



Идиопатический панкреатит и муковисцидоз

Н.Б. Губергриц¹, Н.Е. Моногарова¹, Н.В. Беляева¹, П.Г. Фоменко¹, А.А. Бурка², А.А. Зейналова¹

¹ ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»; Украина, г. Донецк

² ГБУЗ «Детская городская поликлиника № 38» Департамента здравоохранения города Москвы; Россия, г. Москва

Цель обзора: осветить современные сведения об идиопатическом панкреатите (ИП) и муковисцидозе (МВ).

Основные положения. В статье приведены данные об ИП, рассмотрен диагностический алгоритм для выявления причины заболевания. Представлены этиология, патогенетические механизмы возникновения МВ, изложены известные типы мутаций гена CFTR, обусловливающие развитие заболевания, а также принципы проведения заместительной ферментной терапии у больных МВ. Представлены данные доказательной медицины, подтверждающие эффективность и безопасность приема панкреатин-содержащих ферментных препаратов при коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.

Заключение. Бурный рост медицинской науки открывает новую информацию о причинах и механизмах возникновения наследственных заболеваний, а также дает новые знания о возможностях их терапевтической и генной коррекции, улучшая качество жизни и ее продолжительность у пациентов, в т. ч. у больных МВ.

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

Вклад авторов: Губергриц Н.Б. — идея и редактирование статьи; Моногарова Н.Е. — описание внелегочных проявлений муковисцидоза; Беляева Н.В. — анализ причин идиопатического панкреатита; Фоменко П.Г. — обзор литературы и оформление статьи; Бурка А.А. — анализ генетических мутаций, лежащих в основе муковисцидоза; Зейналова А.А. — описание легочных проявлений муковисцидоза.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Губергриц Н.Б., Моногарова Н.Е., Беляева Н.В., Фоменко П.Г., Бурка А.А., Зейналова А.А. Идиопатический панкреатит и муковисцидоз. Доктор.Ру. 2019; 8(163): 18–27. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-18-27



Idiopathic Pancreatitis and Cystic Fibrosis

N.B. Gubergritz¹, N.E. Monogarova¹, N.V. Belyaeva¹, P.G. Fomenko¹, A.A. Burka², A.A. Zeinalova¹

¹ M. Gorky Donetsk National Medical University; 27 Privokzalnaya Str., Liman, Donetsk Region, Ukraine 84404

M. Gorky Donetsk National Medical University; 16 Ilyich Avenue, Donetsk, Ukraine 83003

² Municipal Children's Hospital No. 38 of the Moscow Department of Health; 2 10-letiya Oktyabrya Str., Moscow, Russian Federation 117036

Objective: to describe the current information on idiopathic pancreatitis (IP) and cystic fibrosis (CF).

Key Points. The article contains information about IP, and the diagnostic algorithm to find out the root cause of the disease is described. The aetiology, nosotropic mechanisms of CF occurrence, known CFTR gene mutations affecting the course of the disease, as well as the principles of enzyme replacement therapy for patients with CF are discussed. The data from evidence-based medicine are presented which confirm the efficiency and safety of pancreatin-containing enzyme drugs for the management of exocrine pancreatic insufficiency.

Conclusion. The heavy growth of the medical science brings about new information on the causes and initiation of genetic disorders, and gives new knowledge on possible therapeutic and gene management, improving the quality and length of life of patients, including patients with CF.

Keywords: idiopathic relapsing pancreatitis, abdominal pain, cystic fibrosis, diagnostics, enzyme replacement therapy.

Contribution: Gubergritz, N.B. — article idea and reviewing; Monogarova, N.E. — description of extrapulmonary cystic fibrosis manifestations; Belyaeva, N.V. — analysis of causes of idiopathic pancreatitis; Fomenko, P.G. — literary review and article compilation; Burka, A.A. — analysis of gene mutations causing cystic fibrosis; Zeinalova, A.A. — description of pulmonary cystic fibrosis manifestations.

Conflict of interest: The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For citation: Gubergritz N.B., Monogarova N.E., Belyaeva N.V., Fomenko P.G., Burka A.A., Zeinalova A.A. Idiopathic Pancreatitis and Cystic Fibrosis. Doctor.Ru. 2019; 8(163): 18–27. (in Russian) DOI: 10.31550/1727-2378-2019-163-8-18-27

Беляева Надежда Владимировна — к. м. н., ассистент кафедры внутренней медицины № 2 ГОО ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького». 84404, Украина, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, д. 27. E-mail: 771984@gmail.com

Бурка Александр Александрович — участковый врач, врач функциональной диагностики ГБУЗ «ДГП № 38» ДЗМ. 117036, Россия, г. Москва, ул. 10-летия Октября, д. 2. E-mail: burka@dr.com

Губергриц Наталья Борисовна — профессор кафедры внутренней медицины № 2 ГОО ВПО «ДОНН МУ им. М. Горького», д. м. н., профессор. 84404, Украина, Донецкая область, г. Лиман, ул. Привокзальная, д. 27. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3655-9554>. E-mail: profnbg@ukr.net

Зейналова Адилла Адиловна — ассистент кафедры факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.edu

Моногарова Надежда Егоровна — д. м. н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fakultetskaya-terapia@dnmu.edu

Фоменко Павел Геннадиевич — к. м. н., доцент кафедры факультетской терапии имени профессора А.Я. Губергрица «ДОНН МУ им. М. Горького». 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. E-mail: fomenko_pg@mail.ru

Термин «идиопатический панкреатит» (ИП) применяется в случаях, когда имеют место отчетливые клинические, лабораторные признаки панкреатита, характерные результаты визуализации поджелудочной железы (ПЖ), ее морфологические изменения, однако ни при непосредственном, ни при лабораторно-инструментальном обследовании причину заболевания выяснить не удается [1]. В последние годы диагноз ИП ставится все реже, что связано с прогрессом в области панкреатологии, а также с совершенствованием диагностических методов, позволяющих в большинстве случаев не только подтвердить диагноз панкреатита как такового, но и выяснить его причину.

Современные лабораторные и особенно инструментальные методы (КТ, МРТ, эндосонография и др.) способствуют выявлению причины ИП приблизительно в 80% случаев [2]. Установление причины панкреатита имеет принципиальное значение для выработки тактики лечения. Летальность при остром ИП значительно выше (14,1%), чем при билиарном панкреатите (7,2%) [3].

Мнения о частоте встречаемости ИП в зависимости от пола и возраста разноречивы. Некоторые авторы считают, что частота ИП сходна у мужчин и женщин, другие опубликовали данные о соотношении частоты заболевания у мужчин и женщин 7 : 1 [4]. По данным N. Thorsgaard Pedersen и соавт. (1982), ИП в 33% случаев развивается у мужчин [5], другие исследователи считают, что этот показатель составляет 61% [6], 57% [7].

Относительно возраста возникновения ИП опубликованы четкие сведения о раннем и позднем ИП, что нашло свое отражение в классификации TIGAR-0 [8]. В категорию ИП, согласно этой классификации, отнесены также тропический хронический панкреатит, другие случаи ИП. Ранний хронический ИП развивается в возрасте 15–25 лет, а поздний — в возрасте 55–65 лет. Такое разделение было предложено еще в начале 90-х годов XX столетия P. Layer и соавт. (1994) [9], по результатам отбора больных, у которых диагноз ИП формулировали при исключении приема любых доз алкоголя и при наличии даже подозрения на другую причину заболевания. На основании полученных данных удалось сформировать однородные группы больных с ИП и разделить заболевание на ранний и поздний ИП.

В литературе, как правило, предусматривают такое же разделение ИП [10]. При раннем хроническом ИП внешне- и внутрисекреторная недостаточность ПЖ, ее кальцификация развиваются медленнее, а болевой синдром интенсивнее, чем при позднем. Напротив, в половине случаев позднего хронического ИП боль отсутствует. При обеих формах каль-

цификация ПЖ происходит медленнее, чем при алкогольном хроническом панкреатите.

Своевременная диагностика ИП важна, но из-за сложности определения этиологии период между развитием первых симптомов хронического ИП и постановкой диагноза составляет в среднем 5 лет. Поздняя диагностика приводит к ухудшению течения панкреатита. Так, у более 50% больных с острым ИП развиваются повторные панкреатические атаки [11]. Опубликованы и совершенно противоположные данные, свидетельствующие о том, что только у одного из 31 пациента с первым эпизодом острого ИП возникает повторная панкреатическая атака в течение ближайших 36 месяцев. Такие противоречивые результаты могут быть связаны с тем, что обследование проведено в разных популяциях, а также с разными возможностями обследования больных.

Чем чаще развиваются острые панкреатические атаки, тем вероятнее, что сформируется хронический панкреатит с необратимыми морфологическими и функциональными изменениями ПЖ [8], наступят нарушения всасывания жирорастворимых витаминов, в том числе витамина D, с появлением предпосылок для развития остеопороза [12]. В связи с этим в некоторых клиниках стараются определить этиологию ИП «любой ценой», применяя небезопасные методы исследования у больных с рецидивирующими атаками острого ИП.

Такой подход, например, предлагают M. Kaw и G. Brodmerkel (2002) [13]. Авторы обследовали 126 больных с двумя и более эпизодами острого ИП. Они показали, что включение в обследование микроскопии желчи для выявления микролитиаза, секретинового теста, манометрии сфинктера Одди (СО) позволило выяснить этиологию заболевания у 79% пациентов. Было проведено лечение, которое обеспечило отсутствие панкреатических атак в течение 30 месяцев у более 60% больных [13]. В то же время подобное обследование не всегда безопасно для пациентов. Те же авторы отметили, что манометрия СО может вызвать разнообразные осложнения [13]. Следует также учесть, что выполнение таких сложных процедур, как манометрия СО, не всегда возможно, поэтому практическое применение результатов указанного выше исследования малореально.

Безусловно, врачу следует приложить максимум усилий для выяснения истинной причины панкреатита, чтобы изменить формулировку диагноза ИП и назначить правильное лечение. Ниже приводятся основные этиологические факторы, скрывающиеся под маской ИП (табл. 1).

Алгоритм диагностического поиска при подозрении на ИП (рис. 1) предложен G. Blanco и соавт. (2019) [14].

Таблица 1

**Этиология острого рецидивирующего идиопатического панкреатита
(по J.K. Lee и R. Enns, 2007 [1])**

Группы причин	Причины
Сосудистые	Атеротромбоз. Интраоперационная гипотензия. Геморрагический шок. Васкулиты (системная красная волчанка, узелковый периартериит)
Инфекционные	Вирусные (вирусный паротит, вирус Коксаки B, гепатит B, цитомегаловирус, простой герпес, герпес zoster, вирус иммунодефицита человека, краснуха). Бактериальные (легионелла, лептоспира, сальмонелла, микоплазма, бруцелла). Грибки (аспергиллус). Паразиты (токсоплазма, криптоспоридия, аскарида)

Группы причин	Причины
Травмы	Тупая травма живота. Панкреатит после лечебной эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Сфинктеротомия. Манометрия сфинктера Одди
Метаболические	Гипертриглицеридемия. Гиперкальциемия. Гиперпаратиреоидизм. Почечная недостаточность
Токсические	Алкоголь (этиловый или метиловый спирт). Укусы скорпиона. Фосфорорганические удобрения
Медикаментозные	Антимикробные препараты (метронидазол, стибоглюконат, сульфонамиды, тетрациклин, нитрофурантоин, эритромицин, изониазид). Антиретровирусные средства (диданозин, пентамидин). Мочегонные (фуросемид, тиазиды). Препараты, применяющиеся в гастроэнтерологической практике (5-аминосалицилаты, сульфасалазин, циметидин, ранитидин, меркаптопурин, ингибиторы протонной помпы). Сердечно-сосудистые средства (прокайнамид). Иммунодепрессанты (L-аспаргиназа, азатиоприн, цитозин арабинозид, дексаметазон). Неврологические и психиатрические средства (вальпроаты, α -метилдопа). Другие широко использующиеся препараты (анальгетики, парацетамол, салицилаты, сулиндац, кальций, этинилэстрadiол)
Механические	Желчнокаменная болезнь, холедохолециз. Микролитиаз и билиарный сладж. Дисфункция сфинктера Одди. <i>Pancreas divisum, pancreas annulare</i> . Аутоиммунный панкреатит. Панкреатобилиарные опухоли. Стриктура или обструкция двенадцатиперстной кишки
Генетические	Мутации трансмембранных регулятора кистозного фиброза (CFTR), ингибитора Казаля, катионного трипсиногена
Аутоиммунные	Синдром Шегрена. Первичный билиарный цирроз печени. Почечный тубулярный ацидоз
Другие	Трансплантации органов

Рис. 1. Диагностический алгоритм при подозрении на идиопатический панкреатит (по G. Blanco и соавт., 2019 [14])



МУКОВИСЦИДОЗ

Первые упоминания об этом заболевании появились в Средние века. В преданиях европейских народов существовало поверье о том, что ребенок, при поцелуе которого

ощущался соленый привкус, обречен на скорую смерть. Причиной считали смертельное проклятие, наложенное ведьмой. Понадобилось несколько столетий, чтобы сменить устоявшееся мнение: только в 1936 г. швейцарский педиатр

Гвидо Фанкони описал ребенка, страдавшего кистозным фиброзом ПЖ и бронхэкстазами, причем заболевание носило семейный характер [15].

Немного позже, в 1938 г., американский патологонатом Дороти Андерсон опубликовала монографию «Кистофиброз поджелудочной железы и его взаимоотношение с целиакией», в которой описала новую самостоятельную нозологическую единицу — «кистозный фиброз ПЖ». Спустя 8 лет другой американский специалист Сидни Фарбер (известный как основоположник современной химиотерапии и описавший редкое генетическое заболевание, названное позднее в его честь) предложил другое название болезни — муковисцидоз (МВ) (лат. *mucus* — слизь, *viscidus* — вязкий, липкий, клейкий), подчеркивая повышенную вязкость секретов экзокринных желез.

Лабораторные методы диагностики заболевания, широко известные потовый тест и генетический анализ, появились в 1953 и 1989 гг. соответственно.

В настоящее время активно функционирует профильная международная организация Cystic Fibrosis Foundation (CFF), имеющая представительства во многих странах мира. Только в 2018 г. CFF вложила более 180 млрд долларов в разработку новых методов лечения МВ и уход за пациентами, страдающими этой патологией [16].

На протяжении последних десятилетий благодаря усилиям ученых и врачей всего мира, появлению специфической генной терапии продолжительность жизни больных МВ значительно возросла [17]. Согласно данным Регистра больных МВ (2017), ведение которого осуществляется CFF, их средняя прогнозируемая выживаемость в 1993–1997 гг. составляла 31 год, тогда как средняя продолжительность жизни пациентов, рожденных в 2013–2017 гг., по прогнозам экспертов, возрастет до 44 лет [16].

Помимо увеличения продолжительности, представители CFF подчеркивают рост качества жизни больных МВ и их высокую социальную активность: 51% взрослых с этой патологией работают на протяжении всего дня или имеют частичную занятость, 43% женаты, а 31% больных МВ имеют ученую степень [16, 18].

Дефиниция

МВ — одно из самых распространенных аутосомно-рецессивных наследственных заболеваний, характеризующееся полиорганной патологией, вызываемое мутацией гена, кодирующего мембранно-ассоциированный белок, называемый муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR). CFTR является цАМФ-регулируемым каналом для ионов Cl^- , регулирующим транспорт Cl^- и Na^+ через мембранны эпителиальных клеток.

Мутацию гена CFTR выявляют у 3% белого населения. По данным Регистра больных МВ, только в США в 2017 г. зарегистрированы 29 887 больных МВ, т. е. каждый 35-й американец является носителем дефектного гена [16]. Согласно сведениям CCF, каждый 20-й человек в мире — носитель гена МВ, и каждый день рождаются 125 человек с таким заболеванием [16].

Биология CFTR и возникновение муковисцидоза

CFTR представляет собой трансмембранный хлоридно(Cl^-)-бикарбонатный(HCO_3^-) ионный канал, который экспрессируется на апикальной мембране эпителиальных клеток различных экзокринных органов, где он регулиру-

ет гомеостаз соли и жидкости [19, 20]. CFTR обнаружен в различных органах и тканях, включая бронхи, легкие, ПЖ, слюнные железы, пищевод, желудок, желчевыводящие пути, потовые железы, кишечник, почки, сердце, семявыносящие протоки. Уровень экспрессии CFTR в этих органах значительно варьирует: в слизистой оболочке желудка экспрессия CFTR наименьшая, тогда как на апикальной мембране холангиоцитов, проксимальных интрапанкреатических протоков она наиболее высока [17]. Поэтому течение МВ часто осложняется развитием экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности, подтверждающей важность функции CFTR в физиологии ПЖ [17].

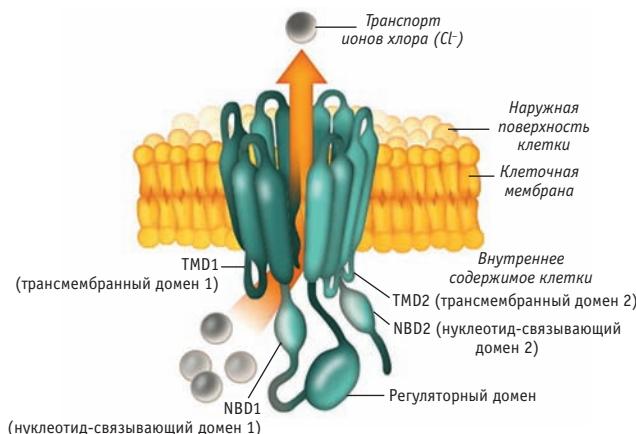
С момента открытия в 1989 г. CFTR является одним из наиболее изученных белков. В настоящее время известно, что он состоит из пяти участков: двух трансмембранных доменов (TMD), двух цитоплазматических нуклеотид-связывающих доменов (NBD) и регуляторного домена (рис. 2).

В нестимулированных клетках нефосфорилированный регуляторный домен связывается с NBD1, предупреждая взаимодействие NBD1 с NBD2 и АТФ-гидролиз, что необходимо для открытия канала. Другие регионы CFTR опосредуют взаимодействие «белок — белок» и стабилизируют CFTR на апикальной мембране [17].

Открытие канала и транспорт ионов хлора в околовклеточное пространство контролируются двумя внутриклеточными доменами (NBD1 и NBD2), которые способны связывать и гидролизовать АТФ. Регуляторный домен содержит сайты фосфорилирования, для активации которых необходимо наличие остатка фосфорной кислоты. NBD1 и NBD2 связывают и гидролизуют АТФ, вызывая открытие канала путем взаимодействия с трансмембранными доменами. Одна из молекул АТФ остается связанный с NBD1 в течение нескольких минут. За это время происходит несколько циклов открывания/закрывания канала, обусловленных связыванием и гидролизом второй молекулы АТФ. Таким образом, обеспечивается содержание достаточного количества ионов хлора в околовклеточном пространстве, необходимого для поддержания нормального осмотического давления и обеспечения циркуляции жидкости в околовклеточном пространстве.

Такой постоянный контролируемый поток ионов хлора является обязательным условием нормального функционирования эпителия бронхов, легких, кишечника, протоков ПЖ, яичников, потовых желез. При уменьшении концентрации ионов хлора в околовклеточном пространстве происходит

Рис. 2. Структура гена CFTR (по материалам сайта Cystic Fibrosis Foundation, 2019 [19])



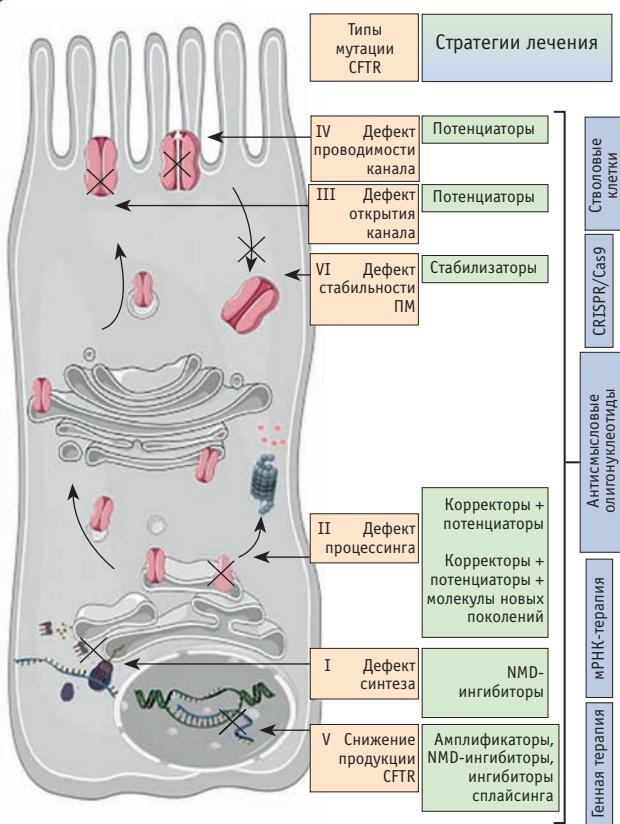
активация эпителиального натриевого канала, обеспечивающего приток натрия в клетку. В итоге на поверхности клетки падает содержание NaCl , что вызывает снижение осмотической силы и количества воды, поступающей к клетке. Следствием этих изменений становится «осушение» околоклеточного пространства и накопление слизистого, вязкого секрета [21].

Нарушение функционирования хлоридно-бикарбонатного трансмембранных канала связывают с мутацией гена *CFTR*. В настоящее время известно более 2000 мутаций в гене *CFTR*, но только 250–300 из них приводят к развитию заболевания, при этом наиболее распространены лишь 20 мутаций. В зависимости от последствий, к которым приводят нарушения в структуре гена, все мутации подразделяются на шесть классов [22].

Мутации I класса вызывают серьезное нарушение синтеза белка. Как правило, это нонсенс-мутации или мутации со сдвигом рамки считывания (появление лишнего или потеря одного либо нескольких (в числе, не кратном 3) нуклеотидов, приводящее к нарушению триплетного кода и неправильному считыванию мРНК, что обусловливает преждевременное введение стоп-кодона завершения, вызывающего нестабильность мРНК и ее деградацию) (рис. 3) [22, 23].

Мутации II класса опосредуют неправильное сворачивание белка и изменение процессинга *CFTR*. Основным примером мутаций этого класса является делеция аминокислоты

Рис. 3. Виды дефектов синтеза белка *CFTR* при муковисцидозе и соответствующие способы коррекции (по I. Pranke и соавт., 2019 [23]).
Примечание: ПМ — плазматическая мембрана, NMD — nonsense-mediated mRNA decay (нонсенс-опосредованный распад микрорибонуклеиновой кислоты, мРНК)



фенилаланина в положении 508 (*F508del-CFTR*), которую обнаруживают почти у 80% больных МВ [22, 23]. Процесс созревания *CFTR*, характеризующийся сложным фолдингом (спонтанным сворачиванием полипептидной цепи) и двойным N-гликозилированием MSD2, начинается в эндоплазматическом ретикулуме во время трансляции и продолжается в аппарате Гольджи. Этот сложный процесс может нарушаться на разных этапах, что приводит к значимой (60–80%) деградации *CFTR* или даже к его аутофагии [23]. Дефектное сворачивание в эндоплазматическом ретикулуме вновь синтезированного *F508del-CFTR* вызывает нестабильность NBD1 и нарушение взаимодействия последнего с другими регионами *CFTR*. В результате дефектный белок не проходит «контроль качества» со стороны клеточных систем, получает убиквитиновую метку и транспортируется в протеасому, где разрезается на части протеазами [22, 23]. Поэтому вероятность эффективного транспорта нормального *CFTR* к апикальной поверхности плазматической мембраны из эндоплазматического ретикулума сравнительно невелика. Эта мутация также ассоциирована с ухудшением открытия Cl^- канала и снижением стабильности *CFTR* в плазматической мембране.

Мутации III класса почти не затрагивают продукцию белка *CFTR*, локализованного в плазматической мембране, а изменяют процесс его активации, определяя продолжительное закрытие канала и тяжелое течение заболевания. Наиболее типичной мутацией в этом классе является замена глицина на аспарагиновую кислоту ($1652\text{G} > \text{A}$), которая происходит в критической точке на поверхности NBD1–NBD2, препятствуя АТФ-зависимому открытию канала [22, 23].

Мутации IV класса определяют дисфункцию каналов, приводя к недостаточно сильному току ионов хлора через открытый канал *CFTR*. При миссенс-мутациях этого класса на апикальной поверхности мембранны располагается белок *CFTR* с неизменной способностью к открытию, но обладающий остаточной активностью в отношении цАМФ-зависимой секреции Cl^- . Как правило, такая мутация обусловлена заменой аргинина на гистидин в позиции 117, который локализуется в регионе TMD2, что уменьшает вероятность проводимости ионов Cl^- и HCO_3^- [22, 23].

Мутации V класса характеризуются синтезом небольшого количества нормально функционирующего *CFTR*. Большинство из них являются инtronными, индуцирующими инкорпорацию криптического экзона, или опосредующими мутацию экзонов, изменяющими участки слайсинга [5].

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

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

Нарушение функции поджелудочной железы при муковисцидозе

CFTR играет основополагающую роль в продукции щелочной изотонической жидкости, секретируемой панкреатическими протоковыми клетками в ответ на прием пищи. Физиологическая функция этого щелочного секрета заключается в «смыве» пищеварительных проферментов из панкреатической протоковой системы в двенадцатиперстную

кишку, нейтрализации кислого химуса, поступающего в проксимальную часть тонкого кишечника. При МВ изменяется качественный и количественный состав панкреатического секрета: снижается pH, уменьшается объем, увеличивается содержание белков, что способствует обструкции протоков ПЖ [24–27].

При прогрессировании заболевания плотный секрет (аномально уплотненные гранулы зимогена в сочетании с накоплением густой слизи, секретируемой эпителием протоков) способствует обструкции с последующей дилатацией ацинусов бляшками мукопротеинов, кальцификации, деструкции ацинусов, образованию кист в ПЖ. Эти патологические изменения, в свою очередь, вызывают повреждение и деструкцию эпителия в сочетании с воспалением и жировой инфильтрацией ПЖ, а впоследствии — генерализованный фиброз органа [28, 29].

При прогрессирующем течении МВ поражаются не только островки, но и протоки ПЖ: иногда на аутопсии «ткань ПЖ представляет собой редкие протоки в море жировой ткани, заменившей разрушенные протоковые клетки и островки» [30].

В зависимости от вида мутации CFTR клинические признаки поражения ПЖ выражены более или менее сильно. Как правило, 85% больных МВ являются носителями мутации I, II, III, IV и VI типа (при которых CFTR или отсутствует, или не функционирует полноценно) и страдают выраженной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (ВНПЖ), требующей пожизненной заместительной ферментной терапии (ЗФТ). В то же время пациенты с иными, менее значимыми мутациями CFTR, хотя и не имеют клинически выраженную ВНПЖ, не избегают поражения ПЖ. Деструкцию ПЖ можно обнаружить посредством определения концентрации сывороточного иммунореактивного трипсиногена, но у некоторых больных она может не достигать уровня, способного повлиять на протекание физиологических процессов пищеварения [31].

В ряде генетических исследований показано наличие значимой взаимосвязи между острым панкреатитом и мутациями CFTR, что неудивительно, учитывая ключевую роль CFTR в регуляции протоковой секреции ПЖ [32]. В ряде работ, выполненных под руководством M.J. DiMagno, установлено, что изменение экспрессии CFTR у нокаутированных или F508del-дефицитных мышей ассоциируется с избыточной экспрессией провоспалительных цитокинов и утяжелением течения острого панкреатита [33, 34].

МВ часто осложняется хроническим панкреатитом (ХП). При этом показано снижение концентрации HCO_3^- в панкреатическом секрете у больных ХП [17]. С другой стороны, доказано, что дефект секреции эпителиальной жидкости совместно с гиперсекрецией слизи приводит к накоплению муцина в малых протоках ПЖ, создавая условия для прогрессирования ХП [17]. Эти изменения ассоциируются с уменьшением интрапанкреатического pH, ухудшением «смыыва» панкреатических проферментов и формированием бляшек мукопротеинов на стенках панкреатических протоков [35]. Полученные данные подтверждают, что панкреатическая протоковая секреция HCO_3^- , образование жидкости и специфичность CFTR играют фундаментальную роль в патогенезе ХП, особенно у больных МВ [17].

При МВ патологические изменения происходят не только в протоковых клетках, но затрагивают и островки Лангерганса, провоцируя развитие МВ-ассоциированного СД (МВАСД). МВАСД является одним из самых распространенных осложнений МВ, которое диагностируют практически у 50% больных МВ [36, 37], при этом у детей, страдающих МВ, часто отмечают нарушение толерантности к глюкозе до развития клинически явного диабета [38]. ВНПЖ признана основным важным фактором риска развития МВАСД [39].

Почти у всех пациентов — носителей генотипов, определяющих тяжелое течение МВ, МВАСД развивается в конце первого года жизни, тогда как при наличии более легких мутаций сопутствующий СД возникает у 80% больных при достижении среднего возраста [40, 41]. Другие факторы риска — пожилой возраст, женский пол, сопутствующая гепатобилиарная патология, прием кортикоステроидов.

Возникновение МВАСД сопряжено с ухудшением клинического прогноза для больных МВ, более частыми пульмоно-логическими обострениями, прогрессирующим снижением функции легких, ухудшением нутритивного статуса, уменьшением выживаемости, особенно среди пациентов женского пола. По данным некоторых авторов, даже нарушение толерантности к глюкозе, развивающееся задолго до возникновения МВАСД, ассоциировано с ухудшением течения МВ.

Доказано, что МВАСД неблагоприятно сказывается на функции легких и уровне смертности. У лиц с МВАСД усиливается легочная недостаточность и возрастает риск летального исхода по сравнению с таковыми у больных МВ, не имеющими нарушения углеводного обмена [42, 43].

Интересно, что МВАСД нельзя отнести ни к СД 1 типа, ни к СД 2 типа, так как он имеет признаки обоих: для него характерны и потеря функциональной массы β -клеток, и развитие инсулинерезистентности различной степени выраженности [41, 44].

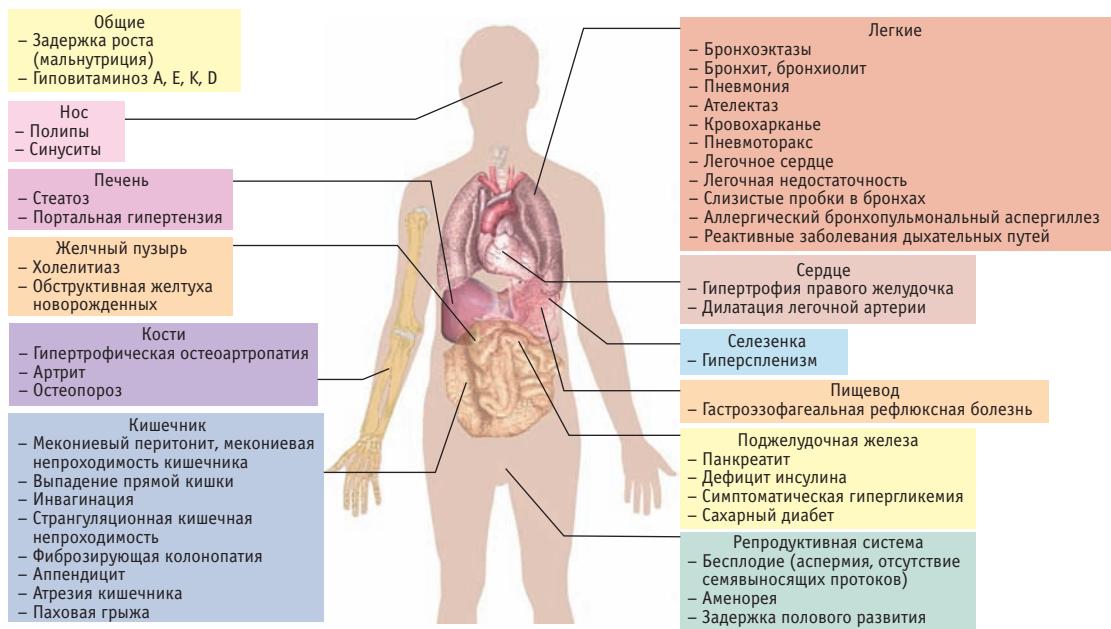
Два основных механизма, которые, по мнению ученых, играют ведущую роль в появлении МВАСД, — это уменьшение количества островковых клеток и дисфункция β -клеток [36]. Снижение массы островковых клеток ассоциировано с прогрессирующей деструкцией эндокринной части ПЖ, жировой инфильтрацией и фиброзом органа, в ряде случаев — отложением амилоида в островках [36]. Безусловно, в развитии МВАСД большое значение отводят окислительному стрессу и воспалительным изменениям, происходящим в эндоплазматическом ретикулуме β -клеток [45, 46]. Хроническое воспаление — типичное патологическое изменение, характерное как для МВ ПЖ, легких, так и для МВАСД [47, 48]. Высказывается мнение, что CFTR может оказывать непосредственное влияние на секрецию инсулина в β -клетках [49], предрасполагая к развитию амилоидоза вследствие изменений pH внутри островков ПЖ.

Клинические «маски» муковисцидоза

Клинические симптомы МВ чрезвычайно многообразны. Наиболее типичным является развитие легочных проявлений заболевания у детей первого года жизни. Однако МВ может протекать под множеством других «масок», в том числе рецидивирующего бронхита, панкреатопатии, дискинезии желчевыводящих путей, бесплодия у мужчин и снижения fertильности у женщин (рис. 4) [50].

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

Рис. 4. Возможные клинические манифестации муковисцидоза (по G. Mansour, 2019 [50])



малый вес, обнаруживают поражение носоглотки, полипы носовой полости, синуситы.

Как утверждают эксперты CFF [15], если два родителя являются носителями мутации гена МВ, то вероятность рождения ребенка, больного МВ, составляет 25% (1 : 4), возможность появления малыша-носителя мутации, который не будет страдать МВ, — 50% (1 : 2). В то же время с вероятностью 25% можно ожидать, что рожденный ребенок будет полностью здоров, не будучи при этом носителем мутантного гена МВ.

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

Подчеркивая, что каждый 35-й американец является носителем мутантного гена *CFTR*, представители CFF отмечают высокую вероятность появления ребенка, больного МВ, в семье, члены которой ранее не имели подобного генетического заболевания [15].

Лечение муковисцидоза — роль заместительной ферментной терапии

Современное лечение МВ предполагает проведение генной терапии в зависимости от выявленной мутации и основывается на назначении специфических препаратов (потенциаторов, стабилизаторов, корректоров, амплификаторов и т. д.), способных уменьшить последствия дефектного синтеза белка *CFTR*. Несмотря на появление таких медикаментов, основополагающий постулат лечения МВ, предполагающий назначение ЗФТ, остался неизменным. В 2018 г. Европейское общество МВ (European Cystic Fibrosis Society, ECFS) опубликовало обновленную версию практического руководства, посвященного лечению МВ [51]. Европейские эксперты отмечают, что течение МВ может осложниться развитием панкреатита с ВНПЖ. В таком случае на первое место в клинической картине заболевания выходит абдоминальная боль, поэтому специалисты подчеркивают необходимость тщательного обследования больных с рецидивирующими

щущениями необъяснимой абдоминальной болью, ассоциированной с тошнотой и рвотой.

Согласно положениям руководства ECFS, основные принципы лечения больных панкреатической формой МВ не отличаются от таковых при панкреатитах другой этиологии: обязательно проведение ЗФТ в соответствии с современными нормами терапии ХП [51]. Дополнительным условием коррекции явлений панкреатита у больных МВ становится тщательный контроль уровней электролитов и степени дегидратации с проведением регидратационной терапии [51].

В ряде рандомизированных контролируемых исследований убедительно показано, что ЗФТ оказывает благоприятное влияние на нутритивный статус, антропометрические показатели (рост) больных МВ, а также нивелирует гастроинтестинальные симптомы заболевания (табл. 2). Доказано, что ЗФТ позволяет значимо увеличить абсорбцию жиров и белков у лиц, страдающих МВ, по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Без проведения ЗФТ типичное значение коэффициента абсорбции жира (КАЖ) у больных МВ-ассоциированной ВНПЖ составляет 40–50%, тогда как назначение ЗФТ позволяет в ряде случаев добиться нормативных значений этого показателя или значительно его улучшить [52].

Результаты кратковременных исследований (см. табл. 2) свидетельствуют, что при назначении ЗФТ больным МВ КАЖ варьирует в пределах 72,7–86,8%, а у пациентов, получающих плацебо, он составляет 47,4–62,8%. Подобные данные зарегистрированы и в отношении коэффициента абсорбции азота (КАА): прием ферментных препаратов позволяет поддерживать его в пределах 80,3–87,2%, тогда как в условиях отсутствия ЗФТ его значения составляют всего 45,0–65,7% [52]. Более значимая положительная динамика КАЖ и КАА отмечена при тяжелом течении заболевания, которое диагностировали при значениях КАЖ $< 40\%$ или $\leq 50\%$. Консистенция каловых масс, частота опорожнения кишечника, содержание жира в каловых массах — все перечисленные параметры улучшаются при проведении ЗФТ, также уменьшается выраженность других симптомов: абдоминальной боли, метеоризма [52].

Помимо увеличения КАЖ, ЗФТ позволяет улучшить антропометрические показатели — рост и вес пациентов.

Таблица 2

Результаты рандомизированных контролируемых исследований эффективности заместительной ферментной терапии у больных муковисцидозом с сопутствующей внеинтесекреторной недостаточностью поджелудочной железы

Исследование, его длительность	Возраст пациентов, годы	Количество пациентов, n	Терапия	Результаты исследования	Безопасность/переносимость
Graff G.R. и соавт., 2010 [53]. Два 5-дневных перекрестных периода	7–11	8	1. Панкрелипаза с отсроченным высвобождением (12000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира). 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков значительно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с таковой в группе плацебо (КАЖ — 82,8% vs 47,4%; КАА — 80,3% vs 45,0%; p < 0,001). Достигнуто статистически значимое уменьшение содержания жира в кале, сократилась частота дефекаций, увеличился рост и значения КАЖ	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений
		8	1. Плацебо. 2. Панкрелипаза с отсроченным высвобождением (12000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира)		
Trapnell B.C. и соавт., 2009 [54]. Два 5-дневных перекрестных периода	≥ 12	15	1. Панкрелипаза (24000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира). 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков значительно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с таковой в группе плацебо (КАЖ — 86,6% vs 49,6%; КАА — 85,1% vs 49,9%; p < 0,001). Содержание жиров и азота в каловых массах, масса кала значительно уменьшились в группе ЗФТ по сравнению с параметрами группы плацебо (p < 0,001)	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений
		16	1. Плацебо. 2. Панкрелипаза (24000 ЕД липазы/капсула; целевая доза — 4000 ЕД липазы/г жира)		
Stern R.C. и соавт., 2000 [55]. Два 5–7-дневных перекрестных периода	Дети/подростки 7–18 лет. Взрослые ≥ 18 лет	18 (в обоих периодах). 18/20	1. Панкрелипаза (минимикросфера). 2. Плацебо	На протяжении открытой фазы исследования у пациентов из группы плацебо отмечено значимое снижение абсорбции жиров и белков (КАЖ — 36,9% (взрослые); —34,9% (дети/подростки); p < 0,001) по сравнению с таковой в группе ЗФТ (КАЖ — 2,0% (взрослые); —3,3% (дети/подростки)). После завершения открытой фазы в группе плацебо отмечено значимое увеличение экскреции жиров с калом (p < 0,001), частоты дефекации (p ≤ 0,001 у взрослых; p = 0,002 у детей/подростков)	ЗФТ хорошо переносилась, нежелательные явления носили легкий/среднетяжелый характер
Trapnell B.C. и соавт., 2011 [56]. ≤ 7 дней	7–60	20	1. Панкрелипаза (10500 или 21000 ЕД липазы/капсула; максимальная доза — 10000 ЕД липазы/кг/сут). 2. Плацебо	Абсорбция жиров и белков значительно улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с таковой в группе плацебо (КАЖ — 86,8% vs 56,4%; КАА — 82,4% vs 57,9%; p < 0,001). Консистенция каловых масс улучшилась в группе ЗФТ по сравнению с этим параметром в группе плацебо	ЗФТ хорошо переносилась, не сопровождалась появлением значимых нежелательных явлений

Примечание: ЗТФ — заместительная ферментная терапия, КАА — коэффициент абсорбции азота, КАЖ — коэффициент абсорбции жира.

К сожалению, непосредственные доказательства наличия прямой связи между назначением ЗФТ и увеличением выживаемости больных МВ с ВНПЖ отсутствуют, однако существуют убедительные данные, подчеркивающие способность ЗФТ повышать качество жизни пациентов с МВ [57].

Эффективность и безопасность ЗФТ при МВ доказана экспертами Кокрановского сообщества. U.R. Somaraju и A. Solis-Moya (2016) представили результаты систематического обзора и метаанализа, основанного на результатах 1 параллельного и 12 перекрестных исследований, проведенных с участием взрослых и детей, больных МВ ($n = 512$), длительностью не более 4 недель [58]. В 10 исследований анализировалось достижение такой первичной точки, как пищевой статус.

Эксперты Кокрановского сообщества доказали, что проведение ЗФТ у больных МВ позволяет увеличить массу тела на 0,32 кг (95%-ный ДИ: $-0,03$ – $-0,67$; $p = 0,07$). Комбинированный анализ результатов нескольких исследований позволил установить, что статистически более значимые положительные результаты достигаются при применении микросфер с энтеросолюбильной оболочкой по сравнению с таковыми при использовании ферментных препаратов в виде таблеток с кишечнорастворимой оболочкой в отношении таких вторичных конечных точек, как частота опорожнения кишечника (средние различия (СР) $-0,58$; 95%-ный ДИ: $-0,85$ – $-0,30$; $p < 0,0001$), количество дней, прошедших с абдоминальной болью (СР $-7,96$; 95%-ный ДИ: $-12,97$ – $-2,94$; $p = 0,002$), экскреция жира с калом (СР $-11,79$ г; 95%-ный ДИ: $-17,42$ – $-6,15$ г; $p < 0,0001$) [58].

Анализ данных других небольших перекрестных исследований также подтвердил превосходство энтеросолюбильных микросфер над кишечнорастворимыми таблетками с адьювантыным приемом циметидина для уменьшения частоты дефекации (СР $-0,70$; 95%-ный ДИ: $-0,90$ – $-0,50$; $p < 0,00001$).

Несмотря на эти данные, есть еще множество вопросов, на которые эксперты Кокрановского сообщества не смогли дать точные ответы: эффективность длительной ЗФТ при МВ, оптимальные дозы ферментных препаратов в зависимости

от степени тяжести МВ и ВНПЖ, вида мутации, оптимальное время для инициации ЗФТ и приема ферментов на протяжении суток [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бурный рост медицинской науки открывает новую информацию о причинах и механизмах возникновения наследственных заболеваний, а также дает новые знания о возможностях их терапевтической и генной коррекции, улучшая качество жизни и ее продолжительность у пациентов, в т. ч. у больных муковисцидозом (МВ). Мы приводим основополагающие данные в отношении МВ.

1. МВ — это самое распространенное аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное мутацией гена *CFTR*, имеющее множество различных клинических проявлений.

2. Несмотря на то что типичные проявления МВ предполагают поражение органов дыхания, поджелудочной железы (ПЖ) и кишечника, заболевание может протекать под различными масками, в т. ч. под маской идиопатического панкреатита.

3. Простым диагностическим тестом, способным подтвердить диагноз МВ, является потовая проба. При получении сомнительных результатов потовой пробы необходимо проведение генетического анализа для выявления распространенных мутаций *CFTR*.

4. В зависимости от выявленной мутации *CFTR* могут назначаться разнообразные виды генной терапии.

5. Назначение заместительной ферментной терапии показано всем больным МВ, как взрослым, так и детям. Целесообразно в лечении таких больных использовать мини-микросферические препараты панкреатина с энтеросолюбильной оболочкой — лекарственные средства, имеющие наивысший уровень доказательности.

6. Высокая вероятность нарушения эндокринной функции ПЖ и развития МВ-ассоциированного СД определяет необходимость проведения скрининга уровней гликемии и гликозилированного гемоглобина.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Lee J.K., Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13(47): 6296–313. DOI: 10.3748/wjg.v13.147.6296
2. Coyle W.J., Pineau B.C., Tarnasky P., Knapple W.L., Aabakken L., Hoffman B.J. et al. Evaluation of unexplained acute and acute recurrent pancreatitis using endoscopic retrograde cholangiopancreatography, sphincter of Oddi manometry and endoscopic ultrasound. *Endoscopy.* 2002; 34(8): 617–23. DOI: 10.1055/s-2002-33245
3. Thomson H.J. Acute pancreatitis in north and north-east Scotland. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 1985; 30(2): 104–11.
4. Ammann R.W. Alcohol- and non-alcohol induced pancreatitis: clinical aspects. NY: McGraw-Hill; 1992: 253–72.
5. Thorsgaard Pedersen N., Nyboe Andersen B., Pedersen G., Worning H. Chronic pancreatitis in Copenhagen. A retrospective study of 64 consecutive patients. *Scand. J. Gastroenterol.* 1982; 17(7): 925–31. DOI: 10.3109/00365528209181116
6. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci.* 1989; 34(1): 33–8. DOI: 10.1007/bf01536151
7. Robles-Díaz G., Vargas F., Uscanga L., Fernández-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas.* 1990; 5(4): 479–83. DOI: 10.1097/00006676-199007000-00017
8. Etemad B., Whitcomb D.C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001; 120(3): 682–707. DOI: 10.1053/gast.2001.22586
9. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L., Clain J.E., Bakken L.J., DiMagno E.P. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 1994; 107(5): 1481–7. DOI: 10.1016/0016-5085(94)90553-3
10. Keller J., Layer P. Idiopathic chronic pancreatitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2008; 22(1): 105–13. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.10.006
11. Ardengh J.C., Malheiros C.A., Rahal F., Pereira V., Ganc A.J. Microlithiasis of the gallbladder: role of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2010; 56(1): 27–31. DOI: 10.1590/s0104-42302010000100011
12. Hewison M. Vitamin D and immune function: an overview. *Proc. Nutrit. Soc.* 2012; 71(1): 50–61. DOI: 10.1017/S0029665111001650
13. Kaw M., Brodmerkel G.J. Jr. ERCP, biliary crystal analysis and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 55(2): 157–62. DOI: 10.1067/mge.2002.118944
14. Blanco G., Gesuale C., Varanese M., Monteleone G., Paoluzi O. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin. J. Gastroenterol.* 2019. URL: <https://doi.org/10.1007/s12328-019-00987-7> (дата обращения — 15.09.2019).
15. Carrier Testing for Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation. 2019. URL: <https://www.cff.org/What-is-CF/Testing/Carrier-Testing-for-Cystic-Fibrosis> (дата обращения — 15.09.2019).
16. Cystic Fibrosis Foundation. Patient registry highlights. 2019. URL: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2017-Cystic-Fibrosis-Foundation-Patient-Registry-Highlights.pdf> (дата обращения — 15.09.2019).
17. Madácsy T., Pallagi P., Maleth J. Cystic fibrosis of the pancreas: the role of CFTR channel in the regulation of intracellular Ca²⁺ signaling and mitochondrial function in the exocrine pancreas. *Front. Physiol.* 2018; 9: 1585. DOI: 10.3389/fphys.2018.01585
18. РОО МО «Помощь больным муковисцидозом». URL: <https://cfmo.ru/> (дата обращения — 15.09.2019). [РОО МО «Помощь больным муковисцидозом»].

- mukovistsidozom". URL: <https://cfmo.ru/> (дата обращения — 15.09.2019). (in Russian)]
19. Cystic Fibrosis Foundation. CFTR structure and regulation. 2019. URL: <http://www.cfr.info/about-cf/genetics-and-cell-biology-of-cfr/cfr-structure-and-regulation/> (дата обращения — 15.09.2019).
20. Linsdell P. Functional architecture of the CFTR chloride channel. *Mol. Membr. Biol.* 2014; 31(1): 1–16. DOI: 10.3109/09687688.2013.868055
21. Quon B.S., Rowe S.M. New and emerging targeted therapies for cystic fibrosis. *BMJ*. 2016; 352: i859. DOI: 10.1136/bmj.i859
22. Veit G., Avramescu R.G., Chiang A.N., Houck S.A., Cai Z., Peters K.W. et al. From CFTR biology toward combinatorial pharmacotherapy: expanded classification of cystic fibrosis mutations. *Mol. Biol. Cell.* 2016; 27(3): 424–33. DOI: 10.1091/mbc.E14-04-0935
23. Pranke I., Golec A., Hinzpeter A., Edelman A., Sermet-Gaudelus I. Emerging therapeutic approaches for cystic fibrosis. From gene editing to personalized medicine. *Front. Pharmacol.* 2019; 10: 121. DOI: 10.3389/fphar.2019.00121
24. Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K., Engelhardt J.F. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis. *J. Pathol.* 2016; 238(2): 311–20. DOI: 10.1002/path.4634
25. Kopelman H., Corey M., Gaskin K., Durie P., Weizman Z., Forstner G. Impaired chloride secretion, as well as bicarbonate secretion, underlies the fluid secretory defect in the cystic fibrosis pancreas. *Gastroenterology*. 1988; 95(2): 349–55. DOI: 10.1016/0016-5085(88)90490-8
26. Kopelman H., Durie P., Gaskin K., Weizman Z., Forstner G. Pancreatic fluid secretion and protein hyperconcentration in cystic fibrosis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312(6): 329–34. DOI: 10.1056/NEJM198502073120601
27. Wilschanski M., Novak I. The cystic fibrosis of exocrine pancreas. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013; 3(5): a009746. DOI: 10.1101/cshperspect.a009746
28. Meyerholz D.K., Stoltz D.A., Pezzullo A.A., Welsh M.J. Pathology of gastrointestinal organs in a porcine model of cystic fibrosis. *Am. J. Pathol.* 2010; 176(3): 1377–89. DOI: 10.2353/ajpath.2010.090849
29. Olivier A.K., Gibson-Corley K.N., Meyerholz D.K. Animal models of gastrointestinal and liver diseases. Animal models of cystic fibrosis: gastrointestinal, pancreatic, and hepatobiliary disease and pathophysiology. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liv. Physiol.* 2015; 308(6): G459–71. DOI: 10.1152/ajpgi.00146.2014
30. Tucker J.A., Spock A., Spicer S.S., Shelburne J.D., Bradford W. Inspissation of pancreatic zymogen material in cystic fibrosis. *Ultrastruct. Pathol.* 2003; 27(5): 323–35.
31. Augarten A., Ben Tov A., Madgar I., Barak A., Akons H., Laufer J. et al. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and cystic fibrosis genotype. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 20(3): 164–8. DOI: 10.1097/MEG.0b013e3282f36d04
32. Hegyi P., Rakonczay Z. Jr. The role of pancreatic ducts in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2015; (4 suppl.): S13–7. DOI: 10.1016/j.pan.2015.03.010
33. DiMagno M.J., Lee S.H., Hao Y., Zhou S.Y., McKenna B.J., Owyang C. A proinflammatory, antiapoptotic phenotype underlies the susceptibility to acute pancreatitis in cystic fibrosis transmembrane regulator (-/-) mice. *Gastroenterology*. 2005; 129(2): 665–81. DOI: 10.1016/j.gastro.2005.05.059
34. DiMagno M.J., Lee S.H., Owyang C., Zhou S.Y. Inhibition of acinar apoptosis occurs during acute pancreatitis in the human homologue DeltaF508 cystic fibrosis mouse. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2010; 299(2): G400–12. DOI: 10.1152/ajpgi.00061.2010
35. Ko S.B., Azuma S., Yoshikawa T., Yamamoto A., Kyokane K., Ko M.S. et al. Molecular mechanisms of pancreatic stone formation in chronic pancreatitis. *Front. Physiol.* 2012; 3: 415. DOI: 10.3389/fphys.2012.00415
36. Barrio R. Management of endocrine disease: cystic fibrosis-related diabetes: novel pathogenic insights opening new therapeutic avenues. *Eur. J. Endocrinol.* 2015; 172(4): R131–41. DOI: 10.1530/EJE-14-0644
37. Moran A., Dunitz J., Nathan B., Saeed A., Holme B., Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care*. 2009; 32(9): 1626–31. DOI: 10.2337/dc09-0586
38. Ode K.L., Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013; 1(1): 52–8. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70015-9
39. Loring S., Thorsteinsson B., Erichsen G., Nerup J., Koch C. Glucose tolerance in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66(5): 612–16. DOI: 10.1136/adc.66.5.612
40. Lavie M., Fisher D., Vilozni D., Forschmidt R., Sarouk I., Kanety H. et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis as a determinant of pulmonary function and clinical status. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015; 110(3): 276–84. DOI: 10.1016/j.diabres.2015.10.007
41. Nathan B.M., Laguna T., Moran A. Recent trends in cystic fibrosis-related diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2010; 17(4): 335–41. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833a780d
42. Chamnan P., Shine B.S., Haworth C.S., Bilton D., Adler A.I. Diabetes as a determinant of mortality in cystic fibrosis. *Diabetes Care*. 2010; 33(2): 311–16. DOI: 10.2337/dc09-1215
43. Milla C.E., Warwick W.J., Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162(3 Pt 1): 891–5. DOI: 10.1164/ajrccm.162.3.9904075
44. Moran A., Hardin D., Rodman D., Allen H.F., Beall R.J., Borowitz D. et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1999; 45(1): 61–73. DOI: 10.1016/s0168-8227(99)00058-3
45. Galli F., Battistoni A., Gambari R., Pomella A., Bragonzi A., Pilolli F. et al. Oxidative stress and antioxidant therapy in cystic fibrosis. *Biochim. Biophys. Acta*. 2012; 1822(5): 690–713. DOI: 10.1016/j.bbadi.2011.12.012
46. Stecenko A.A., Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16(6): 611–15. DOI: 10.1097/MCP.0b013e32833e8700
47. Arif S., Moore F., Marks K., Bouckenooghe T., Dayan C.M., Planas R. et al. Peripheral and islet interleukin-17 pathway activation characterizes human autoimmune diabetes and promotes cytokine-mediated β -cell death. *Diabetes*. 2011; 60(8): 2112–19. DOI: 10.2337/db10-1643
48. Yaochite J.N., Caliari-Oliveira C., Davanco M.R., Carlos D., Malmegrim K.C., Cardoso C.R. et al. Dynamic changes of the Th17/Tc17 and regulatory T cell populations interfere in the experimental autoimmune diabetes pathogenesis. *Immunobiology*. 2013; 218(3): 338–52. DOI: 10.1016/j.imbio.2012.05.010
49. Guo J.H., Chen H., Ruan Y.C., Zhang X.L., Zhang X.H., Fok K.L. et al. Glucose-induced electrical activities and insulin secretion in pancreatic islet beta-cells are modulated by CFTR. *Nat. Commun.* 2014; 5: 4420. DOI: 10.1038/ncomms5420
50. Mansour G. Cystic fibrosis. *Hospital Medicine*. URL: <https://www.cancertherapadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/hospital-medicine/cystic-fibrosis-3/> (дата обращения — 15.09.2019).
51. Castellani C., Duff A., Bell S., Heijerman H., Munck A., Ratjen F. et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J. Cyst. Fibros.* 2018; 17(2): 153–78. DOI: 10.1016/j.jcf.2018.02.006
52. Borowitz D., Stevens C., Brettman L.R., Campion M., Wilschanski M., Thompson H. et al. Lipotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012; 54(2): 248–57. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31823315d1
53. Graff G.R., Maguiness K., McNamara J., Morton R., Boyd D., Beckmann K. et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. *Clin. Ther.* 2010; 32(1): 89–103. DOI: 10.1016/j.clinthera.2010.01.012
54. Trapnell B.C., Maguiness K., Graff G.R., Boyd D., Beckmann K., Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2009; 8(6): 370–7. DOI: 10.1016/j.jcf.2009.08.008
55. Stern R.C., Eisenberg J.D., Wagener J.S., Ahrens R., Rock M., doPico G. et al. A comparison of the efficacy and tolerance of pancrelipase and placebo in the treatment of steatorrhea in cystic fibrosis patients with clinical exocrine pancreatic insufficiency. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95(8): 1932–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.02244.x
56. Trapnell B.C., Strausbaugh S.D., Woo M.S., Tong S.Y., Silber S.A., Mulberg A.E. et al. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* 2011; 10(5): 350–6. DOI: 10.1016/j.jcf.2011.04.005
57. Layer P., Kashirskaya N., Gubergits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol.* 2019; 25(20): 2430–41. DOI: 10.3748/wjg.v25.i20.2430
58. Somaraju U.R., Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 11: CD008227. DOI: 10.1002/14651858.CD008227.pub3 D