкреатита (ХП) и своевременное, до наступления тяжелых осложнений, выполнение такого лечения. Это обусловлено тем, что, несмотря на растущий уровень современной клинической медицины, в развитых странах мира регистрируется ежегодный прирост заболеваемости ХП: за последние 30 лет – более чем в 2 раза.

На сегодняшний день в странах Евросоюза заболеваемость ХП находится на уровне 25,0–26,4 случаев на 100 тыс. населения, в РФ – 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения в год [132].

В среднем заболеваемость ХП в странах с высоким уровнем развития медицины находится в пределах 5–27 случаев на 100 тыс. населения в год; в мире в целом – 1,6–33 случаев на 100.000 населения в год, при этом в последние годы регистрируется стабильная тенденция к росту заболеваемости. Например, за последние 25 лет в Европе и Японии число заболевших возросло в три раза, в США ежегодно отмечается увеличение заболеваемости на 0,8 случаев на 100.000 населения [137].

Наиболее часто клиническая манифестация отмечается во втором периоде зрелого возраста (35–50 лет) (согласно периодизации, принятой на 7-й Всероссийской научной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии).

В европейских странах и США средний возраст пациентов снизился с 53 до 40 лет (с момента верификации нозологии), так же отмечается рост доли пациенток женского пола в среднем на 30%. У 33,3 % пациентов осложненных клинические формы ХП, приводящие к длительным и повторяющимся периодам нетрудоспособности, в 15% случаев отмечается первичная инвалидизация.

Летальность после верификации диагноза ХП равна 20% в течение первых 10 лет и более 50% – в течении 20 лет, в среднем 12%. 15– 20% летальных случаев пациентов с ХП связаны с развитием обострений панкреатита, части случаев приходится на развитие инфекционных, гнойно–септических осложнений, белково–энергетических нарушений, декомпенсации панкреатогенного сахарного диабета, развитием выраженных нарушений функции печени и почек.

Наиболее частыми и клинически значимыми осложнениями ХП являются: наружные и внутренние панкреатические свищи, постнекротические псевдокисты, портальная гипертензия и ее осложнения, дуоденостаз и механическая желтуха, хронический абдоминальный болевой синдром [40,41,48].

Болевой синдром является наиболее выраженным клиническим синдромом при ХП (рецидивирующая или постоянная боли в верхней половине живота, зачастую связанная с приемами пищи или алкоголя), при этом боль может быть настолько продолжительной и интенсивной, что купировать ее консервативными средствами, в т.ч. наркотическими анальгетиками, иногда невозможно, болевой синдром не снижается или рецидивирует сразу же после окончания курса медикаментозного лечения. В большинстве случаев именно болевой синдром мотивирует пациентов обращаться за хирургической помощью.

Проведены рандомизированные исследования, которые с высокой степенью достоверности показали, что хирургические вмешательства в лечении ХП оказывают положительное влияние на дальнейший патогенез процесса, замедляет и отдалает этап "выгорания" паренхимы ПЖ и нарастание эндокринной и экзокринной недостаточности с развитием синдрома мальдигестии.

В настоящее время выделен в особую форму так называемый хронический головчатый панкреатит (ХГП), он же «псевдотуморозный» или «индуративный» панкреатит, панкреатит с «воспалительной массой в головке» (*inflammatory mass in the head of pancreas*), подобное разделение обусловлено особенностями этиопатогенеза, клинических проявлений и высокой потребности такие пациентов в хирургическом пособии. Под этой формой панкреатита подразумевается панкреатит, осложнения которого (механическая желтуха, портальная

гипертензия, хроническая абдоминальная боль) обусловлены преимущественно структурной перестройкой (фиброзом и склерозом) паренхимы головки ПЖ. По результатам анализа современной литературы две трети пациентов, нуждающихся в проведении хирургических вмешательств, страдают именно ХГП. Для такой когорты пациентов отмечается низкая эффективность консервативной, в том числе, антисекреторной, терапии, которая в 46% случаев оказывается недостаточной для купирования клинических проявления заболевания.

Показанием к резекционным вмешательствам при ХГП являются развитие осложненных клинических форм ХП: компрессия желчевыводящих протоков и синдром механической желтухи, компрессия двенадцатиперстной кишки и синдром дуоденостаза, компрессия воротной вены и развитие синдрома портальной гипертензии с его вторичными осложнениями, хроническая панкреатическая протоковая гипертензия, кисты поджелудочной железы, наружные или внутренние свищи, выраженный абдоминальный болевой синдром [53].

Согласно рандомизированным исследованиям Н. G. Beger, M. W. Buchler (2008), Ch. Frey (2003) и J. Izbicki (1997, 2011) необратимое нарастание патоморфологических изменений паренхимы головки ПЖ приводит к образованию стриктур проксимального отдела главного панкреатического протока, фиброзно-кистозной перестройки протоков второго и третьего порядка, сопровождающиеся стойкими болями, развитием алиментарных нарушений и эндокринной недостаточности вследствие атрофии островкового аппарата и склерозирования ткани ПЖ.

Многочисленные работы по изучению наследственного панкреатита (НП), выполненные до наступления эпохи генетического анализа, показали, что у многих пациентов НП имеет схожие черты манифестации и дальнейшего клинического течения, особенности формирования осложненных клинических форм ХП, в развитии методик анализа мутаций и полиморфизмов генов был выявлен ряд специфических полиморфизмов некоторых генов, приводящих к

синтезу белков (ферментов) с нарушенной структурой и, соответственно, функцией.

Необратимая структурная перестройка в результате патологического процесса, замещение нормальной паренхимы соединительной тканью, хроническая компрессия и стриктура проксимального отдела главного панкреатического протока определяют необходимость резекционного вмешательства достаточного объема паренхимы ПЖ.

Осложнение подобных изменений развитием синдрома механической желтухи, стеноза двенадцатиперстной кишки, снижение массы тела в результате мальдигестии в существенной мере затрудняет дифференцировку опухолевого процесса в поджелудочной железе от ХП, существенно утяжеляют течение раннего послеоперационного периода, увеличивают риск развития местных и системных послеоперационных осложнений в раннем послеоперационном периоде [47].

Таким образом, своевременное выявление предикторов осложненного течения ХП – генетических полиморфизмов – способствует выполнению хирургических вмешательств в адекватном объеме и своевременно, до развития клинически значимых осложнений, способных значительно увеличить интра–и послеоперационные риски [14,21,82,90,91,136].

### **1.1 Общие представления о хроническом панкреатите и генетических предрасположенностях**

В настоящее время хронический панкреатит (ХП) определяется, как полиэтиологическое заболевание ПЖ, характеризующееся инфильтрацией мезенхимальными клетками паренхимы и протоковой системы ПЖ, что впоследствии приводит к развитию необратимых изменений экстрацеллюлярного матрикса и фиброза и склероза ПЖ.

На протяжении многих десятилетий главенствовало мнение о распространении ХП преимущественно среди малообеспеченных граждан, более

распространенное в неблагополучных регионах и развивающихся странах, что объяснялось употреблением в пищу продуктов сомнительного качества, употреблением спиртных напитков и курением. Современные многоцентровые клинические исследования показали несостоятельность такой теории и её безосновательность.

ХП не является однородным заболеванием с единой этиологической причиной. На сегодняшний день ХП оценивается как мультифакториальное заболевание, развитие которого зависит от воздействия множества неблагоприятных факторов внешней среды и поведенческих особенностей индивидуума на фоне внутренних предрасполагающих факторов. Совокупность всех факторов определяет вероятность развития ХП в течение жизни человека и тяжесть характера течения.

Следует отметить, что характер и тяжесть течения ХП может существенно различаться у разных пациентов, что зависит от своевременно начатого лечения, степени приверженности к лечению и изначальной (генетической) предрасположенности к ХП [58,92,111,122,138].

Мнение об исключительной роли употребления алкогольных напитков в формировании алиментарного панкреатита и ранее вызывало сомнения, поскольку далеко не у всех лиц, длительно злоупотребляющих алкоголем и имеющих схожие образ жизни и пищевые особенности, развивается ХП.

Предполагалось, что существуют внутренние, эндогенные «модификаторы болезни», какие-либо индивидуальные особенности. Работы в изучении генотипа человека и выявлении полиморфизмов ряда генов позволили объяснить индивидуальную склонность пациентов к развитию ХП и формированию его осложненных клинических форм. Генетические особенности, полиморфизмы и мутации, определяют высокую восприимчивости индивидуума к факторам агрессии внешней и внутренней среды за счет уменьшения активности защитных внутри- и внеклеточных механизмов защиты ПЖ.

В современной литературе всё большее распространение получают публикации о высоком прогностическом значении генетических особенностей в



плане раннего выявления различных заболеваний и о скрининговых исследованиях полиморфизмов [44].

Если речь идет о так называемом наследственном панкреатите, то еще в 1990–х гг. такая патология определялась как редкое заболевание ПЖ, проявляющееся рецидивирующими приступами ОП, расстройствами функции пищеварения, хронической абдоминальной болью, высоким риском развития онкологических заболеваний.

В настоящее время установлено, что существует большое разнообразие возможных ассоциаций генотипа/фенотипа наследственного панкреатита: прямой аутосомный доминантный тип наследования предрасположенности к заболеванию с очень высокой вероятностью клинической манифестации (доминантные полиморфизмы гена PRSS1), а так же генетические особенности без Менделевского наследования и характеризующееся слабой корреляцией с клиническими проявлениями (полиморфизмы генов панкреатического секреторного ингибитора трипсина и муковисцидоза), ряд редких модификаторов заболевания выявляется лишь в крупных мультицентровых клинических исследованиях: мутации трипсина анионического, химотрипсина и др. [107]

Следовательно, определение генетических мутаций у пациента, в том числе, генов ПИТ, генов PRSS1, гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза–1 и –2, гена алкогольдегидрогеназы (АДГ) (ADH1B) и др. послужило причиной к изменению представлений о патофизиологии ХП, определяя влияние факторов агрессии на выраженность клинических проявлений, формирование осложнений и возраст развития патологии [80,101,125,145].

Упоминая об изменении концепции патофизиологии ХП, следует отметить серию важных и небезынтересных фактов, ставших сегодня историей панкреатологии. Наследственный панкреатит был впервые изучен в клинике Мейо (США) в 1952 году M.W. Comfort и A.G. Steinberg, которые впервые предположили возможные генетические особенности как фактор развития ХП. Курируя семью с четырьмя верифицированными и двумя вероятными случаями «детского» ХП с рецидивирующим течением, авторами было отмечено, что

патология характеризуется аутосомно–доминантный типом наследования с неполной пенетрантностью в пределах 80%. Дальнейшие научные работы в клинике Мейо на протяжении последующих 10 лет выявили еще семьи со схожим характером заболевания.

Важным фактом исследований явилось обнаружение аминокацидурии у представителей 4–х семей из 5–ти курируемых в 1962 году. В 1962г. Так же увидела свет первая публикация, посвященная изучению характера заболевания в семьях с НП не из клиники Мейо, в которой была описана французская семья с аналогичными признаками по сравнению с данными из США. Следующее сообщение еще одной семьи с НП вновь последовало из США и послужило закатом «первой волны» научных работ, посвященных описанию отдельных семейных случаев наследственного панкреатита.

Высокий интерес в хирургическом и гастроэнтерологическом сообществах к проблеме НП способствовал дальнейшим исследованиям, включающим уже гораздо большее число клинических наблюдений по всему миру.

В относительно более поздних исследованиях с описанием ряда случаев НП обнаруживались схожие закономерности и выдвигались новые теории патогенеза. Как правило, приступы панкреатита характеризовались рецидивами эпизодов болевого синдрома в сочетании с повышением уровня амилазы в крови, а иногда и повышением температуры тела. Примечательно, что и у здоровых родственников наблюдаемых пациентов с НП была случайно выявлена гиперамилазурия. Затем было выявлено, что эти признаки встречались и у других семей, члены которых страдали с детства рецидивирующим ХП [68,89,99,123].

В 1972 г. R. McElroy и P. Christiansen описали семью, в которой десять членов имели выраженные клинические признаки ХП, было скринировано еще 16 родственников, у которых были выявлены отдельные симптомы панкреатита без клинически ярких проявлений.

Также в данном исследовании выявлена высокая частоту тромбоза селезеночной и воротной вен в указанной семье, что косвенно говорит о рецидивирующем течении НП, возможно в виде приступов ОП.

Крупнейшая работа, посвященная изучению НП в период отсутствия генетического анализа, принадлежит J.R. Sibert (1978). Автором выявлено 72 больных предположительно НП в 7 различных семьях в Соединенном Королевстве. Патология наследовалась доминантно с пенетрантностью, варьирующей в пределах 80%. Необходимо отметить клиническую манифестацию в раннем возрасте (в среднем 13,6 лет), что было также сопоставимо с данными других авторов, хотя отмечались пациенты и пожилого возраста (рисунок 1). В подавляющем большинстве случаев (81%) клиническая манифестация НП происходила к 20-летнему возрасту.

Новым в исследовании оказалась идентификация 2 пиков заболеваемости – в 5-летнем и 17-летнем возрасте, второй из которых, вероятно, связан с началом употребления алкогольных напитков.

Приступы панкреатита у большинства лиц провоцировались стрессами, употреблением алкогольных напитков и жирной пищи. В последующем отмечалось постепенное уменьшение частоты и тяжести болевых приступов (что укладывается в классическую теорию соотношения некроза и фиброза). В 5,5% случаев панкреатит сопровождался жизнеугрожающими осложнениями.

Признаки тяжелого синдрома мальабсорбции (следствия выраженной экзокринной недостаточности) были выявлены у 5,5% пациентов, эндокринной недостаточности – у 12,5%.

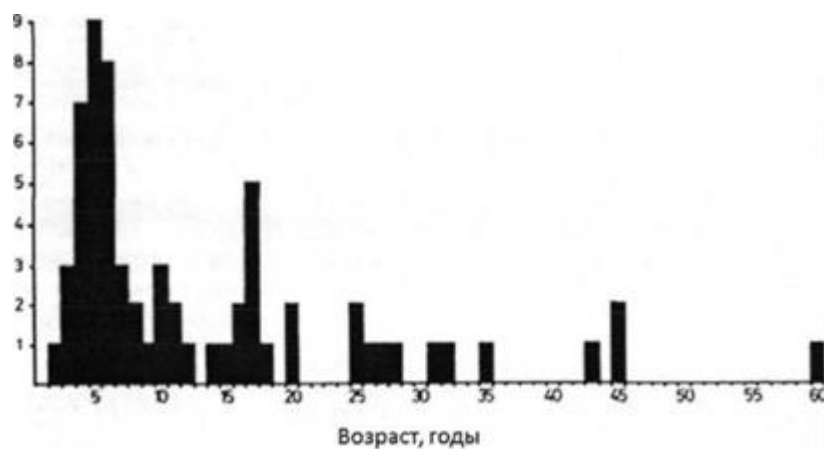


Рисунок 1 – Распределение больных НП по возрасту в Великобритании (цит. по: Sibert J.R., 1978)

Так же отмечалось развитие хирургических осложнений ХП: кальцификация паренхимы и протоковой системы (12,5%), псевдокисты ПЖ (5,5%). Тромбоз воротной вены был выявлен у 2 пациентов из 72.

У больных НП при рентгенологическом исследовании брюшной полости или на аутопсии очень часто выявляли кальцификаты в ПЖ, как правило, располагающиеся в ее протоках, а также четкообразное расширение самой протоковой системы, что послужило появлению одной из наиболее ранних теорий этого заболевания – теории наследственной патологии протоков. При этом главенствующую роль в этой теории отдавали токсическому действию алкоголя, так как весьма сходные изменения протоков обнаруживались и при алкогольном ХП. Другой теорией явилось предположение о наследуемой меняющейся вязкости сока ПЖ, способствующей эпизодическому повышению давления в протоковой системе ПЖ и приступе острого панкреатита, которая отчасти подтвердилась в будущем, после открытия мутаций генов муковисцидоза (CFTR–1,2).

## **1.2 Полиморфизмы гена катионического трипсиногена (PRSS1)**

Начиная с 1995 г. несколько различных исследовательских групп начали проведение молекулярно–генетических исследований у больных ХП с целью установления патогенеза заболевания [7,50,62,80,115,136,140]. В итоге практически одновременно в 1996 году в Европе и США [75] были выявлены мутации в 3 экзоне гена катионического трипсиногена (PRSS1– гене) длинного плеча седьмой хромосомы (7q35).

Установлено, что замена последовательности аминокислот трипсиногена вызвана транзицией (точковая мутация, при которой пуриновое основание замещается другим пурином (или пиримидин – другим пиримидином)) гуанина на аденин с изменением кодирующего участка (CGC→CAC), влекущая изменение в структуре белка в 122 позиции (R122H).

В наши дни указанная мутация (R122H) выявлена во многих семьях с НП в разных странах и является основной. Мутация R122H является причиной устойчивости трипсина к гидролизу, неконтролируемого каскадного запуска трипсином проферментов ПЖ и аутолиза ткани pancreas. Все проферменты поджелудочной железы активируются трипсином в просвете duodenum после того, как энтерокиназа энтероцитов кишечника активирует необходимый объем трипсина.

Таким образом, трипсин является одним из ключевых ферментов процесса пищеварения. Однако, синтезируемый в ацинусах трипсин способен в малых количествах к самоактивации, что приводит к накоплению в панкреатическом соке высокоактивной, «запальной», фракции фермента. Эта фракция последовательно запускает процессы пищеварения в ДПК на ранних этапах поступления секрета поджелудочной железы (рисунок 2).

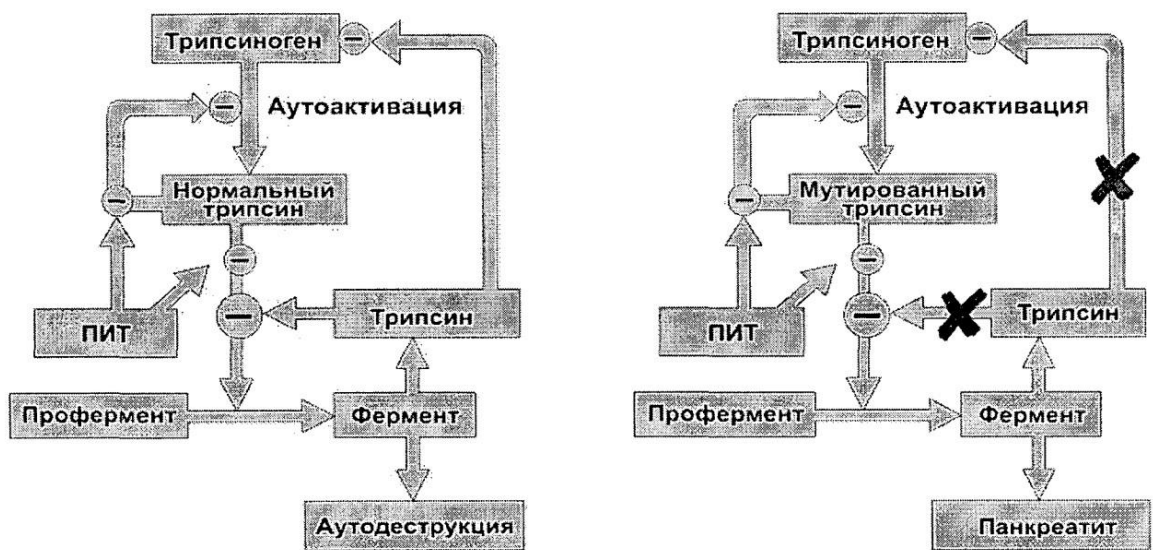


Рисунок 2 – Каскад активации трипсина в норме и при наличии мутации в гене PRSS1

Существуют многочисленные дублирующие механизмы, останавливающие раннюю несвоевременную самоактивацию трипсиногена и других проферментов в паренхиме ПЖ и её аутолиз [59,94,116]. К ним относятся:

1. Синтез ферментов в форме проферментов (неактивных форм);

2. Участки, на которых происходит синтез (панкреатические ацинусы) и активация ферментов (ДПК с помощью энтерокиназы) пространственно разнесены, активатор и профермент в норме не контактируют до попадания панкреатического сока в ДПК;
3. Попадание ферментов в цитоплазму клеток паренхимы ПЖ предотвращается расположением их в специальных гранулах;
4. В цитоплазме клеток ПЖ поддерживается низкий уровень катионов кальция, что снижает потенциальную активность трипсина [63,76];
5. Синтез специального белка ПИТ – панкреатического секреторного ингибитора трипсина, который способен необратимо связывать активный центр трипсина;
6. Наличие в клетках ПЖ протеаз и их способность к аутогидролизу при избыточном объеме активных форм ферментов;
7. Синтез в гепатоцитах  $\alpha$ -1-АТ (альфа-1-антитрипсина) и р2-микроглобулина, способных связывать активированные ферменты ПЖ в крови или перитонеальной жидкости.

Трипсина имеет нелинейную структуру молекулы, образованную двумя субъединицами, которые соединены аминокислотной цепью. Активный центр фермента расположен между этими субъединицами, где происходит распознавание лизина и аргинина, затем в месте локализации этих аминокислот происходит гидролиз полипептидной последовательности субстрата. В положении 122 полипептидной цепи находится Arg. Трипсин и ферменты из его группы способны к аутогидролизу: в 122 положении возможно разрушение цепи фермента и соответственно его инактивация, таким образом происходит элиминация около 80% от всего пула трипсина и ферментов его группы в клетках паренхимы ПЖ.

Одним из протекторных механизмов является ПИТ – панкреатический ингибитор трипсина. Этот белок является специфическим субстратом для трипсиноподобных ферментов и связывает активный центр ферментов, тем самым инактивируя около 20% внутриклеточного трипсина.

В норме ПИТ и ферменты трипсинового ряда синтезируются в пропорции 1 к 20, что является достаточным для реализации протективного эффекта. Но если структура ПИТ повреждена или повышен уровень синтеза трипсиноподобных ферментов, функциональная активность ПИТ оказывается недостаточной для защиты клеток ПЖ. Ферменты активируются в избыточном количестве и включается защитный механизм гидролиза в положении 122 и остановка каскада активации. При наличии у пациента полиморфизма PRSS1 в структуре цепочки трипсина происходит замена R122H и аутогидролиз становится невозможным, так как гистидин не может служить субстратом для аутогидролиза. То есть, при наличии мутации R122H в гене катионического трипсиногена остается лишь один путь инактивации внутриклеточного трипсина – ПИТ– и этот механизм зачастую оказывается недостаточным (рисунок 2) [133]. У больных НП ПИТ продолжает функционировать также, но его активности становится явно недостаточно и вследствие воздействия экзогенного агрессивного фактора (этанола) может произойти избыточная активация трипсина из профермента, ресурсы для интаивации которого отсутствуют. В итоге происходит каскадная неконтролируемая активация трипсинзависимых ферментов ПЖ и аутолиз ее паренхимы, что клинически проявляется картиной приступа ХП. При этом для развития обострения ХП достаточно, чтобы всего 50% молекул трипсиногена и трипсина оказались устойчивы к гидролизу [71].

Предполагается, что мутация R122H не являются непосредственной причиной ХП, а служат маркерами множества связанных панкреатогенных дефектов, существенно увеличивающих риск развития ХП под воздействием факторов агрессии.

Современные исследования достоверно показали, что НП с аутосомно–доминантным типом наследования убедительно связан с R122H мутациями гена катионического трипсиногена PRSS1 и выявляется у 90% пациентов с четкими клиническими маркерами НП (ранний возраст клинической манифестации, высокая распространенность среди близких родственников, наличие одного из родителей с анамнезом ХП).

### 1.3 Полиморфизмы гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1)

Установлено, что активность трипсина в ПЖ в норме регулируется преимущественно панкреатическим секреторным ингибитором трипсина (PSTI, ПИТ), так же упоминаемый как serine protease inhibitor Kazal тип 1–сывороточный ингибитор протеаз Казаля (SPINK1), этот белок носит название Казаля в честь фамилии исследователя, впервые определившего его в качестве компонента секрета ПЖ в середине XX века [127,131]. Начиная с 1987г. Установлено наличие ПИТ не только в паренхиме ПЖ, но и в тканях других органов, умеющих секреторные клетки (в муцинпродуцирующих клетках ЖКТ, в печени, яичниках, легких, почках) [66,69,85,87,103,128,129].

Молекула ПИТ имеет N–конец с сигнальной частью (состоящей из 20 остатков аминокислот), структура сигнальной цепи кодируется домена типа Казаля. Установлено, что при остром воспалении продукция трипсина и трипсиноподобных ферментов может резко увеличиваться, так же воспалительный процесс стимулирует синтез интерлейкина–6. В цепочке ДНК пятой хромосомы имеется участок, регулирующий активности экспрессии гена синтеза ПИТ (5q32) в зависимости от уровня ИЛ–6. Иными словами, при развитии острого воспаления в паренхиме ПЖ активизируется и синтез ПИТ, подавляющего агрессивное влияние активированного трипсина. Панкреатический секреторный ингибитор трипсина состоит из 79 аминокислот и двух частей: сигнальной части и участка специфичного для трипсиноподобных ферментов, необратимо их связующий со связью (лизин–изолейцин). Сам пептид полностью формируется в эндоплазматическом ретикулуме железистых клеток [78,95,97,119].

Относительно всех белковых компонентов секрета ПЖ доля Пит невелика и составляет до 0,8%, содержится он в специальных включениях в цитоплазме–зимогенных гранулах и по мере необходимости поступает в цитоплазму для поддержания внутриклеточного гомеостаза.



Панкреатический секреторный ингибитор трипсина специфичен для трипсиноподобных ферментов и является субстратом, образующим необратимую связь с сериновыми участками активного центра фермента и выводя молекулы трипсина из активного состояния, в норме ПИТ может необратимо связать до 20% от всего активированного трипсина. В случае нормального функционирования ферментных групп ПИТ способен контролировать активность трипсина и каскад активации трипсинзависимых энзимов, оказывая протективно-регуляторное действие.

Таким образом, генетические особенности (полиморфизмы) гена, кодирующего структуру белка ПИТ приводят к снижению его функциональной активности, к повышению вероятности внутриклеточной активации трипсина и запуска каскада трипсинозависимых ферментов, что ведет к повреждению клеток ПЖ особенно на фоне воспалительного процесса. Клинически это может проявляться рецидивом ОП и постепенным формированием структурной перестройки паренхимы при ХП. В наши дни интерес к этой проблеме возрастает, в международной научной литературе обсуждается возможность прогнозирования атаки ОП и характера течения ХП, так же перспективными выглядят возможности коррекции медикаментозной терапии с учетом определения активности ПИТ. В США за последние года опубликовано около 250 трудов, посвященных активности регулятором ферментов и их генетическим основам, следует отметить, что единомыслие в этом вопросе пока что отсутствует и встречаются иногда противоречивые сведения [57,61,88,95,134].

Согласно наиболее распространенному предположению пусковым механизмом структурной перестройки паренхимы ПЖ является активация звездообразных клеток. Трипсин важную роль в запуске процесса воспаления, маловероятно, что трипсин непосредственно активирует указанные клетки, скорее всего этот процесс происходит за счет синтеза большого количества воспалительных медиаторов, которые и запускают процесс трансформации звездообразных клеток в миофибробласты. Полиморфизм гена ПИТ снижает его функциональную активность, следовательно, активный трипсин не может быть

блокирован в достаточной степени и вызывает непосредственный аутолиз паренхимы ПЖ и опосредованный медиаторами воспаления процесс активации и перерождения звездообразных клеток с накоплением соединительной ткани.

Таким образом, полиморфизм гена ПИТ является фактором, предрасполагающим к развитию как острого, так и хронического панкреатита. Наиболее распространенной и изученной является мутация участка, расположенного на 5 хромосоме (5q32). Однако, значение такой мутации и её роль в совокупности рисков развития ХП интерпретируется неоднозначно различными исследовательскими группами [64,126].

Пациенты с ХП были обследованы на предмет локализации мутаций в гене ПИТ, наиболее распространенный вариант оказалась миссенс-мутация N34S в 3 экзоне гена ПИТ. Этот полиморфизм был установлен у 22% больных с ХП различной этиологии, в том числе наследственным. О большой роли полиморфизма N34S в этиопатогенезе ХП говорят следующие факты:

- а) N34S мутация может нарушать структуру ближайшего активного участка и уменьшать биологическую активность ПИТ;
- б) частота N34S мутации у больных ХП значительно выше, чем здоровых обследованных;
- в) частота ассоциации ХП у гомозиготных близнецов с наличием мутации N34S достигает 98 %, что предполагает наличие унаследованного рецессивного признака.

#### **1.4 Полиморфизмы гена муковисцидоза (CFTR)**

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – врожденное заболевание поджелудочной железы и легких, развивающееся по причине нарушения функции трансмембранного регулятора фиброза вследствие генетических повреждений. Ген CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) обнаружен в 1989 году и включает 230 кБ, содержит 27 экзонов и занимает порядка 250 тысяч пар нуклеотидов, локализованных на 7 хромосоме в положении (7q35). В настоящее

время выявлено около 1800 мутаций указанного гена, ответственных за развития признаков муковисцидоза [24,56,86,94,106,124,135].

Бессимптомное носительство полиморфного гена CFTR в популяции составляет около 3%. Все мутации определяют аутосомно–рецессивный тип наследования. Согласно законам Менделевского наследования, у родителей, гетерозиготных по гену CFTR, вероятность рождения ребенка с патологической гомозиготой CFTR составляет 25% и не зависит от последующих генераций [79].

В настоящее время установлен патогенез муковисцидоза. Выявлено, что трансмембранный регулятор кистозного фиброза является регуляторным белком, локализованным на цитоплазматических мембранах клеток паренхимы ПЖ. Функция этого белка заключается в регуляции Cl–каналов клетки. Цепочка CFTR образована двумя мембранными субъединицами по 6 фиксированных на мембране участков, имеет активные центры для фосфорилирования протеинкиназы А за счет цАМФ, состоит из 1480 аминокислот.

После фосфорилирования и связывания активного центра белка с 2 молекулами цАМФ изменяется пространственная конфигурация пептида и происходит открытие Cl–каналов клеточной мембраны. CFTR расположен в большинстве своем в апикальных мембранах эпителиоцитов протоков экзокринных желез, и в результате своей активации обеспечивает цАМФ–зависимый транспорт ионов Cl из клетки в протоковую систему железы [127].

Транспорт ионов Cl в просвет протоковой системы способствует пассивному движению катионов Na и воды, активации натрий–калиевой–АТФазы и транспорту ионов Na, а также обмену анионов Cl на катионы гидрокарбоната, это процесс способствует защелачиванию и гидратации панкреатического сока.

Как было указано ранее CFTR принимает участие в процессах транспорта ионов натрия, а так же способен активировать Na–каналы, способствовать адгезии бактериальных клеток на клеточных мембранах, трансмембранного транспорта АТФ, построения цитоплазматической мембраны, регуляции функции гликозилтрансфераз внутриклеточных везикул, эндо– и экзоцитоза, а также апоптоза.

Изменение активности белка CFTR приводит к недостаточной гидратации и защелачиванию первичного секрета ПЖ, который меняет свои органолептические свойства. Секрет становится вязким, в нем повышается содержание гликопротеинов, которые способны образовывать достаточно плотные сгустки, так называемые «белковые пробки» и затруднять отток панкреатического сока по протокам ПЖ, которые частично перекрываются и расширяются. В ПЖ это приводит к тому, что её протоки становятся труднопроходимыми для секрета, секрет застаивается и излишне концентрируется, панкреатические ферменты не достигают ДПК, происходит их аутоактивация в ткани ПЖ и её аутолиз [109,110,143].

По-скольку полиморфизм гена муковисцидоза поражает преимущественно протоковую систему ПЖ, вызывая затруднение отхождения панкреатического сока, то для ХП, вызванного таким генетическим отклонением характерна выраженная экзокринная недостаточность, проявляющаяся диспепсическими явлениями, нарушениями стула. У ряда пациентов поражение протоковой системы слабо выражено и заболевание проявляется рецидивирующими приступами ОП.

У больных с экзокринной панкреатической недостаточностью ПЖ остаётся неизменённой функциональная активность ацинусов, что является модификатором болезни при ХП; так же нарушении функции трансмембранного регулятора кистозного фиброза может привести к атаке ОП, особенно на фоне употребления пищи, вызывающей повышенную секреция панкреатического сока в условиях затрудненного его оттока (жирная пища, спиртные напитки) [98].

Таким образом, весьма убедительным выглядит мнение, что ассоциация между мутациями гена CFTR, фенотипом и клиническими проявлениями болезни зависит от восприимчивости ПЖ к этим мутациям, воздействию других генетических факторов и влиянию окружающей среды и характера поведения пациента на проявление болезни.

### **1.5 Полиморфизмы гена алкогольдегидрогеназы (ADH)**

В метаболизме алкоголя участвуют два основных фермента. Сначала под действием алкогольдегидрогеназы этанол превращается в ацетальдегид, а далее ацетальдегид при помощи альдегиддегидрогеназы в ацетат. Работа этих ферментов, скорость их обмена обусловлены генетически и зависят от разных вариантов генов, кодирующих их [55,59,60,65,72,86,145].

Алькогольдегидрогеназа (ADH)– фермент, обеспечивающий метаболизм алкоголя. Ген, кодирующий АДГ, локализуется на хромосоме – 4q23.

Ген ADH1B кодирует бета–субъединицу белка алкогольдегидрогеназы (ADH). Белок ADH – фермент, который участвует в метаболизме этанола, окисляя его до ацетальдегида. У взрослых людей он наиболее активен в печени и почках.

Участок ДНК гена ADH1B, в котором происходит замена аденина (A) на гуанин (G) в позиции 143, обозначается как генетический маркер A143G. Нарушение структуры кодируемого фермента приводит к изменению биохимические свойства фермента. Молекула ADH состоит из альфа–, бета– и гамма–субъединиц, каждая из которых кодируется соответствующим геном. Ген алкогольдегидрогеназы ADH1B кодирует бета–субъединицу белка ADH.

Активность фермента меняется в случае замены одного нуклеотида на другой в кодирующем локусе ДНК. У человека определено 2 варианта этого гена.

Основной вариант обозначается как \*1 (или A), а вариант гена, произошедший в результате мутации, – как \*2 (или G). В зависимости от варианта кодирующего гена активность фермента АДГ может существенно меняться. Многими авторами было показано увеличение активности фермента до 100 раз у лиц, имеющих генотип \*2/\*2, по сравнению с людьми, несущими основные варианты гена – \*1/\*1 [79,84,113]. Возможные генотипы:

A/A или \*1/\*1

A/G или \*1/\*2

G/G или \*2/\*2

Аллель \*2 в европейской популяции встречается редко, всего у 2% населения. Выявление данного генетического маркера может во многом объяснить различия во влиянии этанола на различных людей.

У ряда пациентов после употребления даже небольшого количества этанола проявляются признаки непереносимости: гиперемия кожи лица, тахикардия, тошнота, мышечная слабость и другие. Такая врожденная особенность сохраняется на протяжении всей жизни и связано с особенностями метаболизма.

При этом, этанол достаточно быстро превращается в ацетальдегид, спирт быстро удаляется из крови (присутствуют аллели ADH1B\*2). Но ацетальдегид, в свою очередь, расщепляется очень медленно и циркулирует в крови в высоких концентрациях. Именно его длительное присутствие и вызывает неприятные симптомы и плохое самочувствие у человека сразу после принятого алкоголя.

Возможно, в более длительном присутствии ацетальдегида кроется причина более выраженного повреждения паренхимы ПЖ и повышенного риска развития ХП. Так же при постоянном употреблении алкоголя существует повышенный риск развития рака печени, пищевода, так как ацетальдегид является канцерогеном [36]. Этот тип обмена спиртов встречается преимущественно в азиатской популяции.

У большинства европейцев все происходит наоборот: первый этап окисления идет медленно (аллели ADH1B\*1), и этанол длительно не выводится из организма, а второй этап (превращение до нетоксичных продуктов – ацетата) – быстро. При таком варианте работы ферментов риск развития алкогольной зависимости выше. Возрастает риск развития заболеваний вследствие токсического действия этанола: алкогольный гепатитом, а затем и цирроз печени.

Также существенно повышается вероятность сердечно–сосудистых заболеваний, таких, как атеросклероз и ишемическая болезнь сердца.

Оценка генотипа по маркеру:

\*1/\*1 – нормальная активность фермента

\*1/\*2 – повышенная активность фермента

\*2/\*2 – значительно повышенная активность фермента

Оценка генетического полиморфизма гена АДГ и риска развития ХП изучена недостаточно.

## **1.6 Современные аспекты хирургического лечения хронического панкреатита и роль определения генетических предикторов**

Выше обозначенные патологические процессы в паренхиме и протоковой системе ПЖ прогрессивно ухудшают качество жизни пациентов, снижают их трудоспособность и социальную адаптацию [1,52]. На сегодняшний день устоялись каноны внедрения дуоденумсохраняющей резекции головки ПЖ при ХГП поджелудочной железы. Предпосылкой возникновения современного способа хирургического лечения ХГП стала дуоденумсберегающая субтотальная резекция поджелудочной железы, выполненная Н.С. Вегер в 1972 году. Это вмешательство показало возможность резекции головки ПЖ с сохранением ДПК, без нарушения целостности внепеченочных желчных протоков и желудка [16,31,77].

В 1987 году С.В. Фрей предложил новый способ дуоденумсберегающей резекции поджелудочной железы под названием «ограниченная резекция головки поджелудочной железы с продольным панкреатикоэнтероанастомозом» [108].

В настоящее время существуют многочисленные модификации указанных классических методов резекции головки поджелудочной железы [93,105]. Такой метод выполнения хирургического пособия – дуоденумсохраняющая резекция– позволяет сохранить механизмы ауторегуляции инкреторной и экскреторной функции ПЖ, способствует скорейшей нормализации моторной и эвакуаторной активности желудка и кишечника, снижает риск возникновения панкреатогенног сахарного диабета (у пациентов без сахарного диабета изначально).

В современных исследованиях утверждается, что резекция головки поджелудочной железы (РГПЖ) является высоко травматичной, сложной, длительной операцией с высокими интра– и послеоперационными рисками [54]. В настоящее время такие операции выполняются нечасто, и преимущественно в «опытных» центрах– современных клиниках, специализирующихся на хирургии ПЖ и желчевыводящих протоков.

Сложность выполнения хирургического вмешательства при ХГП отчасти обусловлена хроническим вялотекущим воспалительных процессом, приводящим к массивному увеличению в размерах головки ПЖ, с выраженной инфильтрацией и отеком парапанкреатических тканей, с наличием спаечного процесса различной степени выраженности в парапанкреатическом пространстве, а так же, при наличии компрессии воротной вены и синдрома портальной гипертензии, с высоким риском развития венозного кровотечения [33,34,37,38].

С подобным заключением соглашается и М.В. Данилов (2003), в работах которого отмечается, что существующие оперативные вмешательства при хирургическом лечении ХГП несовершенны, не универсальны и в большом числе случаев осложняются в раннем и позднем послеоперационном периодах.

Также отмечается, что в ряде случаев объем резекции оказывается недостаточным и имеют место рецидивы клинических проявлений. Не всегда удается сохранить достаточное кровоснабжение ДПК после РГПЖ.

В литературе также фигурирует принцип паренхимосохраняющей направленности в хирургии ПЖ, поскольку избыточным объемом резекции может привести к выраженной экзокринной недостаточности и развитию синдрома мальабсорбции.

Однако, на сегодняшний день многочисленные исследования показали, что РГПЖ является высокоэффективным методом лечения ХГП с гораздо меньшим числом осложнений в раннем послеоперационном периоде по сравнению с различными вариантами ПДР. Также отмечается, что эффективность купирования хронического абдоминального синдрома (главного синдрома в плане обращения за хирургической помощью) является очень высокой.

По данным многочисленных патоморфологических исследований материала, полученного интраоперационно или при тонкоигольной биопсии пациентов с ХП, выявлено, что формирование рецидивирующего болевого синдрома вызвано в первую очередь с фиброзом и инфильтрацией паренхимы ПЖ и компрессией перинеуральных пространств. Соответственно операцией выбора



следует признать резекцию патологически перестроенных участков паренхимы с сохранением пассажа по ДПК.

При решении о возможности радикального хирургического лечения ХП – выполнении резекционных вмешательств, зачастую ключевую роль играет общее состояние пациента, компенсация осложнений ХП и сопутствующей соматической патологии.

Раннее выявление показаний к хирургическому лечению позволяет адекватно и своевременно подготовить пациента к операции, скорректировать терапию сопутствующей патологии и не допустить декомпенсации осложнений ХП. С этой целью целесообразно включить в комплексную диагностику ХП выявление генетических предпосылок развития осложненных клинических форм ХП – исследование полиморфизмов генов. В современном мире такие исследования проводятся в различных областях клинической медицины: кардиологии, офтальмологии, пульмонологии и т.д. [46].

В отношении исследований полиморфизмов генов при ХП в мировой литературе существуют некоторые разногласия, особенно касательно полиморфизма гена ADH (алкогольдегидрогеназы). Так, в европейских публикациях нередко встречаются публикации о возможном протективном влиянии полиморфизма гена ADH в отношении развития алкогольного цирроза печени и о низкой связи такого полиморфизма с риском развития ХП; в ряде азиатских публикаций наоборот же, демонстрируется выраженная корреляционная связи между полиморфизмом ADH и развитием ХП (116,84,86,69,130).

Высокая распространенность ХП в популяции, важность своевременной диагностики ХП, различающиеся данные в современной мировой литературе побудили нас провести собственное исследование, включив в него пациентов с осложненными и неосложненными клиническими формами ХП и рассмотрев полиморфизмы вышеуказанных генов (PRSS1, SPINK1, CTFR, ADH).

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 План исследования

Исследование выполнялось на клинической базе 1, 2, 3 хирургических отделений ГБУ РО ГКБСМП г. Рязани, Центра хирургии печени, поджелудочной железы и желчевыводящих путей в 2014–2019 гг. Проведено клиническое исследование с контролем, одномоментно выполнялось определение генотипа и на 1–е и 10–е сутки контроль лабораторных показателей, обследовано 108 больных обоих полов в возрасте от 25 до 65 лет: 38 больных, которые перенесли хирургическое лечение осложненного ХП; 20 неоперированных больных с осложненным хроническим панкреатитом; 50 пациентов с неосложненным ХП.

Пациенты проживали в г. Рязани и Рязанской области.

Работа выполнена в соответствии с требованиями Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» с поправками 2008 года, Национального стандарта Российской Федерации «Надлежащая клиническая практика – Good Clinical Practice (GCP) ГОСТ Р 52379–2005». На проведение исследования получено одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 2013 года.

#### 2.1.1 Группы пациентов

В исследовании приняли участие 108 пациентов, обязательным критерием включение в исследование было подписание пациентом информированного добровольного согласия. Возраст пациентов колебался от 25 до 65 лет, в исследование было включено 20 женщин и 88 мужчины, сравнительная половозрастная характеристика групп отражена в таблице 1, рисунке 3 и рисунке 4.

У всех пациентов, принявших участие в исследовании, был установлен диагноз «хронический панкреатит» [25].

Таблица 1– Возрастная и гендерная характеристика пациентов

Параметры	1–я группа	2–я группа	Всего
Число пациентов, n	58	50	108
Число мужчин n (%)	49 (84,5%)	39 (78,0%)	88 (81,5%)
Число женщин n (%)	9 (15,5%)	11 (22,0%)	20 (18,5%)
Возраст (M±σ), лет	44,7± 5,09	45,4± 3,21	44,6±2,4 7

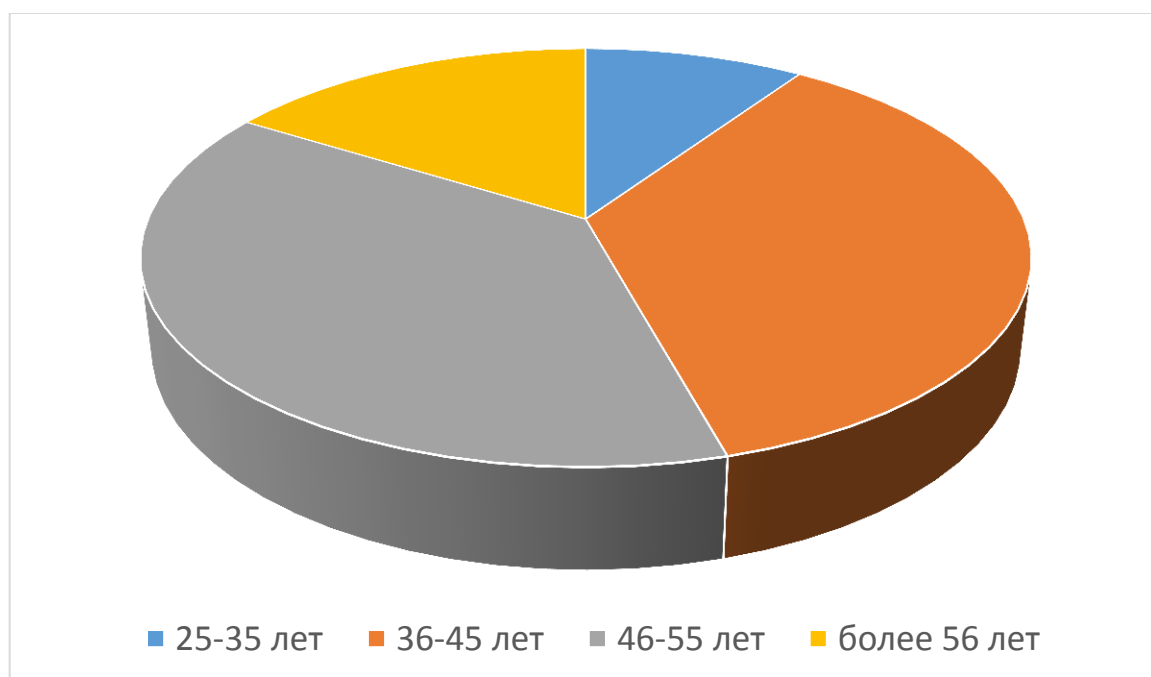


Рисунок 3 – Возраст пациентов

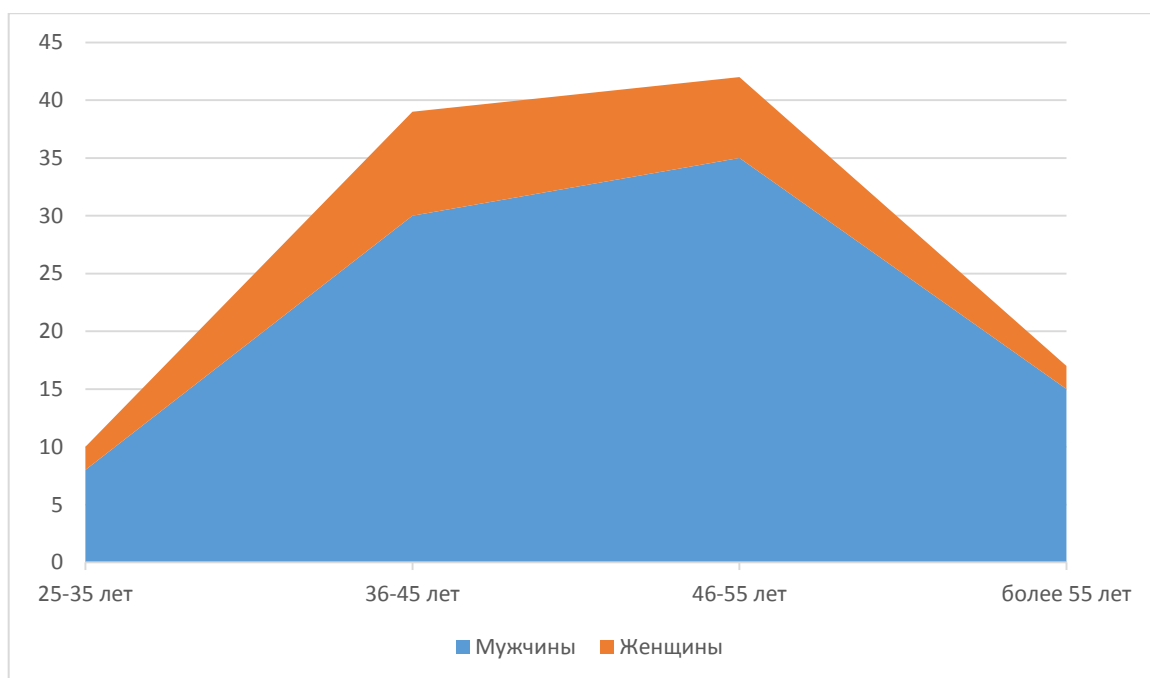


Рисунок 4 – Накопительная половозрастная диаграмма

Таблица 2 – Частота встречаемости осложнений ХП в 1 группе пациентов

Критерий	Количество пациентов, n	Доля осложнения, %
Протоковая гипертензия (панкреатический проток)	51	87,9
Конкременты главного панкреатического протока	42	72,4
Билиарная гипертензия	13	22,4
Фиброз и кальцинаты паренхимы	55	94,8
Портальная гипертензия	10	17,2
Дуоденостаз	2	3,4
Хронический абдоминальный болевой синдром	50	86,2
Ретенционные и постнекротические кисты	45	77,6

С целью выявления прогностического значения определения полиморфизма ряда генов нами была выделена 2 группы: 1 группа (основная): 58 пациентов с критериями осложненных клинических форм хронического панкреатита; 2 группа (контрольная): 50 пациентов, страдающих неосложненными клиническими формами ХП (таблица 2). Общая частота мутация в генах PRSS1, SPINK1, CFTR1,2, гена АДГ была определена в контрольной и основной группах. Предполагаемые морфологические изменения в паренхиме ПЖ были подтверждены макроскопически во время хирургического вмешательства.

Для проведения внутригруппового анализа были выделены подгруппы среди 1 группы пациентов:

- перенесшие хирургическое лечение ХП (операция Frey, операция Beger, Бернская модификация);

- неоперированные пациенты (по различным причинам: проходящие предоперационную подготовку, стабилизацию общего состояния, компенсацию сопутствующих заболеваний, отказавшиеся от хирургического лечения пациенты). Всем пациентам проводилась медикаментозное лечение согласно современным рекомендациям [2,12,17,35,41,43,49,51,121].

В группе 1 (основной) было выделено 2 подгруппа: 1А – 30 пациентов, которым уже выполнено резекционное хирургическое вмешательство на ПЖЖ, 2Б – пациенты, которым показано такое вмешательство, но не выполнено по различным причинам (пациенты проходят предоперационную подготовку и коррекцию терапии сопутствующей патологии, ожидают выполнения хирургического вмешательства, отказались от операции и проч.).

Пациентам выполнялась резекция ПЖЖ по Frey, Beger, в том числе в Бернской модификации. Реконструктивный этап операции включает создание анастомоза дистальной культи поджелудочной железы с изолированной по Ру петлей тощей кишки по типу конец–в–конец или конец–в–бок. Накладываются 4–6 узловых шва между серозно–мышечным листком тонкой кишки и задней поверхностью поджелудочной железы. Аналогично формируется передняя губа

анастомоза однорядным узловым швом. Основными недостатками реконструктивного этапа являются технические трудности в случае отека, инфильтрации головки поджелудочной железы:

- прорезывание узловых швов на капсуле поджелудочной железы, что ведет к излишней ее травматизации, кровотечению;
- недостаточная адаптация краев поджелудочной железы и энтеротомического отверстия;
- неудовлетворительная герметизация панкреатоэнтероанастомоза.

По нашим данным явления острого воспалительного процесса в перешейке и дистальных отделах панкреаса встречаются, примерно, у трети оперированных больных [5].

В последние годы во избежание развития несостоятельности панкреатоэнтероанастомоза ряд авторов рекомендует использовать инвагинирующие и П-образные швы. Однако, и эти методики не позволили решить проблему несостоятельности анастомоза между поджелудочной железой и тощей кишкой [1,13,18,20,22,83,104,142].

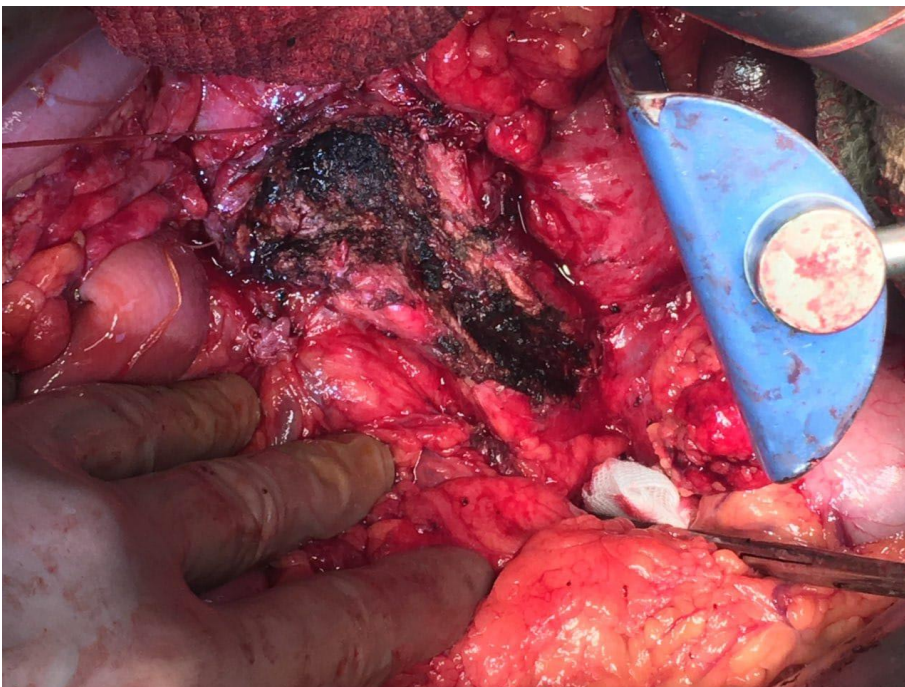


Рисунок 5 – Операция Фрея

Ход выполнения вышеуказанных операций можно увидеть на рисунках 5–8. На рисунке 5 представлена операция Фрея, выполнена резекция части паренхимы железы, вскрыт главный панкреатический проток и подготовлен к формированию панкреатоеюноанастомоза.

На рисунках 6, 7 представлена операция Бегера, на держалки взяты верхняя брыжеечная вена, артерия, холедох.

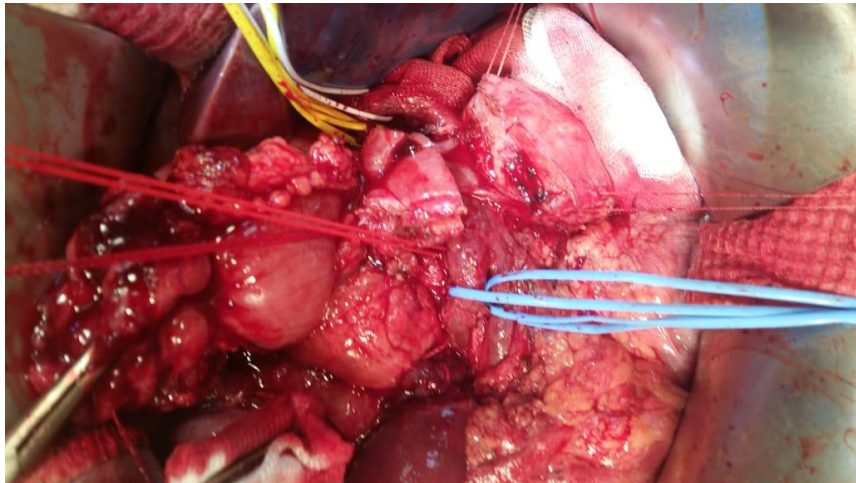


Рисунок 6 – Операция Бегера. Мобилизованы и взяты на держалка верхняя брыжеечная вена, верхняя брыжеечная артерия, холедох

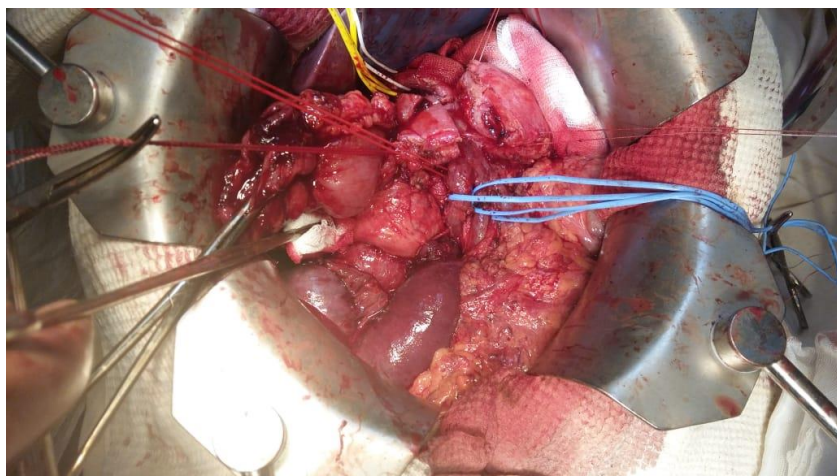


Рисунок 7 – Операция Бегера. Этап формирования панкреатоеюноанастомоза



На рисунке 8 представлена тотальная резекция головки ПЖ в условиях выраженной портальной гипертензии, на снимке отчетливо виден вскрытый расширенный главный панкреатический проток.

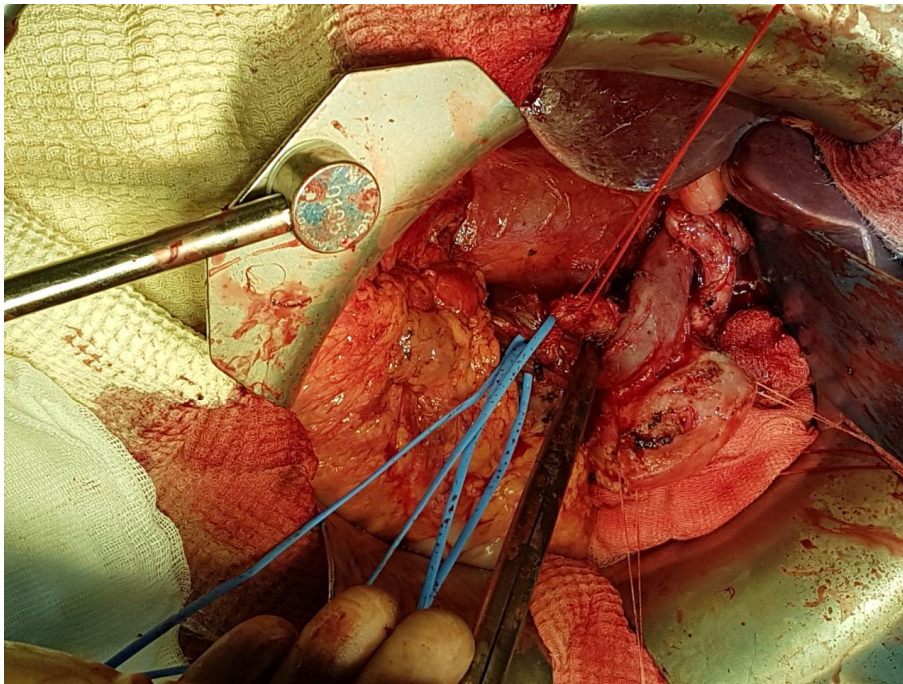


Рисунок 8 – Тотальная резекция головки поджелудочной железы в условиях портальной гипертензии

Наиболее близким по технической сущности является способ инвагинационного панкреатоюноанастомоза Чена конец в конец, сущность которого заключается в наложении 2–4 сквозных (через всю толщу паренхимы поджелудочной железы) U-образных швов, таким образом, что срез поджелудочной железы инвагинируется в конец тощей кишки [79].

Основным недостатками метода являются его техническая сложность, травматичность, высокая вероятность сдавления панкреатического протока сквозными швами, чрезмерное сдавление и ишемизация паренхимы поджелудочной железы. Всё вышеперечисленное грозит развитие таких осложнений, как панкреатит культи поджелудочной железы, панкреонекроз, аррозивные кровотечения, несостоятельность анастомоза, стойкий и интенсивный болевой синдром [3].



С целью снижения частоты несостоятельности панкреатоэнтероанастомозов и травматичности оперативного вмешательства нами был разработан инвагинационный панкреатоеюноанастомоз конец–в–бок двумя непрерывными однорядными полукисетными швами.

Предложенный способ заключается в следующем: брюшная полость вскрывается одним из доступных способов. Производится резекция головки поджелудочной железы с полным ее пересечением. На выделенной по Ру петле тощей кишки, с отступом 10 см от культи, производится разрез стенки кишки в косо–продольном направлении до подслизистого слоя, протяженность разреза должна соответствовать диаметру ПЖ.

Затем нитью Викрила 4.0 на задней стенке кишки формируется серозно–мышечно–подслизистый шов в 1 см, отступив от края 3 мм в поперечном направлении. По задней поверхности поджелудочной железы, отступив 1 см от края, накладывается субкапсулярный шов в продольном направлении (рисунок 9).

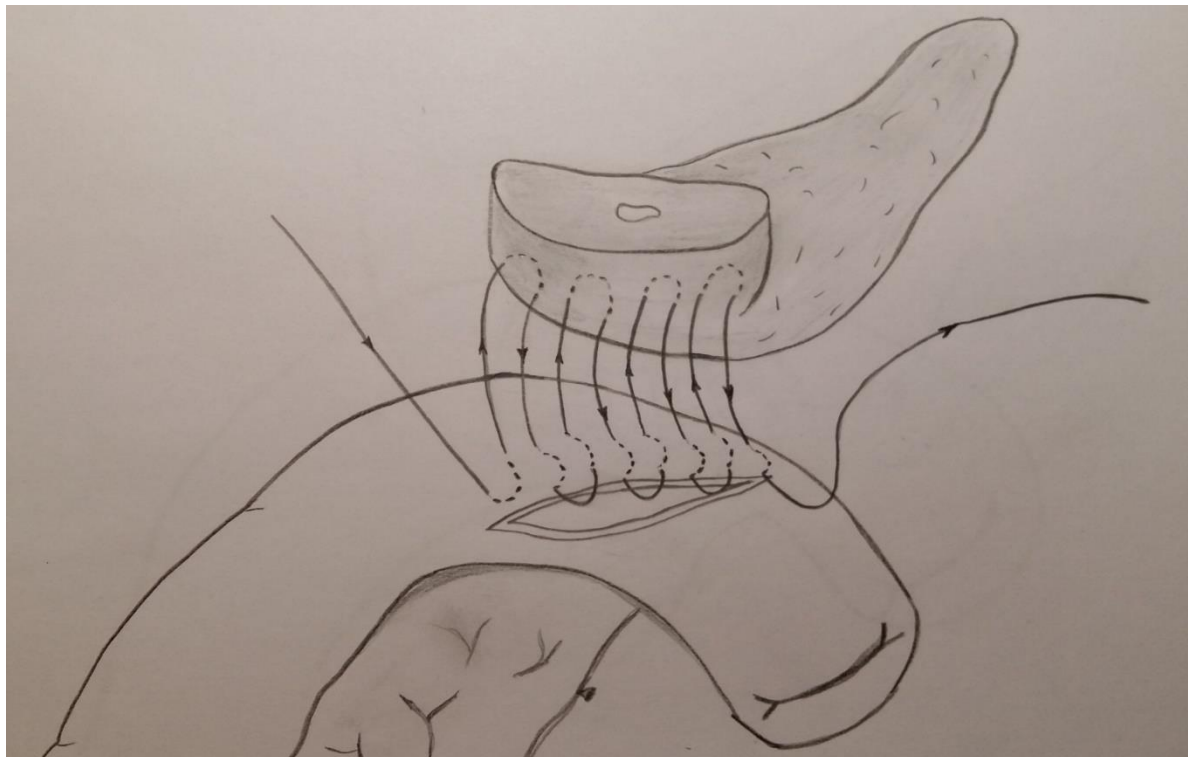


Рисунок 9 – Формирование задней губы панкреатоеюноанастомоза

Затем накладывается параллельный первому кишечному шву еще один.

По аналогии продолжается формирование швов до окончания задней губы панкреатоеюноанастомоза. Вскрывается просвет кишки. Затем утягивается нить на задней губе анастомоза. Завязываются узлы на обоих концах полукисетного шва.

По аналогичной технике формируется полукисетный шов на передней губе анастомоза второй нитью Викрила 4.0 (рисунок 10).

Предложенный способ формирования полукисетного инвагинационного панкреатоеюноанастомоза конец в бок при хроническом панкреатите позволяет решить несколько задач:

1) снизить травматизацию паренхимы поджелудочной железы и, следовательно, снижает риск развития панкреатита, панкреонекроза в ближайшем послеоперационном периоде;

2) сформировать анастомоз с оптимальной адаптацией диаметра среза поджелудочной железы к длине энтеротомического разреза, тем самым снизить риск несостоятельности;

3) создать удобные условия выполнения соустья: слизистая кишки вскрывается после формирования заднего ряда шва, таким образом, уменьшает затекание крови и кишечного содержимого в зону анастомоза;

4) равномерно распределить нагрузку между швами при достаточной герметичности поскольку накладывается непрерывный инвагинирующий шов в поперечном направлении к продольному размеру поджелудочной железы;

5) избежать прошивания панкреатических протоков, так как накладываются субкапсулярный шов на поджелудочную железу, тем самым уменьшается риск развития панкреатита в раннем послеоперационном периоде;

6) упростить технику и сократить время формирования панкреатоеюноанастомоза.

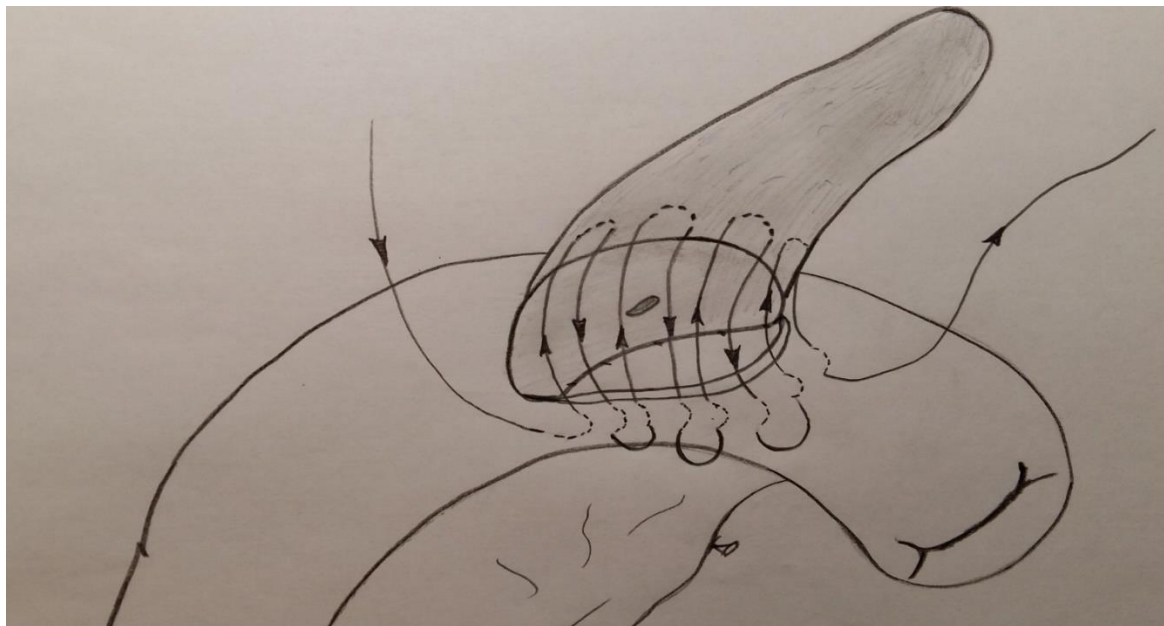


Рисунок 10 – Формирование передней губы панкреатоеюноанастомоза

Считаем, что данный способ, оказался доступным для выполнения специалистами по сравнению с ранее известными методиками формирования панкреатоэнтероанастомозов, не требует дополнительных средств для его осуществления.

Данная методика позволяет улучшить ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения хронического панкреатита, выражающиеся в профилактике таких осложнений как несостоятельность анастомоза, панкреатит, панкреонекроз, аррозивные кровотечения, кисты поджелудочной железы.

Этот метод создает более выгодные интраоперационные условия формирования соустья между поджелудочной железой и тощей кишкой. Окончательный вид анастомоза представлен на рисунке 11.

По указанному способу получен патент на изобретение № 2665972, номер заявки 2017104691.

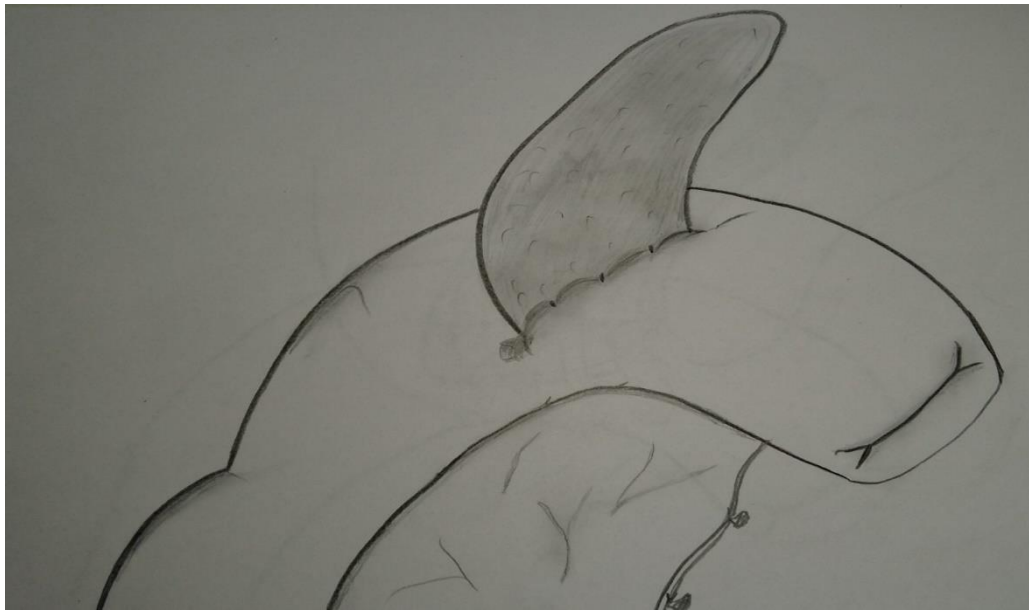


Рисунок 11 – Окончательный вид погружного инвагинационного кисетного панкреатоеюноанастомоза конец–в–бок

Таблица 3 – Формы хронического панкреатита согласно классификации М–ANNHEIM (2007)

Форма	Критерии
Определенный	Кальцификация ПЖ. Умеренные или тяжелые изменения протоков ПЖ (по Кембриджской классификации). Выраженная постоянная экзокринная недостаточность ПЖ (например, стеаторея, которая значительно уменьшается при приеме ферментов). Типичная для ХП гистологическая картина
Вероятный	Легкие изменения протоков (по Кембриджской классификации). Псевдокиста(ы) – постоянно существующая или рецидивирующая. Патологические результаты функциональных тестов (показателей фекальной эластазы–1, секретинового теста, секретин–панкреозиминового теста). Эндокринная недостаточность (например, патологические результаты теста толерантности к глюкозе)
Пограничный	Типичная клиническая картина панкреатита, но при отсутствии критериев «вероятного» или «определенного» ХП

Таблица 4 – Кембриджская классификация структурных изменений в ПЖ при хроническом панкреатите

Изменения	ЭРХПГ	УЗИ или КТ
Нормальная ПЖ	Главный панкреатический проток (ГПП) и боковые ветви протока не изменены	Нормальные размеры, четкие контуры ПЖ ГПП = 2 мм Паренхима ПЖ гомогенна
Сомнительные изменения	ГПП не изменен, менее 3 измененных боковых ветвей	Один из следующих признаков: ГПП = 2-4 мм Размеры ПЖ в пределах 1-2 норм Неоднородная паренхима ПЖ
Мягкие изменения	ГПП не изменен, более 3 измененных боковых ветвей	Два или более признаков: ГПП = 2-4 мм Незначительное увеличение размеров ПЖ Неоднородность паренхимы
Умеренные изменения	Изменения ГПП и более 3 боковых ветвей	Нечеткость контуров ПЖ Маленькие кисты (менее 10 мм) Неравномерный ГПП
Значительные изменения		Острые фокальные некрозы Повышение эхогенности стенки протока Неровность контуров ПЖ
<p>Все признаки из указанных выше + один или более из следующих признаков:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кисты более 10 мм в диаметре</li> <li>• Внутрипротоковые дефекты наполнения</li> <li>• Камни/панкреатическая кальцификация</li> <li>• Обструкция или стриктуры ГПП</li> <li>• Выраженная дилатация и неравномерность ГПП</li> <li>• Инвазия в соседние органы</li> </ul>		

Пациенты обеих групп были классифицированы по классификации M-ANNHEIM (таблица 3) и Кембриджской классификации (таблица 4). Также пациенты были оценены по клинической классификации М. Бухлер и др. (2009) в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями (таблица 5).

Таблица 5 – Клиническая классификация хронического панкреатита (цит. по: Buchler M. et al., 2009)

Тип хронического панкреатита	Признаки
<b>A</b>	болевой синдром, повторные приступы или острый панкреатит в анамнезе, нет осложнений* панкреатита, стеатореи или диабета.

<b>В</b>	болевым синдром, есть осложнения панкреатита, нет нарушения функции ПЖ – стеатореи, диабета
<b>С</b>	болевым синдром, есть осложнения ХП или без них, присутствуют нарушения функции железы (стеаторея, диабет)
<b>С1</b>	стеаторея или диабет
<b>С2</b>	стеаторея и диабет
<b>С3</b>	стеаторея (диабет) и осложнения ХП

### 2.1.2 Критерии включения в исследование

Критериями включения в исследование являлись:

- возраст от 18 до 80 лет;
- признаки хронического панкреатита («определенный» или «вероятный» ХП по классификации M-ANNHEIM) [102] (таблица. 5) наличие структурных изменений паренхимы ПЖ согласно Кембриджской классификации (рис 8)
- возможность забора венозной крови с целью определения полиморфизмов генов;
- подписанное информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование включались пациенты, соответствующие всем 4 требованиям.

### 2.1.3 Критерии невключения в исследование

Пациенты не включались в исследование при наличии следующих критериев:

- приступ, рецидив острого панкреатита, признаки панкреонекроза;
- острые заболевания желчного пузыря и желчевыводящих протоков, требующие оказания хирургического пособия (острый холецистит, холедохолитиаз);

- гастринома ПЖ (с–м Золлингера– Эллисона);
- хронический ишемический адбоминальный синдром;
- цирроз печени в независимости от причин и уровня компенсации;
- хроническая диарея, не связанная с ХП;
- декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, сердечно–сосудистые заболевания, хроническая болезни почек и др.) [19];
- любые ЗНО органов пищеварения и других локализаций, проведение химиотерапии или лучевой терапии в анамнезе;
- сахарный диабет 1 типа;
- наличие информации об участии пациента на текущий момент в каких–либо клинических исследованиях.

Пациенты, имеющие хотя бы 1 из указанных условий, не включались в данное исследование.

#### **2.1.4 Критерии включения в основную группу**

В группу пациентов с осложненными клиническими формами хронического панкреатита (основную) включались пациенты со следующими критериями:

- наличие хронического абдоминального болевого синдрома, некупировавшегося на фоне медикаментозной терапии на протяжении 3 и более месяцев, либо рецидивировавшего сразу же после отмены такой терапии;
- наличие билиарной гипертензии вследствие структурной перестройки паренхимы ПЖЖ [6];
- наличие дуоденостаза вследствие структурной перестройки паренхимы ПЖЖ;
- наличие синдрома портальной гипертензии (в том числе проявляющегося асцитом), не связанного с хроническим гепатитом и/или циррозом печени, вызванным структурной перестройкой паренхимы ПЖЖ и компрессией воротной вены [26,28].

Пациенты были отнесены к 1 группе при наличии хотя бы одного критерия.

### **2.1.5 Периоды в ходе проведения исследования**

- 1) выявление критериев включения/невключения;
- 2) подписание информированного согласия, включение пациентов в исследование;
- 3) скрининг;
- 4) выявление клинических особенностей каждого случая (возраст пациента, возраст манифестации, частота обострений, наличие осложнений, тяжесть течения);
- 5) выполнение лабораторной и инструментальной диагностики (предусмотренной стандартами обследования пациентов с ХП), анализ полученных данных;
- 6) оценка эндокринной и экзокринной недостаточности ПЖЖ;
- 7) генотипирование (определение полиморфизмов обозначенных генов);
- 8) формирование базы данных, проведение статистической обработки, анализ результатов, обсуждение результатов, выводы и разработка практических рекомендаций.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Сбор и оценка клинических данных**

Были проанализированы симптомы, характерные для ХП, а именно:

А) Абдоминальный болевой синдром, который носил постоянный или рецидивирующий характер, отличался по интенсивности и характеру боли, связи болевого синдрома с приемом пищи, употребления алкоголя, эмоциональным перенапряжением. Выделялся доминирующий тип боли:

– «панкреатический» тип: интенсивные тупые боли в верхних отделах живота, нередко опоясывающего характера, с иррадиацией в поясничную область, усиливающиеся через 30–60 минут после приема пищи;



– «кишечный» тип: боли периодические, умеренные, отмечается поздняя (1–2 и более) связи с употреблением пищи;

– «смешанный» тип болей: проявление как «панкреатического», так и «кишечного» типов.

Б) Вздутие живота, склонность к метеоризму.

В) Нарушения стула (частоты стула, характера стула).

В комплексном анализе учитывались длительность анамнеза заболевания, характер течения и частота персистирования симптомов, также данные о перенесенном ранее остром панкреатите, данные о злоупотреблении алкоголем, об эпизодах употребления суррогатов алкоголя и технических спиртов, курении, о наличии в анамнезе органической патологии желчевыводящих путей.

На сегодняшний день отсутствует единое мнение относительно характера и доз употребляемых алкогольных напитков, а также времени развития хронического панкреатита у лиц, регулярно и продолжительно злоупотребляющих алкоголем, основание для подтверждения алкогольной этиологии ХП послужила многофакторная классификация ХП M-ANNHEIM (2007г.), в которой обозначается чрезмерным употребление алкоголя более 80г/сутки на протяжении нескольких лет; к высоким дозам относят 20–80 г/сутки на протяжении нескольких лет и к умеренному употреблению менее 20 г/сутки.

Применялась клинко–функциональная классификация разработанная M. Buchler и P. Malferstheiner в 1999 г.

А – болевой синдром, повторные приступы или острый панкреатит в анамнезе, нет осложнений панкреатита, стеатореи и диабета.

В – болевой синдром, есть осложнения панкреатита, но нет нарушения функции ПЖ (стеатореи и диабета).

С – болевой синдром, есть осложнения ХП или без них, но при наличии нарушений функции ПЖ (стеаторея, диабет).

С1 – стеаторея или диабет; С2 – стеаторея и диабет; С3 – стеаторея или диабет и осложнения ХП.

Для оценки степени тяжести панкреатита применялась бальная система классификации M-ANNHEIM (таблица 6,7).

Таблица 6 – Бальная оценка тяжести ХП по классификации M-ANNHEIM (2007)

Особенности	Баллы
Нет боли	0
Между эпизодами ОП боли нет (рецидивирующий ОП)	1
Боль исчезает при назначении медикаментов / эндоскопического лечения	2
Периодическая боль вне зависимости от проводимого лечения	3
Постоянная боль, возможны атаки ОП	4
Нет необходимости в медикаментах	0
Необходимы ненаркотические или слабые наркотические анальгетики	1
Необходимы наркотические анальгетики / эндоскопическое лечение	2
Хирургическое лечение по любым показаниям	4
Легкая экзокринная недостаточность, заместительная терапия не показана	1
Тяжелая экзокринная недостаточность	2
Отсутствие сахарного диабета	0
Наличие сахарного диабета	4
Методики визуализации: - сомнительный ХП	1
- легкие изменения	2
- умеренные изменения	3
- тяжелые изменения	4
Обратимые осложнения	2
Необратимые осложнения	4

Таблица 7 – Расчет степени тяжести ХП по классификации M-ANNHEIM (2007)

Индекс тяжести	Степень тяжести	Баллы
A	Минимальная	0–5
B	Умеренная	6–10
C	Средняя	11–15
D	Выраженная	16–20
E	Тяжелая	>20

### 2.2.2 Лабораторные и инструментальные методы исследования

Лабораторно–инструментальные методы исследования проводились согласно современным стандартам обследования пациентов с ХП [84]. В зависимости от задач исследования, из когорты вышеописанных больных формировались подгруппы, которым проводились дополнительные методы исследования.

А. Общеклинический анализ крови (показатели гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, СОЭ). Особое внимание уделялось хронической анемии и лимфоцитопении как маркера выраженных трофологических нарушений.

Б. Биохимический анализ крови. Учитывались показатели общего белка и альбумина, гаммаглутамилтрансферазы (ГГТП), щелочной фосфотазы (ЩФ), амилазы,  $\alpha$ -амилазы, липазы, мочевины, креатинина, билирубина и его фракций (прямой, непрямой), АлАТ (аланинаминотрансферазы), АсАТ (аспартатаминотрансферазы), глюкозы крови. Большое внимание уделялось уровню билирубина и его фракций, ЩФ (маркеры билиарной гипертензии), глюкозы крови (показатель панкреатогенного нарушения толерантности к глюкозе).

В. Общеклинический анализ мочи (цвет мочи, реакция мочи, удельный вес, белок, сахара, кетоны, билирубин, уробилиноген, эритроциты, лейкоциты, эпителий, цилиндры, бактерии).

Г. ЭФГДС: пациентам проводилось эндоскопическое исследование по общепринятой методике с использованием эндоскопической стойки «Olympus» (Япония) (рисунок 12). Выполнялся комплексный осмотр, в том числе слизистой ДПК и БДС. При необходимости выполнялась биопсия [43,96].



Рисунок 12 – Эндоскопический комплекс «Olympus»

Д. УЗИ и/или КТ и /или МРТ (в т.ч. МРХПГ) органов брюшной полости. Проводилось всем пациентам. Оценивались размеры и эхогенность паренхимы ПЖ, состояние главного панкреатического протока и билиарного тракта, желчного пузыря, паренхимы печени, наличие дополнительных образований в парапанкреатической клетчатке (таблица 8) [9,11,27]. УЗИ выполнялось на современном УЗ-аппарате Siemens Acuson X300 (Германия) с линейным и конвексным датчиком. Если пациенту была выполнена КТ или МРТ, то оценка изменений паренхимы ПЖ выполнялось по данным этих методов исследования. МРТ или КТ выполнено у 78 из 108 пациентов, 72,2%.

Таблица 8 – УЗИ и КТ признаки ХП

Стадия	Признаки
Ранняя	-Гомогенное диффузное повышение эхогенности паренхимы, сохранение рисунка; -Картина “бульжной мостовой”, которую дают эхосигналы средней интенсивности; -Средний и плотный эхосигналы. неравномерно распределенные
Поздняя	-Негомогенное распределение эхосигналов с чередованием плотных и кистозных участков -Чрезвычайная вариабельность амплитуды и протяженности эхосигналов -Изменение размера органа. Иногда лишь частичное увеличение (переднезадние размеры: головка – более 3 см, тело - 2,5 см, хвост более 3 см); -Кальцификация тканей ПЖ -Конкременты в панкреатическом протоке; -Кисты; -Расширение панкреатического протока (более 2,5 мм); -Деформация органа (изменение внешнего контура); -Повышение плотности ткани ПЖ

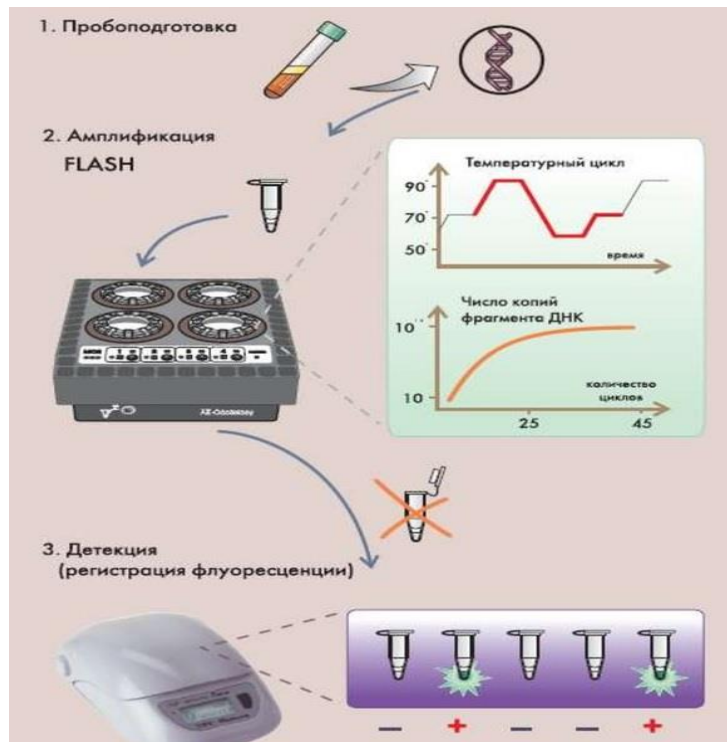


Рисунок 13 – Общая принципиальная схема определения полиморфизмов

### 2.2.3 Исследования полиморфизмов генов

Образцы, используемые для проведения генетического типирования, были получены из периферической венозной цельной крови. Забор материала осуществляли с использованием вакуумных пробирок с нанесённым на стенки антикоагулянтом ЭДТА–КЗ.

Выделение ДНК для анализа из лейкоцитов цельной крови происходило с помощью реагента «ДНК–экспресс–кровь» отечественного производства (ООО НПФ «Литех», г. Москва). Затем проводилась аллель–специфичная ПЦР с последующим разделением продуктов амплификации с помощью электрофореза.

С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации – по одной с каждой парой аллель–специфичных праймеров. Для разделения продуктов реакции амплификации использовался 3% агарозный гель.

Для визуализации результатов электрофореза в качестве красителя использовали 1% раствор бромистого этидия. Применялось УФ– излучение с длиной волны 310 нм с целью визуализации фрагментов ДНК. Результаты анализа флуоресцентного сигнала для каждого из образцов позволяют дать ответ о наличии или отсутствии каждого аллеля в гетеро– или гомозиготной форме. Определение полиморфизмов проводилось на базе Центральной Научно–Исследовательской Лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Общая принципиальная схема определения полиморфизмов представлена на рисунке 13.

При проведении реакции амплификации в УФ–спектре определяется свечение одного или нескольких участков (рисунок 14).

Для исследования определялись следующие полиморфизмы:

- мутации в гене катионного трипсиногена PRSS1 (Arg122His);
- мутации в гене панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 (Asn34Ser);
- мутации в гене муковисцидоза–1 CFTR (Phe508Del);

- мутации в гене муковисцидоза–2 CFTR (Gly542Ter);
- мутации в гене алкогольдегидрогеназы (ADH1B Arg47His) (ADH2\*1/ADH2\*2).

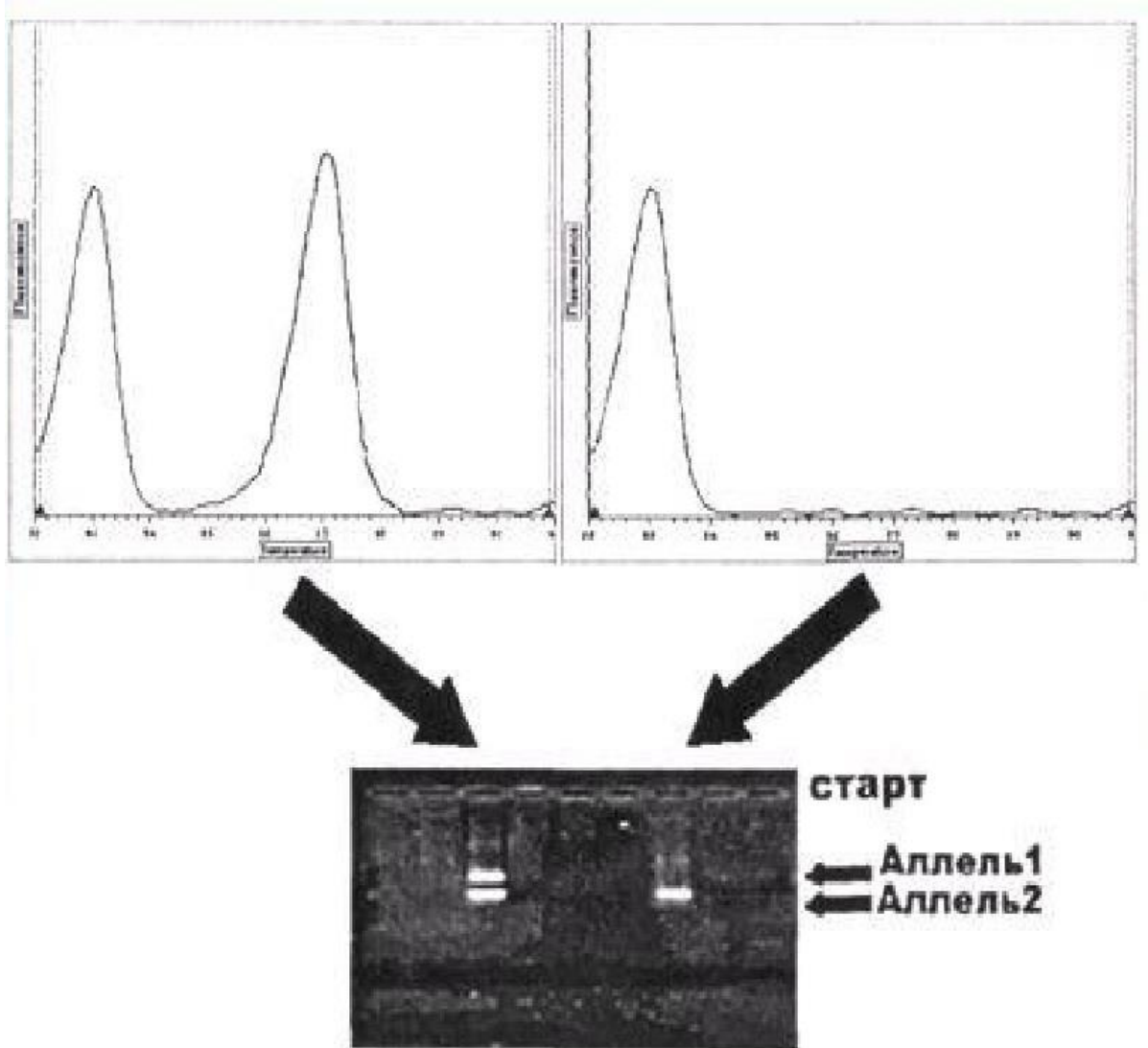


Рисунок 14 – Свечение при проведении реакции амплификации

Для оценки связи полиморфизма с развитием заболевания использовалась общая модель наследования с расчётом частот генотипов.

### 2.2.4 Оценка качества жизни у пациентов первой группы

В первой группе (группе с осложненными клиническими формами ХП) было выделено 3 подгруппы: 1А – неоперированные пациенты (по различным причинам: проходящие предоперационную подготовку, стабилизацию тяжелых сопутствующих заболеваний, отказавшиеся от хирургического лечения) – 25 пациентов; 1Б – пациенты, перенесшие операцию по Frey – 24 пациента; 1В – пациенты, перенесшие операцию по Beger – 9 пациентов (таблица 9).

Таблица 9 – Сравнительная характеристика пациентов подгрупп первой группы

<b>Параметры</b>	<b>1А группа</b>	<b>1Б группа</b>	<b>1В группа</b>	<b>Всего</b>
Число пациентов, n (%)	25 (43,1%)	24 (41,4%)	9 (15,5%)	58 (100%)
Возраст (M±σ), лет	44,7±5,09	45,4±3,21	44,6±2,47	44,7±5,09
Время с момента операции (M±σ), лет	–	3,2±1,91	2,9±2,05	

Изучение КЖ проводилась при помощи специализированного опросника Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)– опросника, созданного для обследования пациентов с заболеваниями органов пищеварения. В ходе обследования пациенты самостоятельно заполняли анкету (приложение 1). Результаты анкетирования пациентов отображены в таблице 10.

В группе пациентов, перенесших резекцию ПЖ уменьшение результата по шкалам абдоминальной боли и шкале запоров носило статистически достоверный характер по отношению к пациентам с ХП, получающим консервативную терапию. По шкале диареи, напротив, отмечалось увеличение показателя на 12.9%, но оно не было статистически достоверным.



Таблица 10 – Сравнительные результаты качества жизни пациентов, получающих консервативное лечение ХП, и респондентов, перенесших резекцию ПЖ по Frey и по Beger

Параметры	1А– группа	1Б– группа	1В– группа
Синдром абдоминальной боли (AP)	4.85±2.12	2.41±0.22*	2.50±0.27*
Диспептический синдром (IS)	2.6±0.37	2.13±1.01	2.21±0.99
Синдром гастроэзофагеального рефлюкса (RS)	4.01±1.73	2.87±1.61	2.79±1.81
Диарейный синдром (DS)	3.02±1.01	3.41±1.04	3.53±1.08
Обстипационный синдром (CS)	3.12±0.22	1.5±0.68	1.53±0.69*

\* – статистически достоверная разница ( $p \leq 0.05$ ) по сравнению с группой больных ХП

Значительное снижение частоты запоров можно объяснить двумя факторами: во-первых, известно, что формирование панкреато- и панкреатикоэюноанастомозов увеличивают склонность к диарее; во-вторых, среди оперированных пациентов присутствовали больные с клиническими признаками синдрома мальабсорбции, одним из симптомов которого является диарея. Таким образом, качество жизни пациентов, перенесших резекционное вмешательство на ПЖ, оказалось статистически значимо лучше, чем у пациентов, страдающих ХП и получающих медикаментозную терапию [10].

### 2.2.5 Статистическая обработка полученных результатов

Статистическая обработка полученных результатов выполнялась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2016, StatSoft Statistica 10 на персональном компьютере в среде операционной системы

Microsoft Windows 10. Для каждого пациента велась подробная запись клинических и инструментально–лабораторных данных. Для описания признаков с нормальным распределением, использовались среднее значение (M) и стандартная ошибка среднего (m) с учётом 95% доверительного интервала, запись результатов дана в виде  $M \pm m$ .

Для сравнения двух групп пациентов с нормальным распределением применялся t–критерия Стьюдента, для отличающихся от нормального – U–критерия Манна–Уитни.

Для сравнения относительных показателей качественных признаков (частот и долей) между двумя независимыми группами использовался критерия  $\chi^2$

Пирсона и точный критерий Фишера. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора применён показатель отношения шансов (OR) с 95% доверительным интервалом.

Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Распространенность хронического панкреатита и хирургическая активность на примере Рязанской области

Панкреатит является наиболее распространенным заболеванием поджелудочной железы, число которых растет из года в год (по данным статистических сборников Минздрава России за 2015–2018гг.) (таблица 11).

Таблица 11 – Распространенность заболеваний поджелудочной железы в РФ и Рязанской области

	Абсолютные числа				На 100000 взрослого населения			
	2014	2015	2016	2017	2014	2015	2016	2017
РФ	1210118	1233399	1272127	1302237	1026,3	1046,1	1083,8	1110,8
Ряз. обл	3343	3392	3814	4201	352,3	357,4	407,0	450,0

Таким образом, отмечается ежегодный рост заболеваемости панкреатитом, как в абсолютных числах (на 7,61% в РФ и 25,67% по Рязанской области), так и в пересчете на 100 тысяч населения (8,23% в РФ и 27,73% по Рязанской области) (рисунок 15).

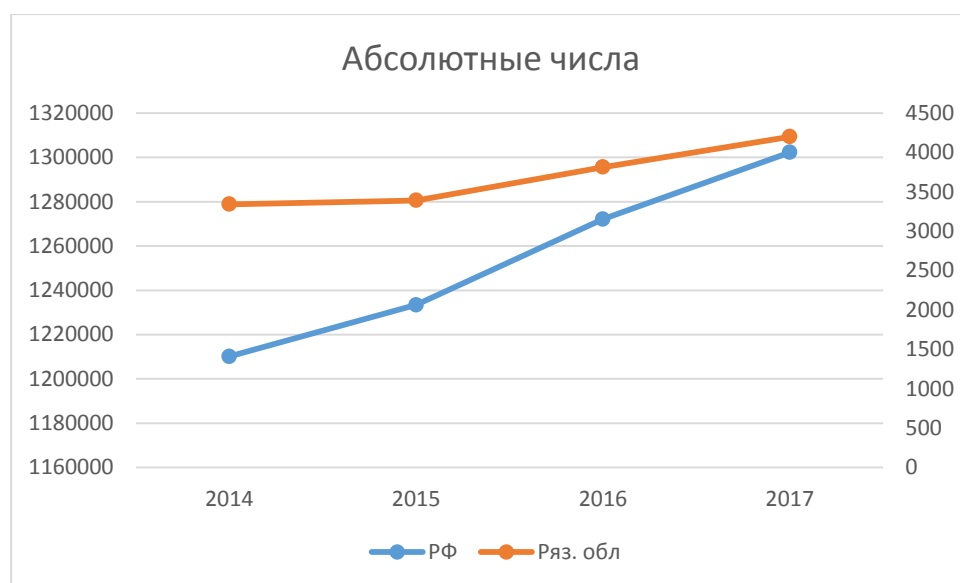


Рисунок 15 – Динамика распространенности заболеваний ПЖ

Хирургическая активность в отношении ХП, а также его осложнений, остается на достаточно высоком уровне на протяжении последних лет (по данным центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы г. Рязань) (таблица 12).

Таблица 12 – Хирургическая активность в лечении хронического панкреатита (по данным центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы г. Рязань)

Вид операции	2014	2015	2016	2017	2018
Операция С. Frey	14	20	12	16	10
Операция Вeger	4	10	8	16	8
Трансдуоденальная папиллэктомия	2				
Продольный Панкреатоеюноанастомоз (ППЕА)	3				
Цистоеюноанастомоз	2	1	1	4	8
Прочие миниинвазивные, открытые дренирующие операции	110	114	78	65	78
Всего	135	145	99	101	104

Таким образом, заболеваемость ХП в РФ и в Рязанской области остается высокой, отмечается тенденция к ежегодному увеличению числа пациентов с ХП.

Хирургическая активность существенно за последние годы не меняется, обращает на себя внимание более широкое применение малоинвазивных методик лечения кист ПЖ, что связано с совершенствованием методики дренирования под УЗ–контролем.

### 3.2 Данные анамнеза заболевания и опроса пациентов

Все пациенты были опрошены на предмет манифестации (появления первых признаков заболевания), данные отражены в таблице 13.

Таблица 13 – Средний возраст манифестации ХП и средняя длительность заболевания

Клинические критерии	Средние значения в группах пациентов (M±m)		t-критерия Стьюдента
	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=50)	
Длительность анамнеза	4,4±1,9	5,9±1,8	0,57 (p=0,57)
Средний возраст манифестации ХП	39,1±2,3	38,4±1,1	0,27 (p=0,78)

Таким образом, длительность анамнеза у пациентов первой и второй групп не имеет статистически достоверных различий, как и средний возраст манифестации ХП. Следует отметить, что пациенты обеих групп имели средний возраст манифестации в трудоспособном возрасте, что с учетом низкого качества жизни, определенного при помощи специфического опросника GSRS, приводило к временной, а в ряде случаев к стойкой, нетрудоспособности.

При опросе все пациенты предъявляли жалобы на боли в животе различной локализации и интенсивности.

Среди пациентов первой группы наиболее частым был вариант опоясывающих болей (n=29 (50,0%)), следующем по встречаемости являлись боли в эпигастрии (n=18 (31%)), левом подреберье (n=6 (10,4%)) и нелокализованные боли (n=5 (8,6%)).

Среди пациентов второй группы наиболее распространенным так же являлся опоясывающий характер боли (n=24 (48,0%)), затем в эпигастрии (n=15 (30,0%)), нелокализованные боли (n=7 (14,0%)) и левом подреберье (n=4 (8,0%)) (рисунок 16). Достоверных различий в локализации болевого синдрома выявлено

не было. Для оценки интенсивности боли использовался общепринятый метод диагностики болевого синдрома: визуально–аналоговая шкала (ВАШ) (рисунок.

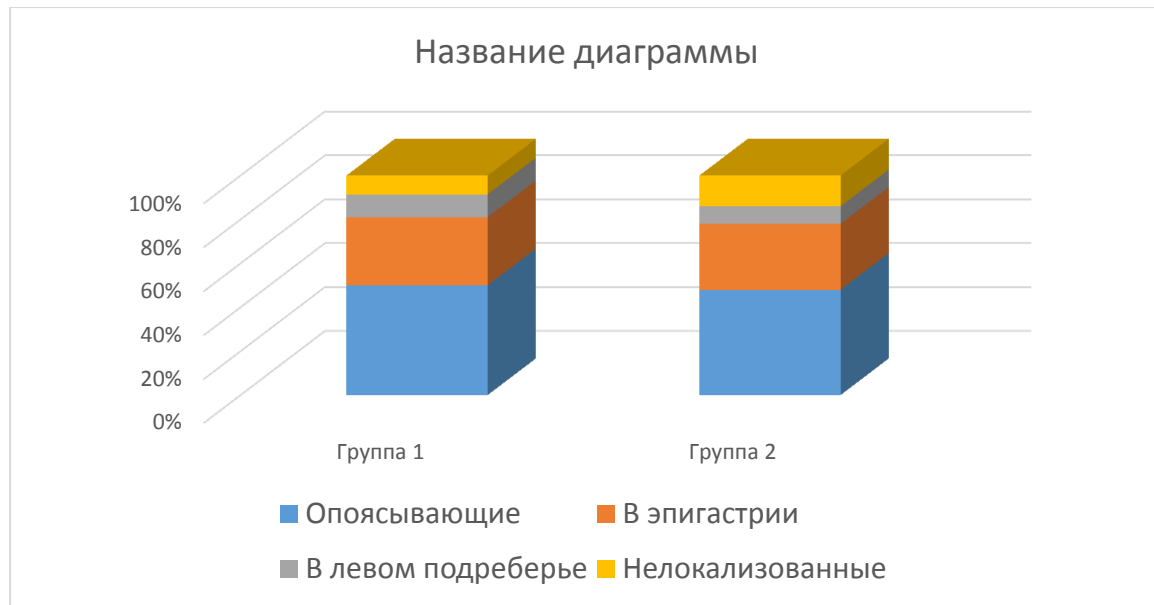


Рисунок 16 – Характер болевого синдрома у больных с ХП

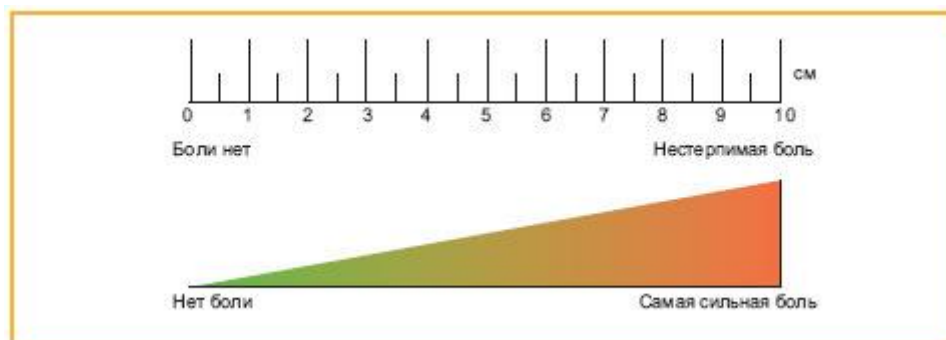


Рисунок 17 – ВАШ

### 3.3 Данные дополнительных методов диагностики у больных ХП

Пациентам проводилось общеклинические исследования согласно стандартам обследования больных с хроническим панкреатитом.

Пациенты первой группы были разделены на две подгруппы: 1А – пациенты, которым уже выполнено хирургическое лечение ХП (n=30), 1Б – пациенты, которым показано хирургическое лечение ХП, но не выполнено на момент исследования (проводится подготовка к операции, пациенты отказались

от операции и т.д.) (n=28). Результаты проведенных исследований отражены в таблицах 14–19, для удобства восприятия результаты сгруппированы отдельно в каждой группе пациентов. Исследования проводились для 1Б и 2 группа в 1 день госпитализации в хирургический стационар по поводу обострения ХП и на 10–й день.

Таблица 14 – Результаты общеклинических исследований пациентов группы 1А

Показатель	Группа 1А (n=30)			
	1–е сутки	10–е сутки	Критерий t	p–критерий
Гемоглобин, г/л	132,1±10,2	134,4±9,7	0,16	0,87
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,3±0,4	4,4±0,3	0,2	0,84
Цветной показатель	0,9±0,2	0,95±0,3	0,14	0,89
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	8,7±3,1	7,6±3,5	0,29	0,77
Базофилы, %	1,2±0,2	1,1±0,3	0,28	0,78
Эозинофилы, %	2,1±0,7	1,8±0,8	0,28	0,78
Юные, %	0,2±0,05	0,1±0,05	1,41	0,16
Палочкоядерные, %	5,6±3,2	4,7±3,5	0,19	0,85
Сегментоядерные, %	63,2±10,3	65,6±11,5	0,16	0,88
Лимфоциты, %	19,3±4,7	20,5±5,2	0,17	0,86
Моноциты, %	11,2±3,7	10,8±4,4	0,07	0,94
Тромбоциты, %	234,2±55,2	221,7±49,2	0,17	0,87
СОЭ, мм/ч	11,8±5,1	9,6±4,1	0,34	0,74
Плотность мочи, г/л	1015,1±3,2	1014,1±2,8	0,24	0,81
Уровень белка в моче, г/л	0.2±0,1	0.3±0,13	0,61	0,54
Эпителий, кл. в п/з	2,5±1,2	2,1±1,5	0,21	0,84
Лейкоциты, кл в п/з	2,7±1,0	2,2±0,9	0,37	0,71
Эритроциты. кл. в п/з	1,1±0,4	0,9±0,3	0,4	0,69

У пациентов 1А группы ни один из показателей не имел статистически достоверных различий на 1–е и 10–е сутки наблюдения, что связано с устранением морфологического субстрата ХП и стабилизацией состояния пациентов.

Таблица 15– Результаты общеклинических исследований пациентов группы 1Б

Показатель	Группа 1Б (n=28)			
	1–е сутки	10–е сутки	Крите рий t	Крите рий p
Гемоглобин, г/л	119,1±14,7	121,8±17,9	0,12	0,91
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,1±0,9	4,2±0,8	0,08	0,93
Цветной показатель	0,9±0,08	0,9±0,1	0	1
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	16,3±4,2	6,5±2,4	2,03	0,047*
Базофилы, %	1,8±0,3	1,3±0,5	0,86	0,4
Эозинофилы, %	2,8±0,8	2,3±1,1	0,37	0,71
Юные, %	0,3±0,05	0,1±0,05	2,83	0,007*
Палочкоядерные, %	24,6±8,2	6,5±3,7	2,01	0,049*
Сегментоядерные, %	51,7±13,7	63,2±12,5	0,62	0,54
Лимфоциты, %	17,7±4,7	19,9±6,3	0,28	0,78
Моноциты, %	9,7±2,9	11,3±4,8	0,29	0,78
Тромбоциты, %	221,2±53,9	230,2±50,2	0,12	0,9
СОЭ, мм/ч	49,2±18,6	19,1±6,1	1,54	0,13
Плотность мочи, г/л	1017,2±2,8	1015,3±2,1	0,54	0,59
Уровень белка в моче, г/л	0,9±0,3	0,2±0,15	2,09	0,042*
Эпителий, кл. в п/з	7,5±3,7	4,2±1,5	0,83	0,41
Лейкоциты, кл в п/з	20,7±9,8	5,1±1,9	1,56	0,12
Эритроциты. кл. в п/з	9,3±3,7	2±0,5	1,96	0,059



У пациентов 1Б группы отмечается статистически достоверное снижение уровня лейкоцитов крови, процентного содержания юных и палочкоядерных форм, уровня протеинурии, что связано со стиханием острого воспалительного процесса – обострения ХП; остальные показатели не имеют статистически достоверных различий.

Таблица 16 – Результаты общеклинических исследований пациентов группы 2

Показатель	Группа 2			
	1–е сутки	10–е сутки	Крите рий t	Крите рий P
Гемоглобин, г/л	146,2±21,3	137,7±19,5	0,29	0,77
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л	4,7±0,8	4,5±0,7	0,19	0,85
Цветной показатель	0,95±0,1	0,9±0,1	0,35	0,72
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	17,1±5,4	8,5±4,8	1,31	0,19
Базофилы, %	1,6±0,4	0,9±0,3	1,4	0,16
Эозинофилы, %	2,5±0,6	1,1±0,4	1,94	0,055
Юные, %	0,3±0,1	0,1±0,05	1,79	0,08
Палочкоядерные, %	27,1±10,2	10,1±5,2	1,48	0,14
Сегментоядерные, %	47,5±15,1	60,5±12,9	0,65	0,51
Лимфоциты, %	15,9±4,9	21,1±6,2	0,66	0,51
Моноциты, %	8,3±3,3	11,1±4,5	0,5	0,62
Тромбоциты, %	245,0±51,2	211,9±37,4	0,52	0,6
СОЭ, мм/ч	48,4±19,4	19,3±7,2	1,41	0,16
Плотность мочи, г/л	1016,8±1,9	1014,5±1,2	1,02	0,31
Уровень белка в моче, г/л	0.8±0,2	0.3±0,1	2,24	0,03*
Эпителий, кл. в п/з	9,2±2,3	7,2±3,5	0,48	0,63
Лейкоциты, кл в п/з	18,5±7,8	7,5±4,8	1,2	0,23
Эритроциты. кл. в п/з	6,9±2,6	2,4±1,3	1,42	0,16

У пациентов 2 группы статистически достоверные различия получены только для показателя уровня белка в моче.

Следует отметить, что на 10–е сутки многие показатели остались выше верхней границы нормы (палочкоядерные нейтрофилы, уровень СОЭ, уровень белка в моче и лейкоцитов, эпителия в осадке мочи).

Таблица 17 – Результаты биохимических исследований в группе 1А

Показатель	Группа 1А (n=30)			
	1–е сутки	10–е сутки	Критерий t	p–критерий
Амилаза крови Ед/л	78,7±20,3	80,2±15,7	0,06	0,95
Билирубин общий, мкмоль/л	15,2±4,4	14,9±5,2	0,04	0,97
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,9±1,2	4,8±1,3	0,06	0,96
АЛТ, Ед/л	32,1±7,1	30,4±6,5	0,18	0,86
АСТ, Ед/л	29,9±8,3	28,3±7,5	0,14	0,78
ЩФ, Ед/л	116,1±31,7	114,2±29,1	0,04	0,97
Белок общий, г/л	71,2±12,7	72,6±11,3	0,08	0,93
Креатинин, мкмоль/л	98,1±13,2	96,4±16,5	0,08	0,94
Мочевина, ммоль/л	7,2±1,3	7,3±1,5	0,05	0,96
ГГТП, Ед/л	56,6±20,7	51,7±19,2	0,17	0,86
Липаза, Ед/л	45,2±13,6	43,9±15,1	0,06	0,95
Глюкоза, ммоль/л	7,23±2,05	7,01±1,96	0,08	0,94

При исследовании биохимических показателей у пациентов 1А группы не было выявлено ни одного статистически достоверного различия между пробами, взятыми на 1–е сутки наблюдения и на 10–е сутки.

В группе 1Б достоверных различий так же не выявлено, следует отметить, что многие показатели, которые изначально были вне границ нормы (амилаза крови, билирубин общий и прямой, трансаминазы, белок общий, креатинин, мочевина, липаза) на 10–е сутки приблизились к границам нормы, либо же стали нормальными, но такие изменения не явились статистически достоверными.

Таблица 18 – Результаты биохимических исследований в группе 1Б

Показатель	Группа 1Б (n=28)			
	1–е сутки	10–е сутки	Крите рий t	Крите рий P
Амилаза крови Ед/л	201,1±48,3	152,7±37,7	0,79	0,43
Билирубин общий, мкмоль/л	38,2±14,1	34,2±12,8	0,21	0,83
Билирубин прямой, мкмоль/л	16,7±5,2	10,2±5,1	0,89	0,38
АЛТ, Ед/л	50,2±9,5	43,3±7,7	0,56	0,57
АСТ, Ед/л	49,2±8,1	37,0±10,5	0,92	0,36
ЩФ, Ед/л	294,3±121,1	221,4±97,3	0,47	0,64
Белок общий, г/л	58,3±11,4	59,2±10,4	0,06	0,95
Креатинин, мкмоль/л	115,1±21,3	108,3±11,7	0,28	0,78
Мочевина, ммоль/л	8,4±2,7	7,9±1,9	0,15	0,88
ГГТП, Ед/л	98,6±30,3	89,6±25,2	0,23	0,82
Липаза, Ед/л	138,2±46,6	121,7±41,0	0,27	0,79
Глюкоза, ммоль/л	9,34±2,34	8,98±2,18	0,11	0,91

Таблица 19 – Результаты биохимических исследований в группе 2

Показатель	Группа 2 (n=50)			
	1–е сутки	10–е сутки	Крите рий t	Крите рий P
Амилаза крови Ед/л	254,1±62,7	98,2±34,3	2,18	0,03*
Билирубин общий, мкмоль/л	23,1±7,6	19,3±5,9	0,39	0,69
Билирубин прямой, мкмоль/л	7,5±3,4	5,0±2,8	0,57	0,57

АЛТ, Ед/л	53,2±11,7	39,2±9,3	0,94	0,35
АСТ, Ед/л	46,0±16,1	31,4±10,4	0,76	0,45
ЩФ, Ед/л	220,9±67,5	187,0±44,2	0,42	0,68
Белок общий, г/л	64,6±10,6	66,7±11,2	0,14	0,89
Креатинин, мкмоль/л	114,7±18,5	108,7±19,3	0,22	0,82
Мочевина, ммоль/л	7,5±3,7	6,8±2,3	0,16	0,87
ГГТП, Ед/л	101,3±34,6	54,5±22,9	1,13	0,26
Липаза, Ед/л	168,4±52,0	80,9±32,8	0,42	0,16
Глюкоза, ммоль/л	10,32±3,41	7,85±2,11	0,62	0,54

Для пациентов 2 группы достоверные различия получены для уровня амилазы крови, что объясняется стиханием приступа ОП и постепенной нормализацией показателей. В остальном картина схожа с группой 1Б.

Исходя из представленных результатов, можно заключить, что статистически достоверные различия между лабораторными показателями в 1А группе не получены, для 1Б группы получены для уровня лейкоцитов крови и показателей лейкоцитарной формулы (юные, палочкоядерные), а также для уровня белка в моче. Следует отметить остающиеся повышенными показатели амилазы и билирубина крови в динамике, что свидетельствует о стойких морфологических изменениях в паренхиме ПЖЖ.

Таблица 20 – Данные УЗИ / КТ у больных ХП

Выявленные изменения ПЖ	Встречаемость признака		
	Группа 1А (n=30)	Группа 1Б (n=28)	Группа 2 (n=50)
Неравномерность эхогенности паренхимы	30/30 100%	28/28 100%	35/50 70%

Неровность контуров	15/30 50%	17/28 60,7%	43/50 86%
Увеличение размеров ПЖЖ	30/30 100%	26/28 92,3%	45/50 90%
Кальцинаты	22/30 73,3%	20/28 78,6%	12/50 24%
Расширение ГПП	27/30 90%	24/28 85,7%	8/50 16%

Во второй группе статистически достоверные различия получены для уровня белка в моче и амилазы в крови, следует отметить существенное снижение уровня амилазы, билирубина, трансаминаз до нормальных, либо субнормальных значений.

Всем пациентам выполнялось УЗИ и КТ исследование. В таблице 20 представлены выявленные изменения в группах пациентов. В группе 1А представлены ретроспективные данные из дооперационной медицинской документации, т.к. исследование УЗ– и КТ–картины ПЖЖ после резекционных вмешательств не является корректным.

Таким образом, для пациентов 1 группы в большей мере характерна неравномерности эхогенности паренхимы и наличие кальцинатов, а также стойкое расширение главного панкреатического протока, для пациентов 2 группы более характерны неровность контуров ПЖ, что обусловлено отеком паренхимы при приступе ОП.

В соответствии с национальными рекомендациями по лечению ХП данные панкреатограмм были интерпретированы по таблице 21, 22.

Таблица 21 – Классификация панкреатограмм при ХП

Терминология	ГПП	Изменённые боковые протоки	Дополнительные признаки
Норма	Норма	Нет	–
Сомнительные данные	Норма	<3	–
Лёгкий ХП	Норма	≥3	–
Умеренно тяжёлый ХП	Изменён	>3	–
Тяжелый ХП	Изменён	>3	Один и более: большие полости, обструкция, дефекты наполнения, выраженное расширение или неравномерность

Таблица 22 – Результаты оценки панкреатограмм у пациентов с ХП

Терминология	Группа 1А (n=30)	Группа 2Б (n=28)	Группа 2 (n=50)
Норма	0/30 0%	0/28 0%	0/50 0%
Сомнительные данные	0/30 0%	0/28 0%	14/50 28%
Лёгкий ХП	0/30 0%	0/28 0%	17/50 34%
Умеренно тяжёлый ХП	7/30 23,3%	6/28 21,4%	19/50 38%
Тяжелый ХП	23/30 76,7%	22/28 78,6%	0/50 0%

Для пациентов 1А и 1Б характерны тяжелые изменения в панкреатограммах, для пациентов 2 группы практически в равной степени встречаются легкие изменения, умеренно тяжелые и сомнительны.

### 3.4 Оценка стадии и тяжести хронического панкреатита

На основании полученных клиничко–лабораторных данных пациенты различных групп были распределены в соответствии с клинической классификацией по Бухлер (2009) (таблицы 23,24), пациенты 1 группы (обеих подгрупп) оказались в типе С3, пациенты 2 группы (без манифестировавших

осложненных клинических форм) распределились по всем типам, преимущественно тип А.

Следует также отметить, что пациенты с сахарным диабетом 1 типа в исследование не входили согласно критериям невключения.

Таблица 23 – Клиническая классификация хронического панкреатита  
(цит. по: Buchler M. et al., 2009)

Тип хронического панкреатита	Признаки
<b>A</b>	болевым синдром, повторные приступы или острый панкреатит в анамнезе, нет осложнений* панкреатита, стеатореи или диабета.
<b>B</b>	болевым синдром, есть осложнения панкреатита, нет нарушения функции ПЖ – стеатореи, диабета
<b>C</b>	болевым синдром, есть осложнения ХП или без них, присутствуют нарушения функции железы (стеаторея, диабет)
<b>C1</b>	стеаторея или диабет
<b>C2</b>	стеаторея и диабет
<b>C3</b>	стеаторея (диабет) и осложнения ХП

Таблица 24 – Распределение пациентов согласно классификации Бухлера

Тип хронического панкреатита	Группа 1А (n=30)	Группа 2Б (n=28)	Группа 2 (n=50)
A	0 (0%)	0 (0%)	27 (54%)
B	0 (0%)	0 (0%)	6 (12%)
C	30 (100%)	28 (100%)	17 (34%)
C1	0 (0%)	0 (0%)	5 (10%)
C2	0 (0%)	0 (0%)	12 (24%)
C3	30 (100%)	28 (100%)	0 (0%)

Значение критерия  $\chi^2$  составляет 108. Критическое значение  $\chi^2$  при уровне значимости  $p=0.01$  составляет 20.09. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима ( $p<0.01$ ).

Среди пациентов 1А и 1Б групп все случаи были классифицированы как С3 по Бухлеру, что и послужило определению показаний к хирургическому лечению таких пациентов.

Во второй группе преобладал тип А, но были пациенты и с типов В, С1, С2.

Наиболее тяжелыми были формы ХП у пациентов 1А группы, менее тяжелыми у пациентов группы 2.

Оценка степени тяжести ХП по классификации М–ANNHEIM (в баллах) приведена в таблице 25.

Таблица 25 – Степень тяжести течения ХП по классификации М–ANNHEIM)

	Группы пациентов		
	Группа 1А	Группа 1Б	Группа 2
Тяжесть (баллы)	12,4±0,2	11,7±0,4	6,9±1,4

### 3.5 Исследование полиморфизмов генов

Образцы, используемые для проведения генетического типирования, были получены из периферической венозной цельной крови. Забор материала осуществляли с использованием вакуумных пробирок с нанесённым на стенки антикоагулянтом ЭДТА–К3. Выделение ДНК для анализа из лейкоцитов цельной крови происходило с помощью реагента «ДНК–экспресс–кровь» отечественного производства (ООО НПФ «Литех», г. Москва). Затем проводилась аллель–специфичная ПЦР с последующим разделением продуктов амплификации с



помощью электрофореза. С образцом выделенной ДНК выполняли две параллельные реакции амплификации – по одной с каждой парой аллель-специфичных праймеров. Для разделения продуктов реакции амплификации использовался 3% агарозный гель. Для визуализации результатов электрофореза в качестве красителя использовали 1% раствор бромистого этидия. Применялось УФ-излучение с длиной волны 310 нм с целью визуализации фрагментов ДНК. Результаты оценки визуализации флуоресцентного сигнала для каждой пробы позволяют судить о наличии или отсутствии каждого аллеля в гетеро- или гомозиготном виде. Анализ полиморфизмов выполнен на базе Центральной Научно-Исследовательской Лаборатории (ЦНИЛ) ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Выделение ДНК из лейкоцитов цельной крови согласно методике выполнялось в течение 2-х часов с момента забора крови у пациента, после чего образцы хранились в глубокозамороженном виде в специально предназначенных для этого холодильных установках, обеспеченных источником бесперебойного питания не более 3х месяцев. Результаты первичного анализа представлены в таблицах 26–27.

Таблица 26 – Результаты определения полиморфизмов генов группе 1 (58 пациентов)

№	PRSS1 (R122H)			CFTR1 (del508)			CFTR2 (Gly542Ter)			SPINK1 (N34S)			АДГ (ADH1B*2)		
	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ
1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
2	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
3	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
4	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
5	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
6	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
7	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
8	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
9	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
10	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0

111	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
121	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
131	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
141	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
151	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
161	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
171	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
181	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
191	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
201	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
210	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
221	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
231	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
241	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
250	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
261	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
271	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
281	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
291	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
301	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
311	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
320	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
331	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
341	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
351	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
361	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
371	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
381	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
391	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
401	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
411	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
421	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
431	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
441	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
451	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
460	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0

47	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
48	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
49	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
50	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
51	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
52	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
53	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
54	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
55	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
56	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
57	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
58	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0

В таблице отражены первичные данные для каждого пациента группы 1, полученные при определении полиморфизмов в лаборатории.

Таблица 27 – Результаты определения полиморфизмов генов группе 2 (50 пациентов)

№	PRSS1 (R122H)			CFTR1 (del508)			CFTR2 (Gly542Ter)			SPINK1 (N34S)			АДГ (ADH1B*2)		
	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ	НЗ	ГЗ	ПГ
1	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0
2	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
3	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
4	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
5	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
6	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
7	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
8	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
9	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
10	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
11	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
12	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
13	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
14	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0

151	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
161	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
171	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
181	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0
191	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
201	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
211	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
221	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
231	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
241	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
251	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
261	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
271	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
281	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
291	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
301	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
311	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
321	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
331	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
341	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
351	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
361	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
371	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
381	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
391	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
401	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
411	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
421	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
431	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
441	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
451	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
461	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	0
471	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
481	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
491	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0
501	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0	1	0	0

В таблице отражены первичные данные для каждого пациента группы 2, полученные при определении в лаборатории.

Полученные значения были сравнены между группами, обработаны согласно вышеобозначенным методам статистики с использованием современного программного обеспечения, был рассчитан F–критерий Фишера, критерий Пирсона,  $\chi^2$ , отношение шансов OR с доверительным интервалом CI. Полученные результаты статистической обработки отражены в таблицах 28–32.

Таблица 28 – Результаты анализа частоты встречаемости полиморфизма гена катионического трипсиногена PRSS1 (R122H)

	Группа 1, N	Группа 2, N	F– критерий, P	Критерий $\chi^2$ , P	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	OR, P
Гетерозигота	7 (12,1%)	0 (0%)	0,014 p<0,05	6,453 p=0,012*	0,237	—**
Гомозигота	51(87,9%)	50 (100%)				

\*– значение статистически достоверно (p<0,05)

\*\*– расчет отношения шансов невозможен, т.к. одно из значений равно 0

Таблица 29 – Результаты анализа частоты встречаемости полиморфизма гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 (N34S)

	Группа 1, N	Группа 2, N	F– критерий, P	Критерий $\chi^2$ , P	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	OR, P
Гетерозигота	4 (6,9%)	2 (4,2%)	0,425 p>0,05	0,873 p=0,351	0,09	0,444 (0,078 до 2,536) CI 95%
Гомозигота	54 (93,1%)	48 (96,0%)				

Для полиморфизма гена катионического трипсиногена получены статистически значимые различия критерия Фишера и критерия Пирсона, что говорит о положительной корреляционной связи между указанным полиморфизмом и риском развития ХП, отношение шансов невозможно рассчитать по причине особенности методики расчета.

При определении полиморфизма гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина не получено достоверных различий между группами, что говорит об отсутствии корреляции между данным полиморфизмом и риском развития ХП.

Таблица 30 – Результаты анализа частоты встречаемости полиморфизма гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза CFTR1 (del508)

	Группа 1, N	Группа 2, N	F– критерий, P	Критерий $\chi^2$ , P	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	OR, P
Гетерозигота	4 (6,9%)	2 (4,2%)	0,425 p>0,05	0,873 p=0,351	0,09	0,444 (0,078 до 2,536) CI 95%
Гомозигота	54 (93,1%)	48 (96,0%)				

При определении полиморфизма гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза не получено достоверных различий между группами, что говорит об отсутствии корреляции между данным полиморфизмом и риском развития ХП.

Таблица 31 – Результаты анализа частоты встречаемости полиморфизма гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза CFTR2 (Gly542Ter)

	Группа 1, N	Группа 2, N	F– критерий, P	Критерий $\chi^2$ , P	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	OR, P
Гетерозигота	0 (0%)	0 (0%)	1,0	–		–**

Гомозигота	58 (100%)	50 (100%)	p>0,05	p=1		
------------	-----------	-----------	--------	-----	--	--

\*\*– расчет отношения шансов невозможен, т.к. одно из значений равно 0

При определении полиморфизма гена трансмембранного регулятора кистозного фиброза–2 не было выявлено ни одного полиморфного гена.

Таблица 32 – Результаты анализа частоты встречаемости полиморфизма гена алькогольдегидрогеназы ADH (ADH1B\*2)

	Группа 1, N	Группа 2, N	F– критерий, P	Критерий $\chi^2$ , P	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	OR, P
Гетерозигота	21 (36,2%)	3 (6,0%)	0,00015  p<0,05	14,176  p=0,001*	0,341	8,892  (2,462 до 32,114) CI 95%
Гомозигота	37 (63,8%)	47 (94,0%)				

\*– значение статистически достоверно (p<0,05).

Для гена ADH получены достоверные значения критерия Фишера и Пирсона и наибольшее среди всех других значение отношения шансов OR, что говорит о положительной корреляционной связи между наличием такого полиморфизма и риском развития ХП.

Полиморфизма гена катионического трипсиногена PRSS1 и гена муковисцидоза–2 CFTR2 выявлено не было, предсказательная ценность указанных полиморфизмов является несущественной. Для полиморфизма гена муковисцидоза–1 CFTR1 выявленные различия хоть и имеют значение отношения шансов 0,444 входящее в доверительный интервал, не являются статистически достоверными. Достоверными оказались результаты исследования полиморфизмов генов панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 и алькогольдегидрогеназы ADH, при этом отношение шансов для ADH оказалось максимальным. Указанные полиморфизмы с высокой степенью достоверности могут быть использованы в комплексной диагностике хронического панкреатита и прогнозирования развития его осложненных

клинических форм. Следует так же отметить большую степень совпадения полученных результатов с информацией, встречающейся в литературе стран азиатского региона.

Так же были определены чувствительность, специфичность, вероятность заболевания при положительном результате и вероятность заболевания при отрицательном результате, результаты представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Полиморфизм генов у пациентов с кистозной и не кистозной формами ХП

Полиморфизм гена	Чувствительность	Специфичность	Вероятность заболевания при положительном результате	Вероятность заболевания при отрицательном результате
PRSS1 (R122H)	12,1%	100%	100%	50,5%
SPINK1 (N34S)	6,9%	96%	66,7%	52,9%
CFTR1 (del508)	6,9%	96%	66,7%	52,9%
CFTR2 (Gly542Ter)	0%	100%	-*	53,7%
ADH (ADH1B*2)	36,2%	94%	87,5%	44,1%

\*- невозможно рассчитать

Можно отметить, что наибольшей чувствительностью обладает определение полиморфизма генов катионического трипсиногена и алкогольдегидрогеназы, их специфичность близка к 100%, невысокие значения чувствительности обусловлены тем, что ХП является мультифакториальным заболеванием и его клиническая манифестация обусловлена многими факторами,



однако, при выявлении указанных полиморфизмов вероятность заболевания равняется 100% и 87,5% соответственно.

Таким образом, место определения полиморфизмов в комплексной диагностике хронического панкреатита указано на рисунке 18 (на основании алгоритма диагностики ХП из клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита под редакцией Ивашкина В.Т., 2013); зарегистрировано рационализаторское предложение № 1604 от 13.09.2019. «Способ прогнозирования осложненных клинических форм хронического панкреатита».

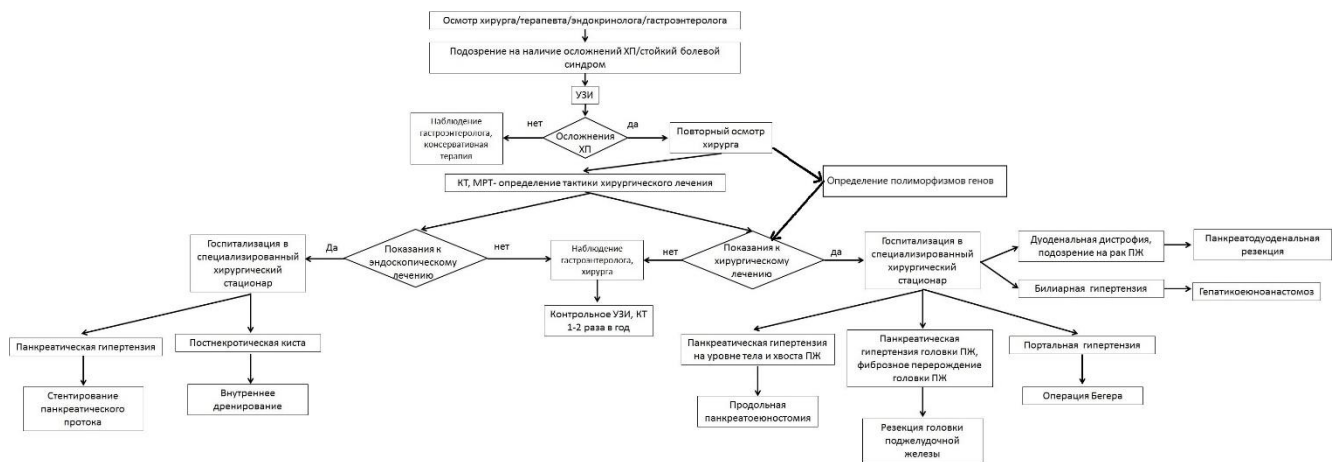


Рисунок 18 – алгоритм диагностики хронического панкреатита

### 3.6 Определение полиморфизмов генов у пациентов с кистозной формой хронического панкреатита

У 45 (77,6%) пациентов 1 группы отмечалось наличие ретинционных и постнекротических кист в паренхиме поджелудочной железы. Поскольку из данных литературы известно, что нарушение структуры и функции некоторых белков и ферментов могут приводить к аутолизу паренхимы и формированию кист, нами была исследована возможная связь между полиморфизмами генов и риском развития кистозной формы ХП. Полученные результаты отражены в таблице 34.

Таблица 34 – Полиморфизм генов у пациентов с кистозной и не кистозной формами ХП

Полиморфизм гена	Кистозная форма (n=45)	Некистозная форма (n=13)	Критерий $\chi^2$	Критерий Фишера	OR, отношение шансов
SPINK1	3 (6,7%)	1 (7,7%)	0,017 p=0,898	1 p>0,05	1,2 CI 0,082–9,009
PRSS1	5 (11,1%)	2 (15,4%)	0,174 p=0,667	0,6478 p>0,05	0,688 CI 0,117–4,038
CTFR–1	3 (6,7%)	1 (7,7%)	0,017 p=0,898	1 p>0,05	1,2 CI 0,082–9,009
CTFR–2	0 (0%)	0 (0%)	**	1 p>0,05	**
ADH*	20 (44,4%)	1 (7,7%)	5,898 p=0,016	0,02056 p<0,05	9,6 CI 1,149– 80,226

\*– значение статистически достоверно

\*\*–расчет значения невозможен.

По данным, представленным в таблице, можно понять, что статистически достоверная связь между полиморфизмом гена и риском развития кистозной формы ХП существует только для ADH, для полиморфизмов SPINK1 и CTFR–1 отношение шансов превышает единицу и находится в доверительном интервале, но различия не являются достоверными. Таким образом, наличие у пациента полиморфизма гена алкогольдегидрогеназы увеличивает риск развития кистозной формы поражения паренхимы ПЖ.

### 3.7 Клинические примеры

1. Пациент М., мужчина 43 лет, длительно (около 3 лет) предъявлял жалобы на боли в верхних отделах живота, преимущественно в эпигастрии,

усиливающиеся после приема пищи, в особенности жирной, употребления алкоголя, эпизоды тошноты, рвоты. В анамнезе длительное (около 5 лет) злоупотребление алкогольными напитками. За медицинской помощью ранее не обращался, при усилении болевого синдрома воздерживался от пищи и принимал обезболивающие препараты (НПВП). При обследовании у пациента выявлен умеренный лейкоцитоз крови ( $10,7 \times 10^{12}/л$ ) с умеренным сдвигом формулы влево (эозинофилы 2%, палочкоядерные 10%, сегментоядерные 56%, лимфоциты 21%, моноциты 11%), повышенный уровень амилазы крови (231 Ед/л), при нормальном уровне билирубина, по данным УЗИ и МРТ брюшной полости выявлено увеличение головки (48мм) и тела (39мм) поджелудочной железы, неравномерная эхогенности паренхимы с гиперэхогенными включениями (кальцинаты), неравномерное расширение протоковой системы поджелудочной железы по типу «цепи рек и озёр», множественные мелкие (до 10 мм) кисты в головке и теле поджелудочной железы, так же отмечается умеренное расширение воротной вены до 19мм, холедох и внутрипеченочные желчные протоки не расширены. По причине длительного отказа от пищи по причине стойкого болевого синдрома у пациента отмечалась низкая масса тела (ИМТ 18.5), пониженный уровень общего белка крови (55 г/л). При исследовании генетических полиморфизмов отмечались гетерозиготы в генах алкогольдегидрогеназы (ADH1B Arg47His) (ADH2\*1/ADH2\*2) и катионного трипсिनогена PRSS1 (Arg122His). После предоперационной подготовки и стабилизации общего состояния на протяжении 10 дней была выполнена резекция поджелудочной железы по Beger, интраоперационно отмечалась каменистая плотность паренхимы железы, множественные мелкие кисты, выраженное увеличение поджелудочной железы в размерах, а так же расширение воротной вены и вен брюшной полости (в особенности брыжеечных вен). Послеоперационный период осложнился формированием частичного наружного панкреатического свища, лечение которого было консервативным, ежедневно отделялось 100-150 мл панкреатического сока с тенденцией к уменьшению количество отделяемого, через 26 дней отделение панкреатического сока прекратилось, свищ закрылся.

Через 30 дней после операции пациент был выписан в удовлетворительном состоянии.

2. Пациент И., 38 лет, обратился в октябре 2016г. При поступлении предъявлял жалобы на постоянные выраженные боли в верхних отделах живота, общую слабость, эпизоды повышения температуры тела до 37,9° С. На протяжении года у пациента множество приступов болевого синдрома, неоднократно проходил стационарное лечение в отделениях терапевтического (гастроэнтерологического) профиля, обострения связывает с употреблением алкоголя, со слов пациента алкоголь принимал ранее редко, за последние 2 года прием значительно участился на фоне семейных обстоятельств. При поступлении: кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски. Гемодинамика стабильна, язык сухой. Живот не вздут, при пальпации мягкий и безболезненный в верхних отделах. В общем анализе крови лейкоцитоз  $10,8 \cdot 10^{12}/л$  без значимого сдвига влево (эозинофилы 2%, п/я 10%, с/я 59%, лимфоциты 20%, моноциты 9%). В биохимическом анализе крови – общий билирубин 18,3 мкм/л, прямой билирубин – 11,4 мкм/л, амилаза крови 189 Ед/л. При МРТ (рисунок 19), ультразвуковом исследовании органов брюшной полости печень однородная, увеличена в размерах (+4 см); холедох и внутрипеченочные протоки не расширены; воротная вена не расширена (9 мм), селезенка средних размеров; головка поджелудочной железы 52 мм, неравномерно уплотнена, Вирсунгов проток не расширен (рисунок 20); в брюшной полости свободной жидкости нет. При исследовании генотипа у пациента выявлены полиморфизмы генов панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1, АДГ ADH, катионического трипсиногена PRSS1. После предоперационной подготовки и стабилизации состояния выполнено хирургическое вмешательство. Под ЭТН выполнена верхнесрединная лапаротомия. Вскрыта сальниковая сумка, определяется каменистой плотности увеличенная до 50мм головка поджелудочной железы. Выполнена мобилизация pancreas, \под перешейком поджелудочной железы сформирован туннель. Выделены сосудистые структуры. Поджелудочная железа пересечена на уровне

перешейка с помощью биполярного электроинструмента. При ревизии вскрытого Вирсунгова протока получен однородный светлый секрет. Резецирована уплотненная и увеличенная паренхима головки ПЖ на протяжении 4 см от периметра двенадцатиперстной кишки. В полученную полость открывается узкий главный панкреатический проток, вскрыт общий желчный проток (рисунок 21). Выявленные масроскопические изменения паренхимы ПЖ нашли свое отражение и при исследовании микропрепаратов (рисунок 22)

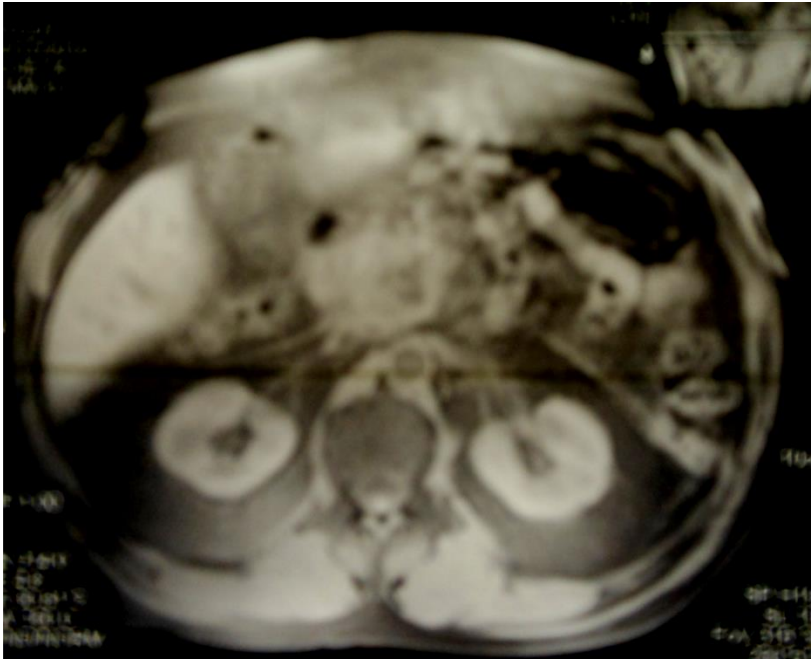


Рисунок 19 – МРТ-грамма с увеличением размеров ПЖ



Рисунок 20 – УЗ-грамма увеличенной неоднородной головки ПЖ без расширения главного панкреатического протока

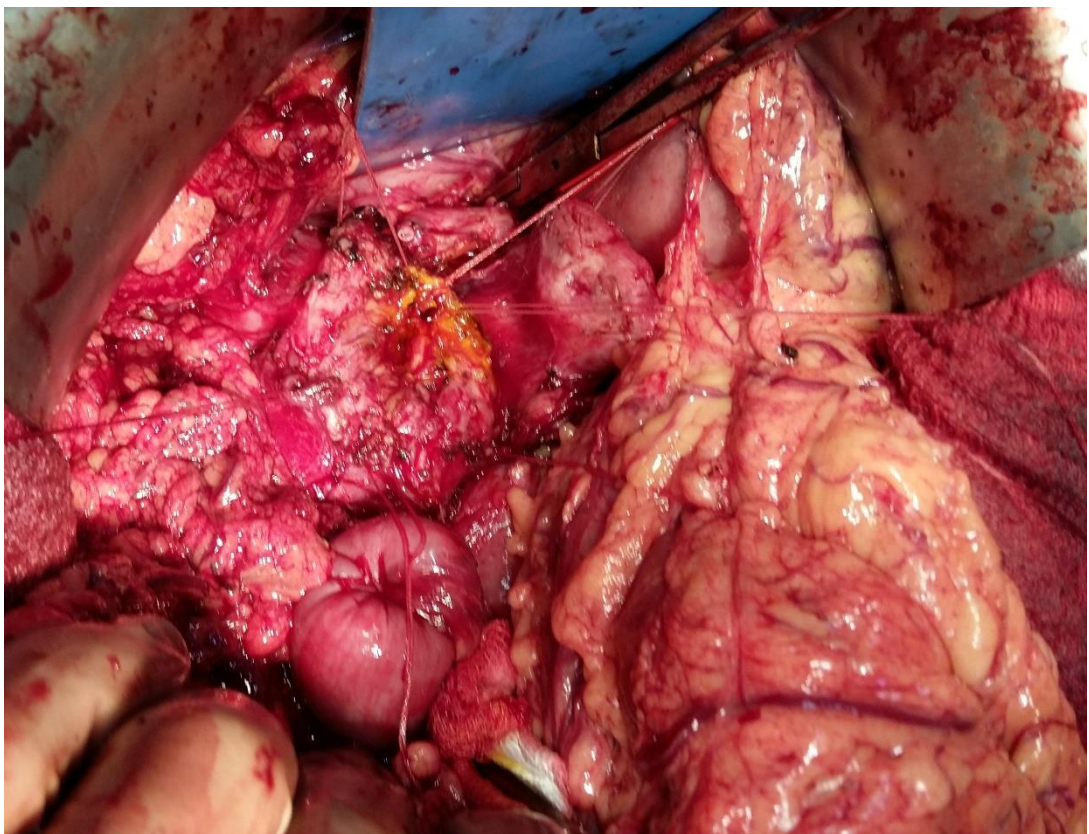


Рисунок 21 – Интраоперационная картина у пациента И.



Сформированы два панкреатоэнтероанастомоза на петле, выделенной по Ру: дистальный погружной полукисетный инвагинационный анастомоз конец-в-бок; проксимальный однорядный узловый анастомоз, анастомозы выполнены атравматическим шовным материалом. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент был выписан на 10-е сутки после операции, выполнен контрольный осмотр через 2 и через 4 месяца, жалоб не предъявляет.

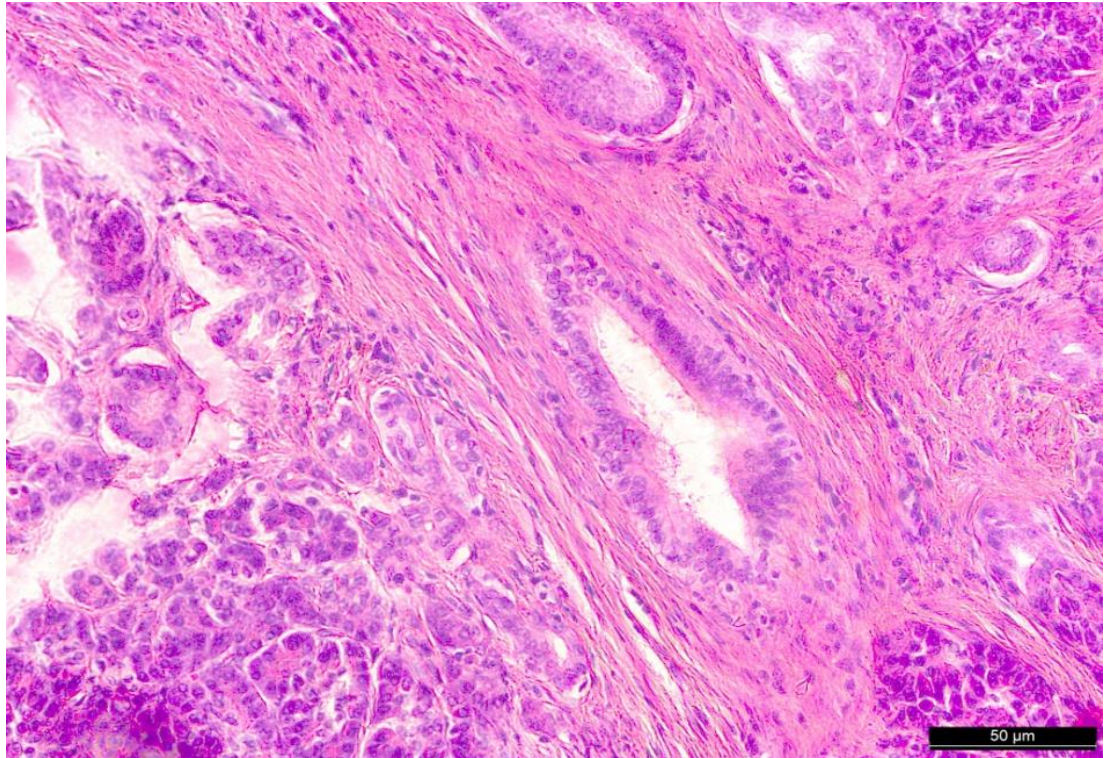


Рисунок 22 – микропрепарат с лимфоцитарной инфильтрацией поджелудочной железы при хроническом панкреатите; пролиферация соединительной ткани вокруг протоков; окраска гематоксилином и эозином (x20)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном мире проблема хронического панкреатита приобретает всё большую актуальность и значимость в общей структуре хирургической патологии.

Хронический панкреатит – хроническое заболевание поджелудочной железы, с длительным характером течения, неуклонным прогрессирующим морфологической перестройкой паренхимы ПЖ и ее протоков. На сегодняшний день ХП является социально значимым заболеванием, отмечается омоложение заболевания, рост распространенности преимущественно среди лиц трудоспособного возраста, что является причиной длительных сроков нетрудоспособности или инвалидизации.

По данным статистических сборников Минздрава РФ и отчета хирургической службы центра хирургии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы, в РФ и в Рязанской области отмечается ежегодный рост заболеваемости панкреатитом, на высоком уровне остается хирургическая активность, наметилась тенденция к увеличению процентного отношения малоинвазивных хирургических вмешательств.

ХП определяется как мультифакториальное и полипатогенетическое заболевание. Среди причин развития ХП на первом месте находится злоупотребление алкоголем, курение, заболевания желчевыводящих путей и наследственные факторы.

Своевременная диагностика, ранее выявление ХП и прогнозирование характера его течения позволят выполнять радикальное хирургическое вмешательство в оптимальные сроки у пациентов без декомпенсации сопутствующей соматической патологии и осложнений ХП. Разработка принципиально новых подходов к ранней диагностике ХП началась с изучения наследственного панкреатита.

На протяжении многих десятилетий главенствовало мнение о распространении ХП преимущественно среди малообеспеченных граждан, более



распространенное в неблагополучных регионах и развивающихся странах, что объяснялось употреблением в пищу продуктов сомнительного качества, употреблением спиртных напитков и курением.

Современные многоцентровые клинические исследования показали несостоятельность такой теории и её безосновательность. ХП не является однородным заболеванием с единой этиологической причиной. На сегодняшний день ХП оценивается как мультифакториальное заболевание, развитие которого зависит от воздействия множества неблагоприятных факторов внешней среды и поведенческих особенностей индивидуума на фоне внутренних предрасполагающих факторов. Совокупность всех факторов определяет вероятность развития ХП в течение жизни человека и тяжесть характера течения.

Следует отметить, что характер и тяжесть течения ХП может существенно различаться у разных пациентов, что зависит от своевременно начатого лечения, степени приверженности к лечению и изначальной (генетической) предрасположенности к ХП.

Мнение об исключительной роли употребления алкогольных напитков в формировании алиментарного панкреатита и ранее вызывало сомнения, поскольку далеко не у всех лиц, длительно злоупотребляющих алкоголем и имеющих схожие образ жизни и пищевые особенности, развивается ХП.

Предполагалось, что существуют внутренние, эндогенные «модификаторы болезни», какие-либо индивидуальные особенности. Работы в изучении генотипа человека и выявлении полиморфизмов ряда генов позволили объяснить индивидуальную склонность пациентов к развитию ХП и формированию его осложненных клинических форм.

Генетические особенности, полиморфизмы и мутации, определяют высокую восприимчивости индивидуума к факторам агрессии внешней и внутренней среды за счет уменьшения активности защитных внутри- и внеклеточных механизмов защиты ПЖ. В современной литературе всё более распространение получают публикации о высоком прогностическом значении

генетических особенностей в плане раннего выявления различных заболеваний и скрининговых исследований полиморфизмов.

Наследственный панкреатит на протяжении многих лет оставался редкой, отчасти казуистической, патологией ПЖ и только развитие технологий определения генотипа в середине 90-х годов XX века позволило выявить ряд мутаций и описать НП.

Сейчас наследственный панкреатит является широкой и неоднородной нозологической формой, так как кроме предполагаемой ранее и выявленной первой мутации гена катионического трипсиногена (PRSS1), которая является доминантной, выявлено большое число рецессивных мутаций, являющихся предикторами развития ХП.

Проведено немалое количество клинических исследований, результаты которых демонстрируют особенности течения и диагностические особенности НП, вызванного мутациями и генетическими дефектами, а так позволяют уточнить тип наследования.

Мутации в генах сывороточного ингибитора протеаз Казалья тип 1, катионического трипсиногена, трансмембранного регулятора кистозного фиброза обнаруживаются со стабильно высокой частотой у пациентов с НП, например, в гене CFTR – около 30%, в гене SPINK1 – около 25%, что существенно превышает частоту указанных полиморфизмов у здорового населения. Обозначенные генетические особенности могут самостоятельно вызывать развитие ХП или, чаще, быть фактором риска. Например, у пациента с полиморфизмом R122H в гене PRSS1 риск развития ХП при условии злоупотребления алкоголем превышает 40%.

В XXI веке определение генетических особенностей и предрасположенностей находит своё применение в различных клинических специальностях: онкологии, кардиологии, сосудистой хирургии, офтальмологии и других. Не исключено, что в ближайшем будущем парадигма доказательной медицины сменится на медицину индивидуальную, основанную на генотипировании пациентов. Проспективных многоцентровых исследований,

посвященных анализу связи генетических изменений и вероятности развития ХП и особенностей его течения, к настоящему моменту в РФ не проводилось.

Выявление генетической предрасположенности позволит предотвращать клиническую манифестацию осложненных форм ХП и, возможно, выработать новые комплексные подходы к диагностике, профилактике и своевременному выявлению показаний к хирургическому лечению ХП.

В литературе на настоящей момент накоплено немало сведений, касающихся генетических особенностей ХП и рисков развития его осложнений, но нередко встречаются и разногласия относительно роли того или иного полиморфизма в этиопатогенезе ХП.

Целью настоящей работы является улучшение методов диагностики осложненных клинических форм хронического панкреатита путем оценки клинического значения полиморфизмов генов катионического трипсиногена (PRSS1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина (SPINK1), трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), алкогольдегидрогеназы (ADH) у больных осложненными и неосложненными клиническими формами хронического панкреатита. Указанные полиморфизмы были выбраны как наиболее описанные в литературе, при этом следует отметить, что роль полиморфизма АДГ неоднозначна, в европейской литературе встречается информация о возможном протективном действии такого полиморфизма, в литературе стран азиатского регионе чаще говорят о полиморфизме АДГ как факторе риска развития осложненных клинических форм ХП.

Для разработки поставленной цели на клинической базе хирургических отделений № 1, 2, 3– ГБУ РО ГКБСМП г. Рязани, Центра хирургии печени, желчевыводящих путей, поджелудочной железы в 2014–2019гг проведено исследование, в процессе которого обследовано 108 пациентов обоих полов в возрасте от 25 до 65 лет: 38 больных, которые перенесли хирургическое лечение осложненного ХП; 20 неоперированных больных с осложненным хроническим панкреатитом; 50 пациентов с неосложненным ХП. Пациенты проживали в г.

Рязани и Рязанской области. Работа выполнена в соответствии современными общепринятыми этическими нормами.

В исследовании приняли участие 108 пациентов, возраст пациентов колебался от 25 до 65 лет, в исследование было включено 20 женщин и 88 мужчины, достоверных различий в половозрастном составе групп не было.

У всех пациентов, принявших участие в исследовании, был установлен диагноз «хронический панкреатит», все они были обследованы согласно актуальным стандартам обследования пациентов с ХП.

С целью выявления прогностического значения определения полиморфизма ряда генов нами была выделена 2 группы: 1 группа (основная): 58 пациентов с критериями осложненных клинических форм хронического панкреатита; 2 группа (контрольная): 50 пациентов, страдающих неосложненными клиническими формами ХП. Общая частота мутация в генах PRSS1, SPINK1, CFTR1,2, гена АДГ была определена в контрольной и основной группах.

В группе 1 (основной) было выделено 2 подгруппа: 1А – 30 пациентов, которым уже выполнено резекционное хирургическое вмешательство на ПЖ, 2Б – пациенты, которым показано такое вмешательство, но не выполнено по различным причинам (пациенты проходят предоперационную подготовку и коррекцию терапии сопутствующей патологии, ожидают выполнения хирургического вмешательства, отказались от операции и проч.). Пациентам выполнялась резекция ПЖ по Frey, Beger, в том числе в Бернской модификации.

Участие пациента в исследовании регламентировалось критериями включения и не включения.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 80 лет;
- хронический панкреатит наличие структурных изменений паренхимы ПЖ согласно Кембриджской классификации; по классификации M-ANNHEIM определенный или вероятный;
- возможность забора венозной крови с целью определения полиморфизмов генов;

– подписанное информированного согласия на участие в исследовании.

В исследование включались пациенты, соответствующие всем 4 требованиям.

Критерии невключения в исследование:

- приступ, рецидив острого панкреатита, признаки панкреонекроза;
- острые заболевания желчного пузыря и желчевыводящих протоков, требующие оказания хирургического пособия (острый холецистит, холедохолитиаз);
- гастринома ПЖ (с–м Золлингера– Эллисона);
- хронический ишемический адбоминальный синдром;
- цирроз печени в независимости от причин и уровня компенсации;
- хроническая диарея, не связанная с ХП;
- декомпенсированные сопутствующие соматические заболевания (сахарный диабет, сердечно–сосудистые заболевания, хроническая болезни почек и др.);
- любые ЗНО органов пищеварения и других локализаций, проведение химиотерапии или лучевой терапии в анамнезе;
- сахарный диабет 1 типа;
- наличие информации об участии пациента на текущий момент в каких–либо клинических исследованиях.

Пациенты, имеющие хотя бы 1 из указанных условий, не включались в данное исследование.

При распределении пациентов по классификации тяжести ХП M–ANNHEIM все пациенты вошли в когорту «вероятный» или «уверенный», при распределении в соответствии с классификацией Бухлера среди первой группы все пациенты были отнесены к классу С3, во второй преобладал класс А, но также немалое число пациентов было и в классе В и в С1, С2.

Пациентам проведена комплексная диагностика, включающая в себя опрос, клинико–инструментальные методы исследования и определение полиморфизмов генов. По данным опроса пациентов и анамнеза, достоверных различий между

группами по возрасту манифестации и длительности заболевания не было выявлено. Отмечается достаточно молодой, трудоспособный возраст манифестации заболевания.

Среди пациентов первой группы была проведена оценка качества жизни с помощью современного специализированного на органах пищеварения опросника GSRS, с помощью которого было выявлено существенно более высокое качество жизни у пациентов, перенесших резекционное вмешательство на ПЖ, по сравнению с неоперированными пациентами, по всем шкалам оценки, кроме диарейного синдрома, что обусловлена более активной перистальтикой кишечника после формирования панкреатоюноанастомоза, особенно в первый год после операции.

Также был проведен анализ данных, полученных при инструментально-лабораторных методах исследования: в общем анализе крови и мочи наиболее репрезентативными оказались пациенты группы 1Б, по данным биохимического анализа достоверным оказалось снижение уровня амилазы в группе 2, превышение норм активности практически всех ферментов в группе 2 с тенденцией к их снижению с течением времени, что обусловлено стиханием острого воспалительного процесса при обострении ХП по типу ОП.

При сравнении данных ультразвуковой и МРТ-картин для пациентов первой группы отмечается стойкое увеличение размеров ПЖ, неравномерность эхогенности её паренхимы и значительное неоднородное расширение протоковой системы, что объясняется стойкими структурными перестройками паренхимы, развитием фиброза, склероза и кальцификацией. Во второй группе преобладает нечеткость, размытость контуров ПЖ, что скорее говорит о воспалительном отеке паренхимы.

Всем пациентам, вошедшим в исследование, были определены полиморфизмы генов. Определение происходило на базе ЦНИЛ РязГМУ с использованием отечественных реактивов и расходных материалов. Для исследования определялись следующие полиморфизмы:

– мутации в гене катионного трипсиногена PRSS1 (Arg122His);

- мутации в гене панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 (Asn34Ser);
- мутации в гене муковисцидоза–1 CFTR (Phe508Del);
- мутации в гене муковисцидоза–2 CFTR (Gly542Ter);
- мутации в гене алкогольдегидрогеназы (ADH1B Arg47His) (ADH2\*1/ADH2\*2).

Полученные первичные данные были проанализированы актуальными статистическими методами при помощи персонального компьютера с современным программным обеспечением.

По результатам анализа было выявлено статистически значимые различия для полиморфизмов гена PRSS1 и, особенно, гена АДГ с высоким отношением шансов (OR). Значимых результатов для других полиморфизмов: гена CTFR–1,2, SPINK1 выявлено не было.

По итогам проведенного исследования были получены результаты схожие с данными печатных изданий стран азиатского региона в аспекте определения полиморфизма гена АДГ. У 45 (77,6%) пациентов 1 группы отмечалось наличие ретинционных и постнекротических кист в паренхиме поджелудочной железы.

Поскольку из данных литературы известно, что нарушение структуры и функции некоторых белков и ферментов могут приводить к аутолизу паренхимы и формированию кист, нами была исследована возможная связь между полиморфизмами генов и риском развития кистозной формы ХП. Было исследована возможная связь полиморфизмов выше обозначенных генов с вероятностью развития кистозной формы ХП.

Статистически достоверная связь между полиморфизмом гена и риском развития кистозной формы ХП существует только для АДН, для полиморфизмов SPINK1 и CTFR–1 отношение шансов превышает единицу и находится в доверительном интервале, но различия не являются достоверными.

Таким образом, наличие у пациента полиморфизма гена алкогольдегидрогеназы увеличивает риск развития кистозной формы поражения паренхимы ПЖ.

Полученные результаты позволяют рекомендовать использование определения полиморфизмов генов, в частности гена АДГ и PRSS1 в комплексной ранней диагностике ХП, возможно как скринингового метода, побуждает рассматривать и вести поиск других полиморфизмов, возможных предикторов развития осложненных клинических форм ХП, прогнозировать, в том числе, течение раннего послеоперационного периода.



## ВЫВОДЫ

1. Распространенность заболеваемости хроническим панкреатитом возрастает, отмечается рост как в абсолютных значениях на 7,61% в РФ и на 25,67% по Рязанской области, так и в пересчете на 100 тысяч населения на 8,23% в РФ и на 27,73% по Рязанской области.

2. Развитие осложненных клинических форм хронического панкреатита не коррелирует с возрастом манифестации (t-критерий Стьюдента 0,27 (p=0,78)) и продолжительностью течения заболевания (t-критерий Стьюдента 0,57 (p=0,57)).

3. В группе пациентов, страдающих осложненными клиническими формами хронического панкреатита, достоверно чаще встречается мутация гена катионического трипсиногена PRSS1 (критерий  $\chi^2=6,453$ , p=0,012) и АДГ (критерий  $\chi^2=14,176$ , p=0,001); частота мутации генов муковисцидоза–1 CFTR–1 (критерий  $\chi^2=0,873$ , p=0,351), муковисцидоза–2 CFTR–2 (критерий  $\chi^2$  - , p=1), панкреатического секреторного ингибитора трипсина SPINK1 (критерий  $\chi^2=0,873$ , p=0,351) не имеют достоверных различий в частоте встречаемости (p>0,05).

4. Полиморфизмы генов АДГ и панкреатического секреторного ингибитора трипсина обуславливают большую вероятность развития осложнений, большую склонность к тяжелому характеру течения заболевания и худший эффект от консервативного лечения, более выраженные структурные изменения в паренхиме и протоковой системе поджелудочной железы; полиморфизм гена АДГ достоверно увеличивает риск развития кистозной формы ХП (критерий  $\chi^2=5,898$ , p=0,016)

5. Определение полиморфизма гена АДГ и катионического трипсиногена может быть использовано в комплексной диагностике хронического панкреатита и определении показаний к хирургическому лечению пациентов с ХП.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ХП определять полиморфизмы генов АДГ и панкреатического секреторного ингибитора трипсина.
2. При выявлении полиморфизма гена АДГ прогнозируется развитие кистозной формы ХП, что является дополнительным показанием к хирургическому вмешательству.
3. Пациенты с выявленной предрасположенностью к кистозной форме ХП требуют наблюдения контрольного обследования (УЗИ брюшной полости, МРХПГ, КТ брюшной полости) через 2-3 месяца.
4. Внедрить в комплекс диагностики определение полиморфизмов генов АДГ и панкреатического секреторного ингибитора трипсина, использовать в клинической практике предложенный диагностический алгоритм.
5. Определение полиморфизмов генов может быть использована у пациентов с синдромом механической желтухи, портальной гипертензии, сахарным диабетом.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АТФ – аденозинтрифосфат

БДС – большой дуоденальный сосок

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ГГТП – гамма–глутамилтрансфераза

ГЗ – гетерозигота

ДИ – доверительный интервал

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ДПК – двенадцатиперстная кишка

ЗНО – злокачественное новообразование

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИЛ – интерлейкин (IL)

кБ – килобаз

КТ – компьютерная томография

ММСП – минимикросферы панкреатина

МРТ – магнитно–резонансная томография

МРХПГ – магнитно–резонансная холангиопанкреатография

НЗ – нормальная гомозигота

ОП – острый панкреатит

ПГ – патологическая гомозигота

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПИТ – панкреатический секреторный ингибитор трипсина (PSTI или SPINK 1)

ПЖ – поджелудочная железа

ПЦР – полимеразная цепная реакция

п/я – палочкоядерные

РГПЖ – резекция головки поджелудочной железы

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

с/я – сегментоядерные

УЗИ – ультразвуковое исследование

УФ – ультрафиолет

ХП – хронический панкреатит

ХГП– хронический головчатый панкреатит

ЩФ – щелочная фосфотаза

Arg – аргинин+

СА – онкомаркер

Cl – хлор

CFTR – трансмембранный регулятор муковисцидоза (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)

OR – отношение шансов (odds ratio)

PRSS1 – катионический трипсиноген

SPINK1 – панкреатический секреторный ингибитор трипсина

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Анализ качества жизни пациентов с хроническим панкреатитом / С.В. Тарасенко, А.А. Натальский, О.В. Зайцев [и др.]. – Текст : непосредственный // Альманах института хирургии им. А.В.Вишневского. – 2017. – №2. – С. 64–65.
2. Андреев, Н.Г. Особенности лечебного питания больных хроническим панкреатитом / Н. Г. Андреев, А. Б. Петухов. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №8. – С. 34-37.
3. Ахмедов, В.А. Современные взгляды на механизмы формирования и перспективы купирования болевого абдоминального синдрома у пациентов хроническим панкреатитом / В. А. Ахмедов, О. В. Гаус. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №10. – С. 99-103.
4. Барванян, Г.М. Обоснование хирургической тактики при хроническом панкреатите, осложненном билиарной и дуоденальной обструкцией / Г. М. Барванян, А.П. Власов. – Текст : непосредственный // Московский хирургический журнал. – 2018. – №1. – С. 5–9.
5. Барванян, Г.М. Хирургическая тактика при хроническом панкреатите, осложненном обструкцией желчных путей и двенадцатиперстной кишки / Г. М. Барванян. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2016. – №11. – С. 33-37.
6. Билиарная гипертензия при хроническом панкреатите / А. В. Воробей [и др.]. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2014. – Т.22, №4. – С. 408-415.
7. Бордин, Д.С. Ключевые позиции панъевропейских клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронического панкреатита в фокусе гастроэнтеролога / Д.С. Бордин, Ю.А. Кучерявый. – Текст : непосредственный // РМЖ. – 2017. – №10. – С.730–737.
8. Буклис, Э.Р. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология, терапия / Э.Р. Буклис, В.Т. Ивашкин. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – №6. – С.

79–86.

9. Валидность лучевых методов в оценке активности воспаления и фиброзной трансформации поджелудочной железы при хроническом панкреатите / Б. Ф. Шевченко, А. М. Бабий, Н. Г. Гравировская, О. П. Петишко. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2016. – Т.24, №3. – С. 240-248.

10. Вахрушев, Я.М. Значение семейного психологического статуса в течении хронического панкреатита / Я. М. Вахрушев, О. Д. Михайлова, Я. И. Григус. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – №10. – С. 37-40.

11. Виртуальное 3-D моделирование в хирургическом лечении хронического панкреатита / С.Е. Каторкин, А.В. Колсанов, С.А. Быстров [и др.]. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2017. – Т.25, №5. – С. 503-509.

12. Влияние заместительной ферментной терапии на показатели качества жизни пациентов с хроническим панкреатитом / Т.В. Бидеева, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев, И.В. Маев. – Текст : непосредственный // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – №2. – С. 10–13.

13. Воробей, А.В. Гипоксия поджелудочной железы в патогенезе фиброза при хроническом панкреатите / А.В. Воробей, А.Ч. Шулейко, Т.Э. Владимирская. – Текст : непосредственный // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2018. – №4. – С. 391–404.

14. Выбор метода хирургического лечения хронического панкреатита / А.В. Воробей, А. Ч. Шулейко, Ю. Н. Орловский [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестн. хирургии им. Грекова. – 2014. – Т.173, №5. – С. 36-43.

15. Губергриц, Н.Б. Врожденные заболевания поджелудочной железы / Н.Б. Губергриц. – Текст : непосредственный // Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христинич. – Донецк: ООО «Лебедь», 2000. – С.286–297.

16. Диагностика и тактика лечения дуоденальной дистрофии у больных хроническим панкреатитом / А.Г. Кригер, А.В. Смирнов, С.В. Берелавичус [и

др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – № 8. – С. 25–32.

17. Дифференцированный подход к выбору тактики нутриционного лечения при хроническом панкреатите / Л. Н. Костюченко, Е. А. Дубцова, О. А. Смирнова [и др.]. – Текст : непосредственный // Фарматека. – 2016. – №2. – С. 74-79.

18. Дряженков, Г.И. Хронический панкреатит с формированием псевдокист в заднем средостении / Г.И. Дряженков, И.Г. Дряженков. – Текст : непосредственный // Вестник национального медико–хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2018.– №3. – С. 25–28.

19. Журавлева, Л.В. Диагностические маркеры хронического панкреатита у больных сахарным диабетом типа 2 с различным фенотипом / Л. В. Журавлева, Ю. А. Шеховцова. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2015. – №6. – С. 47-52.

20. Казюлин, А.Н. Хронический билиарнозависимый панкреатит: учебно–методическое пособие / А.Н. Казюлин, Ю.А. Кучерявый. – М.: ГОУ ВУНМЦ Минздрава РФ, 2005. – 72 с. – Текст : непосредственный.

21. Калашник, Р.С. Выбор способа хирургического лечения хронического калькулезного панкреатита / Р. С. Калашник, Ю. А. Пархисенко. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2017. – Т.25, №4. – С. 340-349.

22. Калинин, А.В. Хронический панкреатит: диагностика, лечение, профилактика / А.В. Калинин. – Текст : непосредственный // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2007. – №1. – С. 3–15.

23. Калинин, А.В. Хронический панкреатит: распространенность, этиология, патогенез, классификация и клиническая характеристика этиологических форм / А.В. Калинин. – Текст : непосредственный // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2006. – №6. – С. 5–15.

24. Капранов, Н.И. Муковисцидоз / Н.И. Капранов. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2000. – №1. – С.62–66.

25. Классификационные критерии хронического панкреатита / С.В. Тарасенко, Т.С. Рахмаев, О.Д. Песков [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский медико–биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – №1. – С. 91–97.
26. Комплексное лечение больного хроническим панкреатитом / А.Г. Кригер, С.А. Будзинский, М.А. Захарова, Д.С.. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2018. – №11. – С. 68-70.
27. Кригер, А.Г. Лучевая диагностика и тактика хирургического лечения хронического панкреатита / А. Г. Кригер, Г. Г. Кармазановский, А. В. Смирнов. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2017. – №5. – С. 4-13.
28. Кригер, А.Г. Панкреатогенный асцит при хроническом панкреатите / А. Г. Кригер, Д. С. Горин, А. Р. Калдаров. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2014. – №12. – С. 70-72.
29. Кубышкин, В.А. Рак поджелудочной железы / В.А. Кубышкин, В.А. Вишневецкий. – М.: Мед– практика–М, 2003. – 386 с. – Текст : непосредственный.
30. Маев, И.В. Роль мутаций гена катионического трипсиногена (PRSS1–гена) в патогенезе хронического панкреатита / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 2004. – №10. – С.12–17
31. Методологические аспекты и результаты панкреатодуоденальной резекции / А.Г. Кригер, Д.С. Горин, А.Р. Калдаров [и др.]. – Текст : непосредственный // Онкология. – 2016. – № 5. – С. 15–21 doi: 10.17116/onkolog20165515–21
32. О классификации хронического панкреатита / В.Т. Ивашкин, А.И. Хазанов, Г.Г. Пискунов [и др.]. – Текст : непосредственный // Клиническая медицина. – 1990. –№10. – С. 96–99.
33. Оперативное лечение хронического панкреатита с учетом анатомических особенностей артериальной сети головки поджелудочной железы / Н.А.Пронин, С.В. Тарасенко, А.В. Павлов, И.А. Сучков. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2016. – Т.24, №4. – С. 348-354.



34. Оптимизация техники операций у больных хроническим панкреатитом / Н. А. Пронин, А. А. Натальский, С. В. Тарасенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2017. – №12. – С. 41-45.
35. Охлобыстин, А.В. Современная тактика лечения хронического панкреатита / А.В. Охлобыстин. – Текст : непосредственный // Consilium medicum. – 2001. – №6. – С. 292–295.
36. Паклина, О.В. Хронический панкреатит или протоковая аденокарцинома поджелудочной железы? / О. В. Паклина, Г. Р. Сетдикова, И. А. Чекмарева. – Текст : непосредственный // Российский медико–биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2016. – №1. – С. 6-18.
37. Прядко, А.С. Выбор варианта хирургического лечения хронического панкреатита с учетом морфологических изменений в поджелудочной железе / А. С. Прядко, Н. А. Майстренко, П. Н. Ромащенко. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. Грекова. – 2014. – Т.173, №3. – С. 38-48.
38. Прядко, А.С. Хирургия хронического панкреатита / А. С. Прядко. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. Грекова. – 2014. – Т.173, №5. – С. 91-97.
39. Раповка, В.Г. Роль полиморфизма генов в развитии различных вариантов острого и хронического панкреатита / В.Г. Раповка, К.А. Заводов, О.А. Соболевская. – Текст : непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – №1. – С. 11–15.
40. Редкое сочетание осложнений хронического панкреатита / А.Г. Кригер, И.С. Поляков, Д.С. Горин, А.В. Смирнов // Хирургия. – 2017. – №2. – С. 77-79.
41. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита / В.Т. Ивашкин, И.В. Маев, А.В. Охлобыстин [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т.24, №4. – С. 70–97.
42. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита / И.Е. Хатьков, И.В. Маев, С.Р. Абдулхаков [и др.]. – Текст :

непосредственный // Терапевтический архив. – 2017. – №2. – С. 105–113

43. Савельев, В.С. Руководство по клинической эндоскопии / В.С. Савельев, Ю.Ф. Исаков. – М.: Медицина, 1985. – 544 с. – Текст : непосредственный.

44. Самсонова, И.В. Экспрессия коллагенов IV и VI типов при хроническом панкреатите / И. В. Самсонова, В. А. Клопова, И. С. Шевченко. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2015. – Т.23, №5. – С. 500-505.

45. Скворцов, В.В. Диагностика и лечение хронического алкогольного панкреатита / В. В. Скворцов, М. Н. Устинова, У. А. Халилова. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №8. – С. 45-51.

46. Смирнова, А.В. Роль металлопротеиназ и факторов роста при хроническом панкреатите / А.В. Смирнова, Г.Г. Варванина, И.Е. Трубицына. – Текст : непосредственный // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – №1. – С. 89–89а.

47. Современные методы малоинвазивного лечения стриктур и повреждений панкреатического протока, панкреатиколитиаза / М.П. Королёв, Л.Е. Федотов, Р.Г. Аванесян [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник хирургии им. Грекова. – 2014. – Т.173, №2. – С. 66-71.

48. Успешное лечение больного хроническим панкреатитом, осложненным кровотечением / Н.Ю. Коханенко, М.Л. Гершанович, А.М. Игнашов [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. – 2018. – №8. – С. 72-74.

49. Фармакотерапия хронического панкреатита с позиций современных клинических рекомендаций / И.В. Маев, Т.В. Бидеева, Ю.А. Кучерявый [и др.] . – Текст : непосредственный // Терапевтический архив. – 2018. – №8. – С. 81–85.

50. Хафизов, К.Ф. Молекулярно–генетические причины хронического панкреатита / К.Ф. Хафизов, М.М. Литвинова, Д.С. Бордин. – Текст : непосредственный // Доказательная гастроэнтерология. – 2018. – №1. – С. 88.

51. Христич, Т.Н. Хронический панкреатит: об общих положениях относительно лечения / Т.Н. Христич, Д.А. Гонцарюк. – Текст : непосредственный // Гастроэнтерология. – 2018. – №3. – С 174–178.

52. Хронический панкреатит как мультидисциплинарная медико–социальная проблема / А.А. Натальский, С.В. Тарасенко, О.В. Зайцев [и др.]. – Текст : непосредственный // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2017. – №6 (142). – С. 61–65.
53. Щастный, А.Т. Изучение взаимосвязи выраженности болевого синдрома и изменений нервной ткани поджелудочной железы при хроническом панкреатите / А. Т. Щастный. – Текст : непосредственный // Новости хирургии. – 2017. – Т.25, №6. – С. 567-573.
54. Эндovasкулярные вмешательства в хирургии поджелудочной железы / А.Ш. Ревешвили, А.Г. Кригер, Д.С. Горин [и др.]. – Текст : непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – № 4. – С. 4–16.
55. A mouse model of hereditary pancreatitis generated by transgenic expression of R122H trypsinogen / H. Archer, N. Jura, J. Keller [et al.]. – Text : visual // Gastroenterology. – 2006. – Vol. 131, № 6.– P.1844–1855.
56. Academic pancreas centers of excellence: guidance from a multidisciplinary chronic pancreatitis working group at pancreasfest / S.G. Sheth, D.L. Conwell, D.C. Whitcomb [et al.]. – Text : visual // Pancreatology. – 2017. – Vol. 17, № 3.– P.419–430. doi: 10.1016/j.pan.2017.02.015
57. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence–based report on diagnostic guidelines / D.L. Conwell, L.S. Lee, D. Yadav [et al.]. – Text: visual // Pancreas. – 2014. – Vol. 43, № 8.– P. 1143–62. doi: 10.1097/MPA.0000000000000237
58. An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTRC genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis / N.Y. Jalaly, R.A. Moran, F. Fargahi [et al.]. – Text : visual // Am J Gastroenterol. – 2017. – Vol. 112, № 8.– P.1320–1329. doi: 10.1038/ajg.2017.106.
59. Analysis of genomic CFTR DNA / C. Férec, C. Le Maréchal, M.P. Audrézet [et al.]. – Text: visual // J Cyst Fibros. – 2004. – Vol. 3.–P.7–10.
60. Association between alcohol dehydrogenase 1C gene \*1/\*2 polymorphism and pancreatitis risk: a meta–analysis / F. Fang, J. Pan, G.H. Su [et al.]. – Text: visual

// Genet Mol Res. –2015. – Vol. 14, № 4.– P.15267–75. doi: 10.4238/2015. November.30.2.

61. Association between calcium sensing receptor gene polymorphisms and chronic pancreatitis in a US population: role of serine protease inhibitor Kazal ltype and alcohol / V. Muddana, J. Lamb, J.B. Greer [et al.]. – Text : visual // World J. Gastroenterol. – 2008. – Vol. 14, № 28. – P.4486–4491.

62. Avanthi, S.U. Association of claudin2 and PRSS1–PRSS2 polymorphisms with idiopathic recurrent acute and chronic pancreatitis: A case–control study from India / S.U. Avanthi, V.V. Ravi Kanth. – Text: visual // J Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 30, № 12.– P.1796–801. doi: 10.1111/jgh.13029.

63. Calcium sensing receptor mutations implicated in pancreatitis and idiopathic epilepsy syndrome disrupt an arginine–rich retention motif / A. Stepanchick, J. McKenna, O. McGovern [et al.]. – Text : visual // Cell. Physiol. Biochem. – 2010. – Vol.26, № 3. – P.363–374.

64. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? / J. Rosendahl, O. Landt, J. Bernadova [et al.]. – Text : visual // Gut. – 2013. – Vol.62, № 4. –P. 582–592. doi: 10.1136/gutjnl–2011–300645.

65. Chandak, G.R. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non–hereditary chronic pancreatitis / G.R. Chandak, M.M. Idris. – Text: visual // Gut. – 2004.– Vol.5.– P.723–728.

66. Cho, S.M. PRSS1, SPINK1, CFTR, and CTRC Pathogenic Variants in Korean Patients With Idiopathic Pancreatitis / S.M. Cho, S. Shin, K. Lee. – Text: visual // Ann Lab Med. – 2016. – Vol. 36, № 6.– P. 555–60. doi: 10.3343/alm.2016.36.6.555.

67. Chronic pancreatitis in a patient with the p.asn34ser homozygous spink1 mutation – own experience / A.M. Rygiel, M. Wojnicka–Stolarz, K. Niepokój [et al.]. – Text : visual // Dev Period Med. – 2015. – Vol. 19, № 3 (Pt 2).– P. 347–50.

68. Chronic Pancreatitis in the 21st Century – Research Challenges and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and

Kidney Diseases Workshop / A. Uc, D.K. Andersen, M.D. Bellin [et al.]. – Text : visual // *Pancreas*. – 2016. – Vol. 45, № 10.– P.1365–1375.

69. Clarifying the clinical relevance of SPINK1 intronic variants in chronic pancreatitis / W.B. Zou, A. Boulling, E. Masson [et al.]. – Text : visual // *Gut*. – 2016. – Vol. 65, № 5.– P. 884–6. doi: 10.1136/gutjnl–2015–311168.

70. Clinical evaluation of the M–ANNHEIM classification: Development of the M–ANNHEIM–Surgery–Score as a new tool to monitor patients with chronic pancreatitis / M. Hirth, C. Weiss, F. Rückert [et al.]. – Text : visual // *Z Gastroenterol*. – 2018. – Vol.56, № 12. – P.1481–1490. doi: 10.1055/a–0752–0439.

71. Clinical validation of the international consensus diagnostic criteria and algorithms for autoimmune pancreatitis: combined IAP and KPBA meeting 2013 report / T.J. Song, M.H. Kim, M.J. Kim [et al.]. – Text : visual // *Pancreatology*. – 2014. – Vol.14, № 4. –P.233–237. doi: 10.1016/j.pan.2014.04.033.

72. Common variants in the CLDN2–MORC4 and PRSS1–PRSS2 loci confer susceptibility to acute pancreatitis / F.U. Weiss, N. Hesselbarth, A. Párniczky [et al.]. – Text : visual // *Pancreatology*. – 2018. – Jun 1.– P. pii: S1424–3903(18)30605–7. doi:10.1016/j.pan.2018.05.486.

73. Diagnosing autoimmune pancreatitis with the Unifying–Autoimmune–Pancreatitis–Criteria / A. Schneider, H. Michaely, F. Rückert [et al.]. – Text : visual // *Pancreatology*. – 2017. – Vol.17, № 3. – P.381–394. doi: 10.1016/j.pan.2017.03.005.

74. Diagnosing chronic pancreatitis: comparison and evaluation of different diagnostic tools / Y. Issa, H.C. van Santvoort, S. van Dieren [et al.]. – Text : visual // *Pancreas*. – 2017. – Vol. 46, № 9.– P. 1 158–1164. doi: 10.1097/MPA.0000000000000903/

75. Discovery and Functional Annotation of PRSS1 Promoter Variants in Chronic Pancreatitis / A. Boulling, A. Abrantes, E. Masson [et al.]. – Text: visual // *Hum Mutat*. – 2016. – Vol. 37, № 11.– P.1149–1152. doi: 10.1002/humu.23053. Epub 2016 Aug 21.

76. Divergent roles of SPINK 1 and PRSS2 variants in tropical calcific pancreatitis / S. Sundaresan, A. Chacko, A.K. Dutta [et al.]. – Text : visual //

Pancreatology. – 2009. – Vol.9, № 1–2. – P.145–149.

77. Duodenum–preserving resection vi pancreatic head versus pancreaticoduodenectomy for treatment oi c hronic pancreatitis with enlargement of the pancreatic head: systematic review and meta–analysis / Y. Zhao, J. Zhang, Z. Lan [et al.]. – Text : visual // Biomed Res Int. – 2017. – Vol. 2017.– P. 3565438. doi:10.1155/2017/3565438.

78. Dutch pancreatitis study group. Risk of pancreatic cancer after a primary episode of acute pancreatitis / A.P. Rijkers, O.J. Bakker, Ali U. Ahmed [et al.]. – Text : visual // Pancreas. – 2017. – Vol. 46, № 8.– P. 1018–1022. doi: 10.1097/MPA.0000000000 000879

79. Elevated serum triglycerides in the prognostic assessment of acute pancreatitis: a systematic review and meta–ana'lysis of observational studies / Q. Wang, G. Wang, Z. Qiu [et al.]. – Text : visual // J Clin Gastroenterol. – 2017. – Vol. 51, № 7.– P.586–593. doi: 10.1097/MCG.0000000000000846.

80. From acute to chronic pancreatitis: the role of mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene / M. Hirota, K. Kuwata, M. Ohmuraya, M. Ogawa. – Text : visual // JOP. – 2003. – Vol.4, № 2. – P.83–88.

81. Functional significance of SPINK1 promoter variants in chronic pancreatitis / M.H. Derikx, A. Geisz, É. Kereszturi, M. Sahin–Tóth. – Text: visual // Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. – 2015. – Vol. 308, № 9.–P.779–784. doi: 10.1152/ajpgi.00022.2015

82. Geisz, A. A preclinical model of chronic pancreatitis driven by trypsinogen autoactivation / A. Geisz, M. Sahin–Tóth. – Text : visual // Nat Commun. – 2018. – Vol. 9, № 1.– P.5033. doi: 10.1038/s41467–018–07347–y.

83. Genetic analysis of the bicarbonate secreting anion exchanger SLC26A6 in chronic pancreatitis / A. Balázs, C. Ruffert, E. Hegyi [et al.]. – Text: visual // Pancreatology. – 2015. – Vol. 15, № 5.– P.508–513. doi: 10.1016/j.pan.2015.08.008. Epub 2015 Sep 1.

84. Genetic contribution to alcohol dependence: investigation of a heterogeneous german sample of individuals with alcohol dependence, chronic

alcoholic pancreatitis, and alcohol-related cirrhosis / J. Treutlein, J. Frank, F. Streit [et al.]. – Text : visual // Basel. – 2017. – Vol. 8, № 7.– P. pii: E183. doi: 10.3390/genes8070183.

85. Genetic mutations in SPINK1, CFTR, CTRC genes in acute pancreatitis / D. Koziel, S. Gluszek, A. Kowalik [et al.]. – Text : visual // BMC Gastroenterol. – 2015. – Vol. 15.– P.70. doi: 10.1186/s12876-015-0302-6.

86. Genetic polymorphisms in alcohol dehydrogenase, aldehyde dehydrogenase and alcoholic chronic pancreatitis susceptibility: a meta-analysis / Y. Zhong, J. Cao, R. Zou, M. Peng. – Text : visual // Gastroenterol Hepatol. – 2015. – Vol. 38, № 7.– P.417–25. doi: 10.1016/j.gastrohep.2014.11.009. Epub 2014 Dec 23.

87. Genetic susceptibility factors for alcohol-induced chronic pancreatitis / A.A. Aghdassi, F.U. Weiss, J. Mayerle [et al.]. – Text: visual // Pancreatology. – 2015. – Vol.15, № 4 (Suppl.).– P. S23–31. doi: 10.1016/j.pan.2015.05.476.

88. Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1–CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Kirsten, E. Hegyi [et al.]. – Text : visual // Gut. – 2018. – Vol. 67, № 10.– P.1855–1863. doi: 10.1136/gutjnl-2017-314454.

89. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) / S.A. McClave, B.E. Taylor, R.G. Martindale [et al.]. – Text : visual // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2016. – Vol. 40, № 2.– P. 159–211. doi: 10.1177/0148607115621863

90. Hasan, A. The role of genetics in pancreatitis / A. Hasan, D.I. Moscoso, F. Kastrinos. – Text : visual // Gastrointest endosc clin n am. – 2018. – Vol. 28, № 4.– P.587–603. doi: 10.1016/j.giec.2018.06.001.

91. Hegyi, E. Genetic risk in chronic pancreatitis: the trypsin-dependent pathway / E. Hegyi, M. Sahin-Tóth. – Text : visual // Dig Dis Sci. – 2017. – Vol. 62, № 7.– P.1692–1701. doi: 10.1007/s10620-017-4601-3. Epub 2017 May 23.

92. High prevalence of serine protease inhibitor kazal type 1 gene variations detected by whole gene sequencing in patients with fibrocalculous pancreatic

diabetes / A. Kolly, C. Shivaprasad, A.A. Pulikkal [et al.]. – Text : visual // *Indian J Endocrinol Metab.* – 2017. – Vol. 21, № 4.– P. 510–514. doi: 10.4103/ijem.IJEM\_116\_17.

93. Histopathological features of patients with chronic pancreatitis due to mutations in the PRSS1 gene: evaluation of BRAF and KRAS2 mutations / P. Felderbauer, I. Stricker, J. Schnekenburger [et al.]. – Text: visual // *Digestion.* – 2008. – Vol. 78, № 1.–P.60–65. doi: 10.1159/000165108

94. Identification of a functional enhancer variant within the chronic pancreatitis-associated SPINK1 c.101A>G (p.Asn34Ser)-containing haplotype / A. Boulling, E. Masson, W.B. Zou [et al.]. – Text: visual // *Hum Mutat.* –2017.– Vol. 38, № 8.– P.1014–1024. doi: 10.1002/humu.23269

95. Identification of a novel SPINK1 deletion in a teenager with idiopathic chronic pancreatitis / Y.Y. Qian, W.B. Zou, J.M. Chen [et al.]. – Text : visual // *Dig Liver Dis.* – 2017. – Vol.49, № 8. –P.941–943. doi: 10.1016/j.dld.2017.04.024

96. Indications, results, and clinical impact of endoscopic ultrasound (EUS)-guided sampling in gastroenterology: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline – Updated January 2017 / J.M. Dumonceau, P.H. Deprez, C. Jenssen [et al.]. – Text: visual // *Endoscopy.* – 2017. – Vol. 49, № 7.– P. 695–714. doi: 10.1055/S-0043-109021.

97. Investigation of susceptibility genes triggering lachrymal/salivary gland lesion complications in Japanese patients with type 1 autoimmune pancreatitis / T. Oguchi, M. Ota, Ito T. [et al.]. – Text : visual // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 5.– P. e0127078. doi: 10.1371/journal.pone.0127078.

98. Keratin overexpression levels correlate with the extent of spontaneous pancreatic injury / D.M. Toivola, I. Nakamichi, P. Stmad [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Pathol.* – 2008. – Vol. 172, № 4. – P.882–892.

99. Kereszturi, E. Pancreatic cancer cell lines heterozygous for the spink1 p.n34s haplotype exhibit diminished expression of the variant allele / E. Kereszturi, M. Sahin-Tóth. – Text : visual // *Pancreas.* – 2017. – Vol.46, № 6. – P.54–55. doi: 10.1097/MPA. 0000000000000817.



100. Known genetic susceptibility factors for chronic pancreatitis in patients of European ancestry are rare in patients of African ancestry / A.E. Phillips, J. LaRusch, P. Greer [et al.]. – Text : visual // *Pancreatology*. – 2018.– May 19.– P. pii: S1424–3903(18)30588–X. doi: 10.1016/j.pan.2018.05.482.
101. Kukor, Z. Human anionic trypsinogen: properties of autocatalytic activation and degradation and implications in pancreatic diseases / Z. Kukor, M. Toth, M. Sahin–Toth. – Text : visual // *Eur. J. Biochem*. – 2003. – Vol.270, № 9. – P.2047–2058.
102. Lohr, J.M. Can a polymorphism in the thalassemia gene and a heterozygote CFTR mutation cause acute pancreatitis? / J.M. Lohr, S. Haas. – Text : visual // *World J Clin Cases*. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P.62–66. doi: 10.12998/wjcc.v2.i3.62.
103. Management of pancreatolithiasis: a nationwide survey in Japan / K. Inui, A. Masamune, Y. Igarashi [et al.]. – Text : visual // *Pancreas*. – 2018. – Vol.47, № 6.– P.708–714. doi: 10.1097/MPA.0000000000001071.
104. Mesotrypsin signature mutation in a chymotrypsin C (CTRC) variant associated with chronic pancreatitis / A. Szabó, M. Ludwig, E. Hegyi [et al.]. – Text : visual // *J Biol Chem*. – 2015. – Vol. 290, № 28. – P. 282–292. doi: 10.1074/jbc.M114.618439
105. Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for "protective" (PRSS2) and "destructive" (CTRC) genetic factors / P. Felderbauer, E. Karakas, V. Fendrich [et al.]. – Text: visual // *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. – 2011. – Vol.119, № 1. – P.26–29. doi: 10.1055/s–0030–1255106
106. Mutation analysis of PRSS1, SPINK1 and CFTR gene in patients with alcoholic and idiopathic chronic pancreatitis: A single center study / G. Şişman, M. Tuğcu, K. Ayla [et al.]. – Text : visual // *Turk J Gastroenterol*. – 2015. – Vol. 26, № 2.– P.176–80. doi: 10.5152/tjg.2015.4287.
107. Mutation analysis of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, the cationic trypsinogen (PRSS1) gene, and the serine protease inhibitor, Kazal type 1 (SPINK1) gene in patients with alcoholic chronic pancreatitis / F. Perri, A. Piepoli, P. Stanziale [et al.]. – Text : visual // *Eur. J. Hum.*

Genet. – 2003. – Vol. 11, № 9. – P.687–692.

108. Mutational analysis of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in familial and juvenile pancreatitis in Japan / K. Kuwata, M. Hirota, S. Nishihara [et al.]. – Text : visual // *J Gastroenterol.* – 2003. – Vol.38, № 4. – P.365–370.

109. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with hereditary pancreatitis / J.E. Creighton, R. Lyall, D.I. Wilson [et al.]. – Text: visual // *Br. J. Surg.* – 2000. – Vol.87, № 2. – P.170-175.

110. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis / K. Truninger, N. Malik, R.W. Ammann [et al.]. – Text : visual // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001. – Vol.96. – P.2657–2661.

111. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan / A. Masamune, K. Kikuta, S. Hamada [et al.]. – Text : visual // *J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 53, № 1.– P.152–160. doi: 10.1007/s00535–017–1388–0. Epub 2017 Aug 31.

112. Németh, B.C. Human cationic trypsinogen (PRSS1) variants and chronic pancreatitis / B.C. Németh, M. Sahin–Tóth. – Text : visual // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* – 2014. – Vol. 306, № 6.– P. G466–73. doi: 10.1152/ajpgi.00419.2013.

113. Polymorphism of alcohol metabolizing gene *adh3* predisposes to development of alcoholic pancreatitis in north indian population / D. Singh, T.S. Negi, G. Upadhyay, G. Choudhuri. – Text : visual // *Front Mol Biosci.* – 2015. – Vol. 2.– P.67. doi:10.3389/fmolb.2015.00067.

114. Polymorphisms at PRSS1–PRSS2 and CLDN2–MORC4 loci associate with alcoholic and non–alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study / M.H. Derikx, P. Kovacs, M. Scholz [et al.]. – Text: visual // *Gut.* – 2015. – Vol. 64, № 9.– P.1426–33. doi: 10.1136/gutjnl–2014–307453.

115. PRSS1 (R122H) mutation in an Indian family with low penetrance is associated with pancreatitis phenotype / U.S. Avanthi, G. Bale, M. Aslam [et al.]. – Text: visual // *Indian J. Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 37, № 1.– P. 67–69. doi: 10.1007/s12664–018–0828–y. Epub 2018 Feb 23.

116. PRSS1 and SPINK1 mutations in alcoholic and idiopathic chronic

pancreatitis / X. Liu, M. Tu, X. Dai [et al.]. – Text : visual // *J Nanosci Nanotechnol.* – 2017. – Vol. 17, № 4.– P. 358–362.

117. PRSS1 copy number variants and promoter polymorphisms in pancreatitis: common pathogenetic mechanism, different genetic effects / E. Masson, J.M. Chen, D.N. Cooper, C. Férec. – Text : visual // *Gut.* – 2018. – Vol. 67, № 3.– P.592–593. doi: 10.1136/gutjnl–2017–314443. Epub 2017 Jun 10.

118. Raphael, K.L. Hereditary pancreatitis: current perspectives / K.L. Raphael, F.F. Willingham. – Text : visual // *Clin Exp Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 9.– P.197–207. doi: 10.2147/CEG.S84358.

119. Rare hereditary cause of chronic pancreatitis in a young male: SPINK1 mutation / J. Patel, A. Madan, A. Gammon [et al.]. – Text : visual // *Pan Afr Med J.* – 2017. – Vol. 28.– P. 110. doi: 10.11604/pamj.2017.28.110.13854. eCollection 2017.

120. Recent insights into the pathogenic mechanism of pancreatitis: role of acinar cell organelle disorders / A.S. Gukovskaya, F.S. Gorelick, G.E. Groblewski [et al.]. – Text : visual // *Pancreas.*– 2019. – Vol.48, № 4. – P.459–470. doi: 10.1097/MPA.0000000000001298.

121. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis / J.E. Dominguez–Munoz, A.M. Drewes, B. Lindkvist [et al.]. – Text: visual // *Pancreatology.* – 2018. – Vol.18, № 8. – P. 847–854. doi: 10.1016/j.pan.2018.09.016.

122. Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: lessons from INSPPIRE / S. Kumar, C.Y. Ooi, S. Werlin [et al.]. – Text : visual // *JAMA Pediatr.* – 2016. – Vol. 170, № 6.– P. 562–9. doi: 10.1001/jamapediatrics. 2015.4955.

123. Rosendahl, J. Unfolding the mystery of digestive enzyme misfolding in chronic pancreatitis / J. Rosendahl. – Text : visual // *Gut.* – 2019.– Vol.62, № 2. – P.181–182. doi: 10.1136/gutjnl–2018–316985

124. S3 guideline for chronic pancreatitis – diagnosis, classification and therapy for the radiologist / A.G. Schreyer, M. Jung, J.F. Riemann [et al.]. – Text : visual // *Rofo.* – 2014. – Vol. 186, № 11.– P.1002–8. doi: 10.1055/s–0034–1385005

125. Sahin-Toth, M. Gain-of-function mutations associated with hereditary pancreatitis enhance autoactivation of human cationic trypsinogen / M. Sahin-Tóth, M. Toth. – Text : visual // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol.278, № 2. – P.286–289.
126. Sahin-Tóth, M. Genetic risk in chronic pancreatitis: the misfolding-dependent pathway / M. Sahin-Tóth. – Text : visual // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2017. – Vol. 33, № 5.– P. 390–395. doi: 10.1097/MOG.0000000000000380.
127. Severe infantile isolated exocrine pancreatic insufficiency caused by the complete functional loss of the SPINK1 gene / T. Venet, E. Masson, C. Talbotec [et al.]. – Text : visual // *Hum Mutat.* – 2017. – Vol. 28, № 12. – P. 1660–1665.
128. Singh, S. Frequency of CFTR, SPINK1, and cathepsin B gene mutation in North Indian population: connections between genetics and clinical data / S. Singh, G. Choudhuri, S. Agarwal. – Text : visual // *Scientific World Journal.* – 2014. – Vol. 2014.– P.763195. doi: 10.1155/2014/763195.
129. SPINK1 promoter variants in chronic pancreatitis / E. Hegyi, A. Geisz, M. Sahin-Tóth [et al.]. – Text : visual // *Pancreas.* – 2016. – Vol. 45, № 1.– P.148–53. doi: 10.1097/MPA.0000000000000412.
130. SPINK1, PRSS1, CTSC, and CFTR Genotypes Influence Disease Onset and Clinical Outcomes in Chronic Pancreatitis / W.B. Zou, X.Y. Tang, D.Z. Zhou [et al.]. – Text : visual // *Clin Transl Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 9, № 11.– P. 204. doi: 10.1038/s41424-018-0069-5.
131. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis / R.H. Pfitzer, M.M. Barmada, A.P. Brunskill [et al.]. – Text : visual // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119. – P.615–623.
132. Systemic inflammation contributes to impairment of quality of life in chronic pancreatitis / S.M. Robinson, S. Rasch, S. Beer [et al.]. – Text : visual // *Sci Rep.* – 2019. – Vol.9, № 1. – P. 7318. doi: 10.1038/s41598-019-43846-8
133. Szmola, R. Uncertainties in the classification of human cationic trypsinogen (PRSS1) variants as hereditary pancreatitis-associated mutations / R. Szmola, M.Sahin-Toth. – Text : visual // *J. Med. Genet.* – 2010. – Vol.47, № 5. –

P.348–350.

134. The bifunctional rat pancreatic secretory trypsin inhibitor/monitor peptide provides protection against premature activation of pancreatic juice / R. Graf, S. Klauser, S.I. Fukuoka [et al.]. – Text : visual // *Pancreatology*. – 2003. – Vol.3.– P.195–206.

135. The CTRB1–CTRB2 risk allele for chronic pancreatitis discovered in European populations does not contribute to disease risk variation in the Chinese population due to near allele fixation / X.Y. Tang, W.B. Zou, E. Masson [et al.]. – Text : visual // *Gut*. – 2018. – Vol. 67, № 7.– P.1368–1369. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315180.

136. The differential role of human cationic trypsinogen (PRSS1) p.R122H mutation in hereditary and nonhereditary chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis / C. Hu, L. Wen, L. Deng [et al.]. – Text : visual // *Gastroenterol Res Pract*. –2017. – Vol. 2017.– P. 9505460. doi: 10.1155/2017/9505460. Epub 2017 Oct 8.

137. The epidemiology and impact of pancreatic diseases in the United States / A.B. Lowenfels, T. Sullivan, J. Fiorianti, P. Maisonneuve. – Text : visual // *Curr. Gastroenterol. Rep*. – 2005. – Vol.7, № 2.– P.90–95.

138. The genetic predisposition and its impact on the diabetes mellitus development in patients with alcoholic chronic pancreatitis / A. Madro, M. Ciesielka, K. Celinski [et al.]. – Text : visual // *Gastroenterol Res Pract*. – 2015. – Vol. 2015.– P.309156. doi: 10.1155/2015/309156.

139. The importance of aquaporin 1 in pancreatitis and its relation to the CFTR Cl– channel / V. Venglovecz, P. Pallagi, L. Kemény [et al.]. – Text : visual // *Front Physiol*. – 2018. – Vol.12, № 9. – P.854. doi: 10.3389/fphys.2018.00854

140. The Polymorphisms at PRSS1–PRSS2 and MORC4 Loci and the Risk of Post–ERCP Pancreatitis / P. Angsuwatcharakon, P. Sodsai, R. Rerknimitr, N. Hirankarn. – Text : visual // *Gastroenterol Res Pract*. – 2018. – Vol. 2018.– P. 1064783. doi: 10.1155/2018/1064783.

141. Three cases of hereditary pancreatitis in two households in the same family

associated with R122H mutation in cationic trypsinogen gene / T.Y. Lee, H.C. Oh, M.H. Kim [et al.]. – Text : visual // Korean J. Gastroenterol. – 2007. – Vol.49, № 6. – P.395–399.

142. Total pancreatectomy with intraportal islet autotransplantation as a treatment of chronic pancreatitis in patients with CFTR mutations / K.P. Colling, M.D. Bellin, S.J. Schwarzenberg [et al.]. – Text: visual // Pancreas. – 2018. – Vol. 47, № 2.– P.238–244. doi: 10.1097/MPA.0000000000000968.

143. Trans–heterozygosity for mutations enhances the risk of recurrent/chronic pancreatitis in patients with Cystic Fibrosis / V.M. Sofia, C. Surace, V. Terlizzi [et al.]. – Text : visual // Mol Med. – 2018. – Vol. 24, № 1.– P.38. doi: 10.1186/s10020–018–0041–6.

144. Viun, T. Pathogenetic links of the combined course of chronic pancreatitis and hypertensive disease and their role in the formation of complications / T. Viun, L. Pasieshvili. – Text : visual // Georgian Med News. – 2018. – Vol. 283.– P. 81–84.

145. Wang, G.P. Pancreatic secretory trypsin inhibitor: More than a trypsin inhibitor / G.P. Wang, C.S. Xu. – Text : visual // World J. Gastrointest. Pathophysiol. – 2010. – Vol. 1, № 2. – P.85–90. doi: 10.4291/wjgp.v1.i2.85.

146. Weiss, F.U. Chronic pancreatitis: an update on genetic risk factors / F.U.Weiss, M.E. Skube, M.M. Lerch. – Text : visual // Curr Opin Gastroenterol. – 2018. – Vol. 34, № 5.– P. 322–329. doi: 10.1097/MOG.0000000000000461.

147. Whitcomb, D.C. Genetic risk factors for pancreatic disorders / D.C. Whitcomb. – Text : visual // Gastroenterology. – 2013. – Vol. 144, № 6.– P. 1292–302. doi: 10.1053/j.gastro.2013.01.069.

**Анкета опросника GSRS (от англ. Gastrointestinal Symptom Rating Scale —  
шкала оценки желудочно-кишечных симптомов)**

Данная шкала содержит перечень вопросов о Вашем самочувствии В ТЕЧЕНИЕ ПРОШЛОЙ НЕДЕЛИ.

Внимательно ознакомьтесь с предлагаемыми вариантами ответов и выберете наиболее подходящий, соответствующий Вашей конкретной ситуации. Поставьте знак “X” напротив пункта, наиболее точно отражающего Ваше самочувствие.

1. Беспокоили ли Вас БОЛЬ ИЛИ ДИСКОМФОРТ В ВЕРХНЕЙ ЧАСТИ ЖИВОТА ИЛИ ОБЛАСТИ ВАШЕГО ЖЕЛУДКА на прошлой неделе?
  - Не беспокоили
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт
  
2. Беспокоила ли Вас ИЗЖОГА на прошлой неделе? (Под изжогой подразумевается неприятное жгучее или жалящее ощущение в области грудной клетки.)
  - Не беспокоила
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт

3. Беспокоил ли Вас КИСЛОТНЫЙ РЕФЛЮКС на прошлой неделе? (Под рефлюксом подразумевается ощущение срыгивания небольших количеств кислоты или затекание кислой или горькой жидкости из желудка в горло.)
- Не беспокоил
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт
4. Беспокоили ли Вас ГОЛОДНЫЕ БОЛИ в животе на прошлой неделе? (Это ощущение пустоты в желудке, связанное с потребностью перекусить между приемами пищи.)
- Не беспокоили
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт
5. Беспокоили ли Вас ПРИСТУПЫ ТОШНОТЫ на прошлой неделе? (Под тошнотой подразумевается неприятное ощущение, которое может привести к рвоте.)
- Не беспокоила
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт
6. Беспокоило ли Вас УРЧЕНИЕ в животе на прошлой неделе? (Под урчанием понимается «вибрация» или неприятные звуки в животе.)
- Не беспокоило
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт



- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

7. Беспокоило ли Вас ВЗДУТИЕ живота на прошлой неделе? (Под вздутием понимается ощущение газов или воздуха в животе, зачастую сопровождаемое увеличением живота в объеме.)

- Не беспокоило
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

8. Беспокоила ли Вас ОТРЫЖКА на прошлой неделе? (Под отрыжкой понимается выход воздуха из желудка через рот, сопровождаемое с ослаблением чувства вздутия.)

- Не беспокоила
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

9. Беспокоил ли Вас МЕТЕОРИЗМ на прошлой неделе? (Под метеоризмом понимается освобождение кишечника от воздуха или газов, часто сопровождаемое ослаблением чувства вздутия.)

- Не беспокоил
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

10. Беспокоил ли Вас ЗАПОР на прошлой неделе? (Под запором понимается сниженная способность к опорожнению кишечника.)

- Не беспокоил
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

11. Беспокоила ли Вас ДИАРЕЯ на прошлой неделе? (Под диарей понимается слишком частое опорожнение кишечника.)

- Не беспокоила
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

12. Беспокоил ли Вас ЖИДКИЙ СТУЛ на прошлой неделе? (В случае чередования жидкого стула и твердого стула, отметьте степень дискомфорта при преобладании ЖИДКОГО СТУЛА.)

- Не беспокоил
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

13. Беспокоил ли Вас ТВЕРДЫЙ СТУЛ на прошлой неделе? (В случае чередования жидкого стула и твердого стула, отметьте степень дискомфорта при преобладании ТВЕРДОГО СТУЛА.)

- Не беспокоил
- Незначительный дискомфорт
- Умеренный дискомфорт
- Средний дискомфорт
- Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
- Сильный дискомфорт
- Очень сильный дискомфорт

14. Были ли Вы обеспокоены **ВНЕЗАПНОЙ ПОТРЕБНОСТЬЮ ОПОРОЖНИТЬ КИШЕЧНИК** в течение прошлой недели? (Под этим понимается срочная потребность идти в туалет при невозможности полностью контролировать ситуацию.)
- Не беспокоили
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт
15. Возникало ли у Вас **ОЩУЩЕНИЕ НЕ ПОЛНОСТЬЮ ОПОРОЖНЕННОГО КИШЕЧНИКА** при посещении туалета на прошлой неделе? (Это чувство незавершенности дефекации (испражнения) несмотря на то, что Вы уже сходили в туалет.)
- Не беспокоили
  - Незначительный дискомфорт
  - Умеренный дискомфорт
  - Средний дискомфорт
  - Относительно сильный (но терпимый) дискомфорт
  - Сильный дискомфорт
  - Очень сильный дискомфорт

СПАСИБО ЗА ТО, ЧТО ВЫ ОТВЕТИЛИ НА *ВСЕ* ВОПРОСЫ !

БЛАГОДАРИМ ЗА СОТРУДНИЧЕСТВО.