

# ОСОБЕННОСТИ ПОРАЖЕНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С ЯЗВЕННЫМ КОЛИТОМ И БОЛЕЗНЬЮ КРОНА

Бабаева Г.Г.\*

\*e-mail: [doctorabu@mail.ru](mailto:doctorabu@mail.ru)

Азербайджанский Государственный Институт Усовершенствования врачей имени А.Алиева, кафедра терапии (с курсом физиотерапии), Баку, Азербайджан

Проблема воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) продолжает оставаться одним из актуальных вопросов гастроэнтерологии. Панкреатические поражения распространены у пациентов с ВЗК и носят многоликий характер: от бессимптомных изменений, элевации панкреатических ферментов и экзокринной недостаточности, острых, аутоиммунных и хронических панкреатитов до малигнизации железы. В данном обзоре мы представили данные по этиологии, клинической картине, диагностике и медикаментозной коррекции поражений поджелудочной железы у пациентов с ВЗК. Цель: охарактеризовать состояние проблемы поражений поджелудочной железы у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, показать отличия в вопросах особенностей клинической картины, диагностики и медикаментозной коррекции панкреатических поражений в рамках внекишечных проявлений ВЗК. Методы: для раскрытия темы в обзоре использованы данные метаанализов, систематических обзоров и основные положения существующих клинических рекомендаций и консенсусов, представленных в PubMed / Medline по поводу нарушений поджелудочной железы при ВЗК. Поиск источников проводился по ключевым словам: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, acute and chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, exocrine insufficiency, hyperamylasaemia, hyperlipasaemia/воспалительные заболевания кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, острый и хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, экзокринная недостаточность, гипермилаземия, гиперлипаземия.

**Ключевые слова:** воспалительные заболевания кишечника, острые и хронические панкреатиты, билиарные панкреатиты, аутоиммунные панкреатиты, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, гипермилаземия.

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) это иммуновоспалительные заболевания с хроническим и рецидивирующим течением, и несмотря на то, что в данную группу входят несколько патологий: болезнь Крона (БК), язвенный колит (ЯК), микроскопические колиты (лимфоцитарный и коллагенозный), недифференцируемый колит, на сегодняшний день больше всего исследований, клинических рекомендаций и протоколов по язвенному колиту и болезни Крона.

Патогенез включает в себя сложное взаимодействие между признаками генетической восприимчивости, факторами окружающей среды и микробиотой кишечника, что приводит к аномальному и чрезмерному иммунному ответу, нарушению функции эпителиального барьера и, в конечном итоге, к воспалению желудочно-кишечного тракта и повреждению тканей [1, 2]. Будучи мультисистемной болезнью, ВЗК могут поражать многие органы. Внекишечные проявления, определяемые как осложнения, отмечены у 21-47% пациентов с ВЗК [2, 3] и были подробно рассмотрены в Первом европейском консенсусе о внекишечных проявлениях при воспалительных заболеваниях кишечника [4]. При ВЗК в зависимости от типа (БК или ЯК) существует специфичность определенных панкреатических проявлений, и они имеют свои особенности (таб. 1) [5].

Таблица 1

Панкреатические проявления при ВЗК (*адаптировано F.S.Fousekis, 2018*)

Вид поражения	БК	ЯК
Острый панкреатит (ОП)	++	+
Аутоиммунный панкреатит (АИП)	+	++
Хронический панкреатит (ХП)	++	+
Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭкНПЖ)	+	++
Аутоантитела к поджелудочной железе	++	+
Доброкачественные изменения панкреатического протока	+	+
Подъем активности панкреатических ферментов в сыворотке крови	++	+

Примечание: (+): связь; (++) : более часто, чем при другом варианте ВЗК

**Острый панкреатит.** Острый панкреатит (ОП) представляет собой острый воспалительный процесс поджелудочной железы, который может распространяться на регионарные ткани и/или отдаленные органы и обычно сопровождается полным устранением клинических и гистологических нарушений [1, 6]. Во всем мире ежегодная заболеваемость ОП составляет от 13 до 45/100000 человек, в равной степени затрагивают мужчин и женщин [7-9]. Некоторые авторы утверждают, что его частота может быть увеличена среди пациентов с ВЗК [1, 4]. В ретроспективном многоцентровом испанском исследовании, проведенном среди 5073 пациентов с ВЗК 14-летний риск развития ОП, составил 1,6% [1, 10]. Weber и соавт. отметили, что в течение 10-летнего периода ОП развился всего лишь у 1,4% из 852 пациентов с БК [11]. В

национальной датской когорте, состоящей из 15526 пациентов с ВЗК, 15-летний риск госпитализации для первого эпизода ОП составил 0,6%. Кроме того, авторы продемонстрировали в 4 раза повышенный риск ОП при БК и в 2 раза повышенный риск ОП при ЯК по сравнению с уровнем заболеваемости ОП в общей популяции [1, 4, 5].

Наиболее частыми причинами ОП у пациентов с ВЗК являются камни в желчном пузыре и лекарственные препараты (таб. 2). Частота возникновения алкогольного ОП у пациентов с ВЗК, по-видимому, значительно ниже, чем в общей популяции [11-14]. Менее распространенные причины включают состояния после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ERCP/ЭРХП) и баллонной энтероскопии, гиперкальциемию и гипертриглицеридемию [15-17]. Чрезвычайно редкой причиной, чаще всего описываемой как сообщения о клинических случаях, является первичный склерозирующий холангит (ПСХ), главным образом при ЯК. ПСХ может вызвать рефлюкс желчи и билиарного сладжа в проток ПЖ из-за стриктур дистальной части общего желчного протока и протоков ПЖ [18]. Кроме того, было установлено, что у четверти пациентов с ПСХ формируются камни в желчном пузыре, что также повышает риск развития ОП [19]. Дуоденопанкреатический свищ-крайне редкое осложнение поражения двенадцатиперстной кишки при БК, способствующее развитию ОП [20]. Связанное с БК гранулематозное воспаление поджелудочной железы или общего желчного протока и ампулы также могут способствовать возникновению ОП [21, 22]. БК двенадцатиперстной кишки также был предложен в качестве фактора риска для ОП, так как относительный стеноз двенадцатиперстной кишки может привести к повышению внутридуоденального давления и рефлюксу содержимого двенадцатиперстной кишки в проток поджелудочной железы [14]. Стоит отметить, что само ВЗК может предрасполагать к ОП вследствие гиперкоагуляции при системном воспалении, что приводит к ишемии ПЖ [23].

Было установлено, что у пациентов с ВЗК риск развития тромбоза в 3,6 раза выше, чем в популяции в целом [24].

Таким образом, к факторам, повышающим частоту ОП при ВЗК, относятся:

- **Холелитиаз**
- **Лекарственные препараты**
  - ✓ Тиопурины (азатиоприн/6-меркаптопурин)
  - ✓ Сульфасалазин и аналоги 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК)
  - ✓ Метронидазол
  - ✓ Кортикостероиды
  - ✓ Циклоспорин
- **Поражение двенадцатиперстной кишки при БК**
  - ✓ Воспаление фатерова соска (холедохопанкреатической ампулы)
  - ✓ Дуоденопанкреатический свищ
- **Первичный склерозирующий холангит (ПСХ)**
  - ✓ Желчнокаменная болезнь
  - ✓ Стриктуры общего желчного протока и протоков ПЖ
- **Гиперкоагуляция**

Существует только несколько ретроспективных исследований по ОП у пациентов с ВЗК, где относительные частоты различных этиологий различаются, а в 10-33% случаев этиология неизвестна (таб. 2).

Таблица 2

Резюме ретроспективных исследований по острым панкреатитам у пациентов с ВЗК

Исследование	Chen et al., 2016 [21, 25]	Bermejo et al., 2008 [11]	Moolsintong et al., 2005 [12]	Inoue et al., 2005 [13]	Weber et al., 1993 [1, 4, 5]
Место проведения	Тайвань	Испания	США	Япония	Германия
Дизайн исследования и период наблюдения	Популяцион. когортное исследование, период 2000–2010 гг.	Многоцентр. ретроспективный 14 лет	Одноцентр, ретроспективный, 1976-2001 (25 лет)	Одноцентр, ретроспективный, 1989-2001 (12 лет)	Одноцентр, ретроспективный, 1981-91 (10 лет)

	(5,33±3,79) лет				
<b>Количество пациентов</b>	Всего больн. ВЗК 11 909. ОП: 202 пац. (128 БК/74 ЯК) 31,8 на 100 000 пациенто-лет	Всего больн. ВЗК 5073. ОП: 53 пац. БК (64 случ.); 14 пац. ЯК (18 случ.)	48 БК пациентов с ОП	22 ЯК пациента: ОП 3 пациента	852 БК пациента: ОП 12 пациентов
<b>Критерии ОП</b>	амилаза/липаза $\geq 3$ раза (в сыворотке) превышает верхний предел нормы и/или характерные результаты КТ	амилаза/липаза $\geq 3$ раза (в сыворотке) превышает верхний предел нормы и/или характерные результаты КТ	амилаза/липаза $\geq 2$ раза (в сыворотке) превышает верхний предел нормы и/или характерные результаты визуализации (КТ или УЗИ)	амилаза/липаза $\geq 3$ раза (в сыворотке) превышает верхний предел нормы и/или характерные результаты КТ	Все, кроме 1 случая, имели повышение уровня ферментов ПЖ и характерн. визуализацию
<b>% (n) мужчины</b>	Неизвестно	БК 38% (13) ЯК 61% (11)	50% (24)	100% (3)	33% (4)
<b>Средний возр. на момент дз. ОП (год)</b>	Неизвестно	БК 39±12.3 ЯК 42±12.4	Медиана 47 (14–91)	23, 29 и 40 лет	Медиана 23 (10–50)
<b>Этиология ОП, % (n)</b>	Неизвестно	Тиопурины: 69% (46) неизвестно: 15% (10) холелитиаз: 15% (10) месаламин пероральный: 9% (6) дуоденальная БК: 1.5% (1) гипертриглицеридемия: 1.5% (1) после ЭРХП: 1.5% (1)	Холелитиаз: 21% (10) неизвестно: 21% (10) алкоголь: 15% (7) тиопурины: 15% (7) дуоденальная БК: 15% (7) постоперац.: 12,5% (6) после ЭРХП: 10% (5) 5-АСК: 2% (1) РакПЖ: 2% (1)	Тиопурины: 33% (1) месаламин: 33% (1) неизвестно: 33% (1)	неизвестно 83% (10) лекарств.: 17% (2)
<b>Тяжесть течения ОП</b>	Легкое 100%	Легкое 98%, n = 81	Госпитал. 85%	Легкое 100%	Легкое 100%
<b>Смертность</b>	неизвестно	Нет	неизвестно	неизвестно	неизвестно
<b>Рецидив % (n)</b>	неизвестно	13% (9) (неизвестно: 4 случая, билиарный: 3, Месаламин: 1, Тиопурины: 1 случай) рецидивов	21% (10) (неизвестно: в 6 случаях, по 1 случаю на лекарст. алког., постоперац., и дуоденал. БК)	неизвестно	17% (2)

**Холелитиаз.** Ассоциация между желчнокаменной болезнью и ВЗК, особенно с БК, была признана еще с 1970 года. Хотя большинство

исследований не показывают повышенный риск развития холелитиаза при ЯК, существует повышенный риск развития при БК, варьирующийся от 11 до 34%, по сравнению с населением в целом (7–15%) [26-29]. В проспективном исследовании Parente et al. выявили 2-кратный относительный риск ОП (отношение шансов (ОШ) 2,09; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,20-3,64) при наличии камней в желчном пузыре, после поправок на возраст, пол и индекс массы тела [1, 4, 5].

К факторам риска образования камней в желчном пузыре при ВЗК относят: предыдущую резекцию кишечника (>30 см и количество резекций), возраст ( $\geq 50$  лет), поражение подвздошной кишки и толстой кишки, длительность заболевания (>10 лет), количество госпитализаций ( $\geq 3$ ), количество рецидивов ( $\geq 3$ ), полное парентеральное питание и продолжительность госпитализации [28, 29]. Пациенты с крупными камнями (>2,5 см) и небольшими множественными камнями (<3 мм) подвержены более высокому риску осложнений [30].

Холестерин и пигментные камни отмечаются с большей частотой у пациентов с БК. Предлагаемые объяснения включают: снижение кишечной реабсорбции желчных солей, что приводит к перенасыщению желчи холестерином; нарушение энтерогепатической циркуляции билирубина с повышенным уровнем билирубина, снижение моторики желчного пузыря; уменьшение опорожнения желчного пузыря, связанное с парентеральным питанием и голоданием [28, 29, 31].

***Лекарственные препараты.*** Лекарства являются частой причиной развития ОП при ВЗК, поэтому первым требованием к диагностике лекарственного панкреатита является исключение других распространенных и возможных причин [32, 33].

Для точного диагноза медикаментозного панкреатита требуются три дополнительных критерия: хронологическая последовательность между введением лекарственного препарата и появлением ОП; прекращение симптомов после отмены препарата; и рецидив ОП после повторного

воздействия. Клинически медикаментозно-индуцированная ОП, как правило, не осложнена и быстро проходит после отмены препарата, и повторный прием обычно не назначается [32]. Тиопурины, 5-аминосалицилаты (5-АСК), метронидазол, стероиды и биологические агенты являются распространенными лекарственными средствами, используемыми при лечении ВЗК, и все эти классы лекарств, как было выявлено, являются определенными причинами медикаментозно-индуцированного панкреатита.

Тиопурины (азатиоприн и 6-меркаптопурин) наиболее частые причины ОП у пациентов с ВЗК и встречаются с частотой 3-4%. ОП, в данном варианте, это независимая от дозы препарата специфическая реакция, которая обычно развивается в течение первого месяца лечения [34-36]. Пациенты женского пола имеют повышенный риск развития ОП, вызванного тиопурином (тиопурин-индуцированный острый панкреатит (ТИОП) или «thiopurine-induced AP» (ТИАР)). Курение значительно повышает риск азатиоприн-индуцированного ОП (курящие vs некурящих; отношение шансов (ОШ) 3,24) [37].

Было предложено много патофизиологических механизмов ТИОП, включая иммунологические реакции и прямые токсические эффекты. Генетические полиморфизмы тесно связаны с развитием ТИОП. В частности, у пациентов, гетерозиготных по rs2647087 в области HLA класса II, предполагаемый риск ТИОП составляет 9%, а у гомозигот 17% [38]. Полиморфизмы в TMPT (тиопурин-S-метилтрансферазе) связаны с независимыми от дозы нежелательными эффектами, такими как гепатотоксичность и миелотоксичность, но они не коррелируют с ТИОП [39].

Соединения 5-АСК, включая сульфасалазин, олсалазин и мезаламин, реже вызывают лекарственный ОП и в большинстве случаев течение 5-АСК-индуцированного панкреатита является легким. Однако сообщалось и о случаях тяжелого некротического панкреатита, и согласно анализу комитета по безопасности лекарственных препаратов Великобритании, риск развития ОП в 7 раз выше при приеме мезаламина, чем сульфасалазина [5, 40].

Ретроспективное исследование типа «случай-контроль» показало, что риск ОП не различается у пациентов, использующих мультиматричную систему месалазина или месалазин, ОП может развиваться даже после ректального введения клизмы с 5-АСК [41]. ОП, вызванный мезаламином, может возникать от 2 дней до 2 лет после начала приема препарата, причем большинство случаев происходит в течение 6 недель от начала лечения; клиническое улучшение обычно проявляется в течение 4 дней после отмены мезаламина [42].

Лекарственно индуцированный ОП является крайне редким нежелательным эффектом биологических агентов, и было описано лишь несколько случаев [43, 44]. Кроме того, одно из исследований типа «случай-контроль» показало, что комбинированная терапия с анти-ФНО связана с более низким риском развития ОП у пациентов с ВЗК, принимающих мезаламин, тиопурин или их комбинации [45].

Метронидазол является антибактериальным препаратом, который также назначается при лечении ВЗК; опубликовано лишь несколько случаев метронидазол-индуцированного ОП [46]. Механизм метронидазол-индуцированного панкреатита не известен; было выдвинуто предположение, что в аэробных условиях метронидазол может подвергаться окислительно-восстановительным процессам и вызывать образование перекиси водорода, супероксида и других свободных радикалов, которые токсичны для  $\beta$ -клеток. Другие предполагаемые механизмы включают иммуноопосредованный воспалительный ответ и метаболические эффекты [47]. Временной интервал между воздействием метронидазола и началом ОП составляет от 12 часов до 35 дней [48].

Крайне редко встречается ОП, связанный с приемом кортикостероидов и циклоспорина А. [49, 50]. Шведское популяционное исследование типа «случай-контроль» показало, что риск ОП был повышен среди пациентов с ВЗК, пользователей пероральных кортикостероидов, по сравнению с лицами,





не принимающими лекарственные препараты (ОШ 1,53), и риск был выше через 4 и 14 дней после назначения кортикостероидов [51].

**Алкоголь.** Алкоголь, по сравнению с холелитиазом и лекарствами, является менее частой причиной панкреатита при ВЗК (таб. 1). Исследования, посвященные потреблению алкоголя у пациентов с ВЗК, очень скудны, Swanson et al. сообщили о структуре и количестве употребления алкоголя у 90 пациентов с неактивным ВЗК. Употребляющие алкоголь составляли 62% пациентов с ВЗК (аналогичные показатели для БК и ЯК), большинство из них – легкие (39%) или умеренные (48%) потребители алкоголя. Хотя процент умеренных потребителей алкоголя в группе ВЗК был немного выше, чем в общей популяции США, авторы не обнаружили различий в уровне употребления алкоголя [52].

Таблица 3

Диагностический алгоритм установления диагноза и причины ОП

<b>Подозрение на ОП</b>	
<p><b>Установление диагноза</b> Наличие не менее двух из следующих критериев:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– панкреатическая боль в животе</li> <li>– активность амилазы и/или липазы в сыворотке крови превышает верхний предел нормы в 3 раза</li> <li>– характерные результаты визуализации брюшной полости</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b>Поиск этиологии ОП «+»</b></p> <p><b>Исследование частых причин ОП:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– желчнокаменная болезнь: холелитиаз/холедохолитиаз (ультразвуковое исследование, магнитно-резонансная холангиопанкреатография)</li> <li>– злоупотребление алкоголем</li> <li>– метаболические причины (гиперкальциемия, гипертриглицеридемия) «-»</li> </ul> <p><b>Соответствующая временная последовательность между развитием ОП и введением лекарственного препарата? Возможный лекарственно-индуцированный ОП «-»</b></p> <p><b>Если причина ОП не найдена, следует рассмотреть идиопатический панкреатит</b></p>	<div style="text-align: center; margin-bottom: 20px;">  <p>нет</p> </div> <p>Для диагностики обострения ВЗК или других заболеваний необходимы визуализация и/или эндоскопия.</p> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  <p>да</p> </div> <p>Отмена лекарственного препарата вызывает клиническое улучшение. Повторное воздействие подтверждает диагноз лекарственно-индуцированного панкреатита.</p>

Диагностическое обследование этиологии острого панкреатита при воспалительных заболеваниях кишечника (таб. 3).

1. Алкогольный панкреатит (пациенты, которые употребляют алкоголь) следует рассматривать после исключения холелитиаза и медикаментозно-индуцированного состояния, и необходимо учитывать то, что только у 2-3% страдающих алкоголизмом развивается острый панкреатит.
2. Значения триглицеридов должны быть выше 1000 мг/дл. Когда первоначальная диагностика повышает вероятность возникновения гипертриглицеридемии, уровень триглицеридов натощак следует пересмотреть через 1 месяц после выписки пациента.
3. В тяжелых случаях воспаление ПЖ может вызвать дуоденальный стеноз, поэтому результаты следует интерпретировать с осторожностью, а сроки эндоскопии следует выбирать индивидуально в каждом конкретном случае.
4. Необходимо определение уровня IgG4 в сыворотке и проведение КТ/МРТ/физикальных обследований на предмет поражения других органов.

#### ***Лечение ОП у пациентов с ВЗК***

1. При подозрении на лекарственно-индуцированный ОП отменить аналоги азатиоприна/6-меркаптурина и 5-АСК.
2. Активная внутривенная терапия: 250-500 мл в час в течение первых 12-24 часов. Раствор Рингера должен являться предпочтительной изотонической кристаллоидной жидкостью, но противопоказан при гиперкальциемии. Введение жидкости должно титроваться в зависимости от диуреза и сопутствующих заболеваний. Необходима четкая коррекция электролитного дисбаланса.
3. Обезболивание.
4. Покой кишечника: при легком ОП парентеральное питание может быть начато немедленно при отсутствии тошноты, рвоты и при разрешении

боли в животе; при других ОП, для предотвращения инфекционных осложнений, рекомендуется назначение энтерального питания.

5. Лечение осложнений ОП. При сопутствующем активном ВЗК могут применяться инфликсимаб и кортикостероиды.

**Аутоиммунный панкреатит.** Аутоиммунный панкреатит (АИП) – это редкое, не связано с алкоголем, иммуноопосредованное хроническое заболевание ПЖ. Согласно Международному консенсусу, АИП *клинически* характеризуется механической желтухой, без боли, с очаговым образованием в ПЖ или без него; *гистологически* лимфоплазмочитарной инфильтрацией и фиброзом; *терапевтически* ответом на кортикостероидную терапию [53]. АИП подразделяется на два типа: АИП 1 типа (или лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит), был впервые зарегистрирован в 1961 году, а в 1995 году был обозначен как аутоиммунный панкреатит, на данное время считается панкреатическим поражением IgG4-ассоциированного заболевания; и АИП 2 типа (или идиопатический протоково-центрический панкреатит) впервые был признан у пациентов с ХП и предполагаемым раком ПЖ, перенесших резекцию [54-56].

ВЗК ассоциируются с обоими типами, но в большей степени с АИП 2 типа. Механизмы связи между ВЗК и АИП до сих пор не известны, скорее всего большую роль играет иммуноопосредованный механизм. У пациентов с АИП было обнаружено множество аутоантител, но ни один из типов аутоантител в итоге не является специфичным для заболевания, так как они были обнаружены при многих других аутоиммунных заболеваниях. АИП 1 типа представляет собой IgG4-ассоциированное заболевание и характеризуется повышенным уровнем IgG4 в сыворотке крови, гистологически – лимфоплазматической инфильтрацией, сториоформным фиброзом, облитерирующим флебитом, значительным количеством (>10 в поле зрения) IgG4-позитивных плазматических клеток в ткани ПЖ и позитивной ответной реакцией на кортикостероидную терапию. АИП 2 типа характеризуется эпителиальными гранулоцитарными повреждениями

протокового эпителия и реакцией на лечение кортикостероидами. Согласно консенсусу, АИП 1 типа и 2 типа может быть диагностирован на основе HISORt-системы, путем оценки комбинации пяти основных характеристик: 1) Н – гистопатологические изменения паренхимы ПЖ; 2) I – результаты визуализации ПЖ и протоков ПЖ; 3) S – уровень IgG4 в сыворотке крови; 4) O – вовлечение других органов; 5) Rt – положительный терапевтический ответ на кортикостероидную терапию [1, 4, 5, 57].

Распространенность АИП среди пациентов с ВЗК выше, чем в общей популяции, главным образом ввиду тесной связи между АИП 2 типа и ЯК [58]. В частности, в одном из международных многоцентровых исследований частота ЯК составила 16%, а БК 1% среди 64 пациентов с АИП 2 типа, тогда как распространенность ЯК и БК составила 1% среди 153 пациентов с АИП 1 типа [59]. В когортном исследовании, проведенном в Японии, у 1751 пациента с ВЗК частота АИП 1 типа составила 0,4% (5 ЯК, 2 БК) [60]. В одном из многоцентровых ретроспективных исследований были проанализированы данные 91 пациента с ВЗК и АИП, сравнивали пациентов с АИП и без, а также изучалось влияние АИП на естественное течение ВЗК. Анализ показал, что у пациентов с ВЗК и АИП наблюдалось значительно меньше случаев ВЗК у родственников первой линии родства и больше случаев колэктомии. Диагноз АИП предшествовал ВЗК в 20% случаев, пациенты с ЯК и АИП имели более высокий риск колэктомии (ОШ 2,9) и локализацию заболевания в прямой кишке (ОШ 7,1); в тоже время, у пациентов с БК риск колэктомии также был высоким, но наблюдалось меньше случаев перианального поражения, стриктур и пенетраций [61]. Необходимо помнить о существовании у пациентов с АИП 1 типа IgG4-ассоциированного колита, т. е. у многих пациентов с АИП кишечные поражения имитируют ВЗК [62].

**Хронический панкреатит (ХП).** ХП характеризуется хроническим прогрессирующим воспалением и фиброзом ПЖ, вызывающими необратимые повреждения и нарушение экзокринной и эндокринной функции [63]. Заболеваемость ХП колеблется от 4,4 до 11,9 на 100 000, чаще встречается у

мужчин [64, 65]. Клиническая картина ХП различна и может включать рецидивирующий абдоминальный синдром, сахарный диабет, стеаторею и мальабсорбцию, но у многих пациентов наблюдается бессимптомное течение, вследствие чего диагноз ХП часто устанавливается поздно. Визуализация играет решающую роль в диагностике, с 2017 года золотым стандартом диагностики поражений ПЖ, в частности ранней диагностики ХП, является эндоскопическое ультразвуковое исследование (Эндо-УЗИ) (высокая чувствительность с учётом диагностических критериев Rosemont (изменения паренхимы и протоков)) и компьютерная томография (КТ)/ магнитно-резонансная томография (МРТ). Кембриджская классификация оценивает ХП в соответствии с данными КТ/МРТ/УЗИ и ЭРХП [66, 67].

Связь между ВЗК и ХП подробно не изучена, проведено только несколько исследований. В исследовании, включающем 28 пациентов с ВЗК (16 БК, 12 ЯК) и ХП, ХП развился в 56% случаев после начала БК, в то время как у пациентов с ЯК ХП являлся проявлением, предшествующим кишечным симптомам и 42% пациентов с ЯК и ХП страдали панколитом. В общенациональном популяционном когортном исследовании, проведенном в Тайване, сравнили пациентов с и без ХП. Общая частота ВЗК была в 10,3 раза выше у пациентов с ХП по сравнению с пациентами без ХП; пациенты с ХП имели более высокий риск развития ВЗК (ОР 6,3), в основном БК (ОР 12,9) по сравнению с ЯК (ОР 2,8) [1, 5, 67, 68].

**Экзокринная недостаточность ПЖ (ЭНПЖ).** ЭНПЖ характеризуется снижением активности ферментов ПЖ в просвете кишечника, что вызывает нарушение пищеварения [69]. В проспективном исследовании для оценки распространенности ЭНПЖ у пациентов с ВЗК использовали фекальную эластазу-1, у 14% пациентов с БК и 22% пациентов с ЯК была выявлена ЭНПЖ (ОШ 8,34 при БК и 12,95 при ЯК). Риск ЭНПЖ был выше у пациентов с ВЗК с неоформленной формой кала, большим количеством дефекаций в день операции и/или за день до операции [70]. В одном из исследований с использованием секретина было выявлено, что уровень липазы значительно

снижен как при БК (58% пациентов), так и при ЯК (80% пациентов). В перекрестном исследовании с 237 пациентами с ВЗК в 21% наблюдалось снижение экскреции парааминобензойной кислоты (ПАВА) с мочой (<40% от нормальных значений). У пациентов со сниженным результатом ПАВА-теста или повышенным уровнем амилазы или липазы крови, в 2 раза превышающим верхнюю границу нормы (54 пациента), был проведен секретинный тест, который показал низкую экскрецию бикарбонатов в 19% случаев [1, 5].

**Панкреатические аутоантитела.** У пациентов с ВЗК обнаруживают антитела против экзокринной ткани ПЖ (Autoantibodies against Exocrine Pancreas, Pancreatic Antibodies, PAB) и распространенность их варьирует от 20 до 30% среди пациентов с БК и от 2 до 9% у пациентов с ЯК. У пациентов без ВЗК распространенность PAB низкая (<4%) [71]. PAB относятся к подтипам IgG и IgA, а зимоген гликопротеин 2 (GP2) считается основным антигеном-мишенью PAB [72]. Вероятно, что анти-GP2 коррелируют с локализацией и течением БК. В исследовании 169 пациентов с БК распространенность IgG и IgA анти-GP2 составила 30,2%. Анти-GP2 IgG были более распространены у пациентов с БК со стенозирующим течением и перианальным поражением и чаще встречались у пациентов до 16 лет (16/31) [73]. Другое же исследование 225 пациентов с БК показало, что наличие анти-GP2 более характерно для пациентов с поражением подвздошной кишки и предшествующим хирургическим вмешательством [74]. Кроме того, zona pellucida-подобные домены, содержащие белок 1 (CUZD1), также относятся к PAB, и, по-видимому, анти-CUZD1 чаще встречаются у пациентов с БК, чем при ЯК и также больше связаны с поражением подвздошной кишки и перианальной области [75]. PAB были обнаружены при многих заболеваниях, в частности, анти-GP-2 был обнаружен у пациентов с активной и рефрактерной целиакией, ПСХ без ВЗК и у пациентов с холангиокарциномой [1, 5, 76]. PAB, выявленный у пациентов с ВЗК, может затруднять диагностику.

**Доброкачественные поражения ПЖ.** Бессимптомное повышение активности амилазы и/или липазы в сыворотке крови не является редкостью у



пациентов с ВЗК. Оно встречается у 8-21% пациентов с ВЗК и не связано с другими причинами (почечная недостаточность, заболевание слюнных желез или макроамилаземия). Подъём активности ферментов некоторые авторы не считают коррелирующим с активностью ВЗК. Возможные объяснения включают повышение активности кишечной амилазы или повышенную абсорбцию амилазы в воспаленной кишке. У пациентов с ВЗК без анамнеза поражений ПЖ были зарегистрированы изменения протоков ПЖ. Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) выявила изменения протоков ПЖ у 16,4% (13/79) пациентов с ЯК, хотя ни у одного из них не наблюдалось панкреатита. В другом исследовании, частота патологии протоков ПЖ составила у пациентов с ВЗК 10,8%, и наблюдались различия между пациентами с ВЗК с или без предшествующего панкреатита [77]. Предполагается, что если пациент является бессимптомным, то подобные патологические (бессимптомные) результаты при визуализации или изменение показателей панкреатических ферментов не требуют специальных дополнительных исследований.

Стратегия подхода к бессимптомной гиперамилазии при ВЗК освещена в таб. 4.

Таблица 4.

Алгоритм поиска бессимптомной гиперамилазии при ВЗК

<b>Асимптоматическая гиперамилаземия</b>	
<b><i>Повторить тест для подтверждения</i></b>	
<b><i>Оценить все случаи для гиперамилаземии</i></b>	
<b>Связанные с ПЖ</b>	<b>Не связанные с ПЖ</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Малигнизация ПЖ</li> <li>– Поражения ПЖ, в том числе псевдокисты</li> <li>– Муковисцидоз</li> <li>– Пост-ЭРХП состояния</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Облучение слюнных желез, травма, инфекции и протоковая обструкция</li> <li>– Препараты: 5-АСК, метронидазол, метоклопрамид, ранитидин, сулиндак</li> <li>– активный ВЗК</li> <li>– поражения почек/хронический алкоголизм</li> <li>– целиакия/СПИД/сахарный диабет</li> <li>– макроамилаземия: СПИД, целиакия, язвенный колит, ревматоидный артрит, моноклональная гаммопатия</li> </ul>

	– кисты яичников или маточных труб
Клинический анамнез и физикальные исследования	
Ничем не примечательный анамнез и физикальные исследования  	Положительные результаты  
рассмотреть возможность макроамилаземии	исследовать соответственно: развернутый анализ крови, ренальную функцию, СПИД, серологию целиакии, абдоминальное КТ/МРКТ/Эндо-УЗИ/УЗИ тазовых органов

**Заключение.** Панкреатические поражения распространены у пациентов с ВЗК и представляют собой гетерогенную группу состояний, включающую в себя острый и хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, бессимптомные изменения. Острый панкреатит может осложнить течение ВЗК и наиболее распространенными причинами являются тиопурины и холелитиаз. Идентифицированы новые генетические маркеры тиопурин-индуцированного панкреатита, что поможет врачам при отборе пациентов для этой терапии. Большинство случаев ХП носят идиопатический характер и в протоколах ЕССО ХП оценено как внекишечное проявление ВЗК. Тем не менее, доказательства недостаточны и ограничиваются сообщениями о серии случаев. Экзокринная недостаточность и аномалии протоков поджелудочной железы также выявляются у пациентов с ВЗК. Экзокринная недостаточность ПЖ, скорее всего, является наиболее распространенным проявлением поджелудочной железы при ВЗК, хотя ее клиническое значение остается неопределенным. Аутоиммунный панкреатит является относительно недавно признанной патологией, которую следует учитывать при дифференциальной диагностике панкреатита, особенно среди пациентов с ВЗК.

Широкий спектр проявлений и тяжести поражений поджелудочной железы у пациентов с ВЗК может представлять собой проблему для клинициста, особенно в условиях бессимптомных нарушений и ХП, идиопатического или рецидивирующего панкреатита. В этих ситуациях необходимы дополнительные диагностические обследования для выявления



этиологии и определения последующей тактики наблюдения за этими пациентами.

## ЛИТЕРАТУРА – REFERENS – ƏDƏBİYYAT

1. Ramos L.R., Sachar D.B., DiMaio C.J., Colombel J.F., Torres J. Inflammatory Bowel Disease and Pancreatitis: A Review. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, Volume 10, Issue 1, P.95–104, <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv153>
2. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448:427–34 .
3. Ott C., Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:585 – 95.
4. Harbord M., Annesse V., Vavricka S.R., Allez M., et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease *Journal of Crohn's and Colitis*, 2016, 239–254 doi:10.1093/ecco-jcc/jjv213
5. Fousekis F. S., Theopistos V. I., Katsanos K. H., Christodoulou D. K. Pancreatic involvement in inflammatory bowel disease *J. Clin Med Res.* 2018. Vol. 10, No 10. P. 743–751
6. Braganza J.M., Lee S.H., Mc Cloy R.F. et al/ Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011;377:1184-97.
7. Yadav D., Whitcomb D.C. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:131-45.
8. Hamada S., Masamune A., Kikuta K., Hirota M., Tsuji I., Simosegawa T. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2014;43:1244 – 8.
9. Shen H.N., Lu C.L., Li C.Y. Epidemiology of first-attack acute pancreatitis in Taiwan from 2000 through 2009. *Pancreas* 2012; 41:696 –702.
10. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252 – 61.
11. Bermejo F., Lopez-Sanroman A., Taxonera C. et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008 28:623 – 8.
12. Moolsintong P., Loftus E.V., Jr Chari S.T., Sandborn W.J. Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:1080 – 4 .
13. Inoue H., Shiraki K., Okano H. et al. Acute pancreatitis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1064 –7.
14. Aktas H., De Ridder L., Haringsma J., Kuipers E.J., Mensink P.B.F. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures. *Endoscopy* 2010; 42: 365–8 .
15. Matsushita M., Nagasawa M., Sato Y., Souda K.I., Kobayashi Y. Primary sclerosing cholangitis associated with limy bile and acute pancreatitis. *Pancreatology* 2005;5:466 – 9.
16. Said K., Glaumann H., Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2008. Vol. 48, No 4. P. 598–605.
17. Pajares J. A., Hernandez L., Menchen P., Menchen L. Duodenopancreatic fistula complicating upper gastrointestinal Crohn's disease: successful treatment with infliximab. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104, No 7. P. 1863–1864.
18. Rivas J.M., Erim T., Berho M.E. et al. Crohn's disease of the common bile duct and ampulla causing obstructive jaundice and acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1053–5.
19. Srinath A. I., Gupta N., Husain S. Z. Probing the association of pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 2016. Vol. 22, No 2. P. 465–475.

20. Miehsler W., Reinisch W., Valic E., Osterode W., Tillinger W., Feichtenschlager T., Grisar J. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004. Vol. 53, No 4. P. 542–548.
21. Chen Y.T., Su J.S., Tseng C.W. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: a population-based cohort study. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 31, No 4. P. 782–787.
22. Bargiggia S., Maconi G., Elli M. et al. Sonographic prevalence of liver steatosis and biliary tract stones in patients with inflammatory bowel disease: study of 511 subjects at a single center. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:417–20.
23. Kratzer W., Haenle M.M., Mason R.A., von Tirpitz C., Kaechele V. Prevalence of cholelithiasis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:6170–5.
24. Parente F., Pastore L, Bargiggia S. et al. Incidence and risk factors for gallstones in patients with inflammatory bowel disease: a large case-control study. *Hepatology* 2007;45:1267–74.
25. Gizard E., Ford A.C., Bronowicki J.P., Peyrin-Biroulet L. Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:3–15.
26. Sakorafas G.H., Milingos D., Peros G. Asymptomatic cholelithiasis: is cholecystectomy really needed? A critical reappraisal 15 years after the introduction of laparoscopic cholecystectomy. *Dig. Dis. Sci.* 2007. Vol. 52, No 5. P. 1313–1325.
27. Lapidus A., Åkerlund J.E., Einarsson C. Gallbladder bile composition in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:70–4.
28. Nitsche C., Maertin S., Scheiber J., Ritter C.A., Lerch M.M., Mayerle J. Drug-induced pancreatitis *Curr Gastroenterol Rep* 2012;14:131–8.
29. Nitsche C.J., Jamieson N. Lerch M.M., Mayerle J.V. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:143–55.
30. van Geenen E.J., de Boer N.K., Stassen P. et al. Azathioprine or mercaptopurine-induced acute pancreatitis is not a disease-specific phenomenon. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2010;31:1322–9.
31. Chaparro M., Ordás I., Cabré E. et al. Safety of thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 3931 patients. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1404–10.
32. Weersma R.K., Peters F.T., Oostenbrug L.E. et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 : 843-50.
33. Teich N., Mohl W., Bokemeyer B., Bundgens B., Buning J., Miehle S., Huppe D. Azathioprine-induced acute pancreatitis in patients with inflammatory bowel diseases — a prospective study on incidence and severity. *J. Crohns Colitis.* 2016. Vol. 10, No 1. P. 61–68.
34. Heap G.A., Weedon M.N., Bewshea C.M., Singh A. et al. HLA-DQA1- HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat. Genet.* 2014. Vol. 46, No 10. P. 1131–1134.
35. Liu Y.P., Wu H.Y., Yang X., Xu H.Q., Li Y.C. et al. Association between thiopurine S-methyltransferase polymorphisms and thiopurine-induced adverse drug reactions in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2015. Vol. 10, No 3. P. e0121745.

36. Ransford R. A., Langman M. J. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002. Vol. 51, No 4. P. 536–539.
37. Russo L., Schneider G., Gardiner M.H., Lanes S. et al. Role of pharmacoepidemiology studies in addressing pharmacovigilance questions: a case example of pancreatitis risk among ulcerative colitis patients using mesalazine. *Eur. J. Clin Pharmacol*. 2014. Vol. 70, No 6. P. 709–717.
38. Pitchumoni C. S., Rubin A., Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Gastroenterol*. 2010. Vol. 44, No 4. P. 246–253.
39. Picardo S., So K., Venugopal K., Chin M. Vedolizumab- induced acute pancreatitis: the first reported clinical case. *BMJ Case Rep*. 2018. Vol. 2018.
40. Werlang M. E., Lewis M. D., Bartel M. J. Tumor necrosis factor alpha inhibitor-induced acute pancreatitis. *ACG Case Rep. J*. 2017. Vol. 4:e103.
41. Stobaugh D. J., Deepak P. Effect of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on drug-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Ann. Pharmacother*. 2014. Vol. 48, No 10. P. 1282–1287.
42. O'Halloran E., Hogan A., Mealy K. Metronidazole-induced pancreatitis. *HPB Surg*. 2010. Vol. 2010. P. 523468.
43. Sura M.E., Heinrich K.A., Suseno M. Metronidazole-associated pancreatitis. *Ann. Pharmacother*. 2000. Vol. 34, No 10. P. 1152–1155.
44. Tsesmeli N. E., Giannoulis K. E., Savopoulos C.G. et al. Acute pancreatitis as a possible consequence of metronidazole during a relapse of ulcerative colitis. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2007. Vol. 19, No 9. P. 805–806.
45. Forsmark C.E., Baillie J. AGA Institute technical review on acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 132, No 5. P. 2022–2044.
46. Nitsche C., Maertin S., Scheiber J., Ritter C.A., Lerch M.M., Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr. Gastroenterol Rep*. 2012. Vol. 14, No 2. P. 131–138.
47. Sadr-Azodi O., Mattsson F., Bexlius T.S., Lindblad M., Lagergren J., Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA Intern. Med*. 2013. Vol. 173, No 6. P. 444–449.
48. Swanson G.R., Sedghi S., Farhadi A., Keshavarzian A. Pattern of alcohol consumption and its effect on gastrointestinal symptoms in inflammatory bowel disease. *Alcohol* 2010;44:223 – 8.
49. Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L, Kamisawa T., Kawa S. et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011. Vol. 40, No 3. P. 352–358.
50. Kamisawa T., Chari S.T., Giday S.A., et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas* 2011;40 No 6:809 – 14.
51. Kamisawa T., Chari S.T., Lerch M.M., Kim M. et al. Recent advances in autoimmune pancreatitis: type 1 and type 2. *Gut* 2013;62:1373 – 80.
52. Hart P.A., Zen Y., Chari S.T. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2015;149:39 – 51.
53. Uchida K., Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J. Gastroenterol*. 2018. Vol. 53, No 4. P. 475–483.
54. Tsen A., Alishahi Y., Rosenkranz L. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: an updated review. *J. Clin. Gastroenterol*. 2017. Vol. 51, No 3. P. 208–214.

55. Ueki T., Kawamoto K., Otsuka Y., Minoda R. et al. Prevalence and clinicopathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas*. 2015. Vol. 44, No 3. P. 434–440.
56. Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C. et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2018. Vol. 16, No 1. P. 59–67.
57. Ravi K., Chari S.T., Vege S.S., Sandborn W.J. et al. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm. Bowel Dis*. 2009. Vol. 15, No 9. P. 1326–1330.
58. Majumder S., Chari S.T. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016. Vol. 387, No 10031. P. 1957–1966.
59. Conwell D.L., Lee L.S., Yadav D., Longnecker D.S. et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014. Vol. 43, No 8. P. 1143–1162.
60. Yadav D., Lowenfels A.B. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144, No 6. P. 1252–1261.
61. Rana S.S., Vilman P. Endoscopic ultrasound features of chronic pancreatitis: a pictorial review. *Endosc. Ultrasound*. 2015. Vol. 4, No 1. P. 10–14.
62. Schreyer A.G., Jung M., Riemann J.F. et al. 3 guideline for chronic pancreatitis — diagnosis, classification and therapy for the radiologist. *Rofo*. 2014. Vol. 186, No 11. P. 1002–1008.
63. Chen Y.L., Hsu C.W., Cheng C.C., Yiang G.T. et al. Increased subsequent risk of inflammatory bowel disease association in patients with chronic pancreatitis: a nationwide population-based cohort study. *Curr. Med. Res. Opin*. 2017. Vol. 33, No 6. P. 1077–1082.
64. Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19, No 42. P. 7258–7266.
65. Maconi G., Dominici R., Molteni M. et al. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1. *Dig. Dis. Sci*. 2008. Vol. 53, No 1. P. 262–270.
66. Soubieres A.A., Poullis A. Emerging role of novel biomarkers in the diagnosis of inflammatory bowel disease // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther*. 2016. Vol. 7, No 1. P. 41–50.
67. Joossens S., Vermeire S., Van Steen K., Godefroidis G. et al. Pancreatic autoantibodies in inflammatory bowel disease // *Inflamm. Bowel Dis*. 2004. Vol. 10, No 6. P. 771–777.
68. Bogdanos D. P., Rigopoulou E.I., Smyk D.S., Roggenbuck D., Reinhold D. et al. Diagnostic value, clinical utility and pathogenic significance of reactivity to the molecular targets of Crohn's disease specific-pancreatic autoantibodies // *Autoimmun. Rev*. 2011. Vol. 11, No 2. P. 143–148.
69. Bogdanos D.P., Roggenbuck D., Reinhold D., Wex T., Pavlidis P., von Arnim U., Malfertheiner P. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol*. 2012. Vol. 12. P. 102.
70. Pavlidis P., Romanidou O., Roggenbuck D., Mytilinaiou M.G., Al-Sulttan F., Liaskos C., Smyk D.S. Ileal inflammation may trigger the development of GP2-specific pancreatic autoantibodies in patients with Crohn's disease. *Clin. Dev. Immunol*. 2012. Vol. 2012. P. 640835.
71. Michaels M.A., Jendrek S.T., Korf T. et al. Pancreatic autoantibodies against CUZD1 and GP2 are associated with distinct clinical phenotypes of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 2015. Vol. 21, No 12. P. 2864–2872.

72. Gross S., Bakker S.F., van Bodegraven A.A., van Hoogstraten I.M., Gelderman K.A., Bouma G., Mulder C.J. Increased IgA glycoprotein-2 specific antibody titres in refractory celiac disease. *J. Gastrointest. Liver Dis.* 2014. Vol. 23, No 2. P. 127–133.
73. Tornai T., Tornai D., Sipeki N., Tornai I., Alsulaimani R., Fechner K., Roggenbuck D. Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis. *Sci.Rep.* 2018. Vol.8, No 1. P.399.
74. Bokemeyer B. Asymptomatic elevation of serum lipase and amylase in conjunction with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Z. Gastroenterol.* 2002. Vol. 40, No 1. P. 5–10.
75. Garrido G.E., Lopez SR.A., Bermejo SJ.F. Idiopathic pancreatitis in inflammatory bowel disease. *J.Crohns Colitis.* 2008. Vol.2, No 3. P.237–240.
76. Toda N., Akahane M., Kiryu S., Matsubara Y. et all. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis: a magnetic resonance pancreatography study. *Inflamm.Bowel Dis.* 2005. Vol. 11, No 10. P. 903–908.
77. Barthet M.,Lesavre N.,Desplats S. et all. Frequency and characteristics of pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease // *Pancreatology.* 2006. Vol. 6, No 5. P. 464–471.

## **PECULIARITIES OF DAMAGE TO THE PANCREAS IN PATIENTS WITH ULCERATIVE COLITIS AND CROHN'S DISEASE**

Babayeva G.H.

Azerbaijan State Advanced Training Institute for Doctors named after A.Aliyev,  
Department of Therapy (with a course of physiotherapy, Baku, Azerbaijan)

The problem of inflammatory bowel disease (IBD) continues to be one of the pressing issues of gastroenterology. Pancreatic lesions are common in patients with IBD and have many faces: from asymptomatic changes, elevation of pancreatic enzymes and exocrine insufficiency, acute, autoimmune and chronic pancreatitis to malignancy of the gland. In this review, we presented data on the etiology, clinical presentation, diagnosis, and drug correction of pancreatic lesions in patients with IBD. Aim: to characterize the state of the pancreatic lesions problem in patients with inflammatory bowel diseases, to show differences in the clinical presentation, diagnosis and drug correction of pancreatic lesions in the framework of extraintestinal manifestations of IBD. Methods: Meta-analyzes, systematic reviews and the main points of the existing clinical guidelines and consensus presented in PubMed / Medline regarding pancreatic disorders in IBD were used to expand the topic in the review. Sources were searched for by keywords: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, acute and chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, exocrine insufficiency, hyperamylasaemia, hyperlipasaemia.

**Keywords:** inflammatory bowel disease, acute and chronic pancreatitis, biliary pancreatitis, autoimmune pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, hyperamilasemia.

## **KRON XƏSTƏLİYİ VƏ XORALI KOLİTLİ PASİYENTLƏRDƏ MƏDƏALTI VƏZİN ZƏDƏLƏNMƏLƏRİNİN SƏCİYYƏLƏRİ**

Babayeva G.H.

Ə.Əliyev adına Azərbaycan Dövlət Həkimləri Təkmilləşdirmə İnstitutu, Terapiya kafedrası (fizioterapiya kursu ilə), Bakı, Azərbaycan

Bağırsağın iltihabi xəstəlikləri (BİX) problemi gastroenterologiyanın aktual məsələsi olaraq qalmaqda davam edirlər. BİX pasiyentlərdə mədəaltı vəzin zədələnmələrinin yayılması ilə bəradər müxtəlif simalarada mələkdirlər: simptomsuz dəyişikliklərdən, pankreatik fermentlərin elevasiyası və ekzokrin çatmamazlıqdan, kəskin, autoimmun və xroniki pankreatitdən vəzin malignizasiyasına qədər. Təqdim olunan icmalda müəllif BİX pasiyentlərdə mədəaltı vəzin zədələnmələrinin etiologiyası, klinik mənzərəsi, diaqnostikası və medikamentoz korreksiyası haqqında son məlumatları işıqlandırır. Məqsəd: BİX pasiyentlərdə mədəaltı vəzin zədələnmələrini təhlil edərək ekstraintestinal zədələnmələr çərçivəsində klinik mənzərə, diaqnostika və medikamentoz korreksiya suallarında səciyyəlləri göstərmək. Metodlar: mövzunun işıqlandırılması üçün müəllif PubMed/Medline sistemlərində BİX zamanı mədəaltı vəzin zədələnmələrinə aid təqdim olunan metaanalizlərin, sistem icmalların məlumatlarından və hal-hazırda mövcud olan klinik tövsiyələr və konsensusların əsas müddialarından istifadə etmişdir. Mənbələrin axtarışı açar sözlər əsasında aparılmışdır: inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, acute and chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, exocrine insufficiency, hyperamylasaemia, hyperlipasaemia/bağırsağın iltihabi xəstəlikləri, xoralı kolit, Kron xəstəliyi, kəskin və xroniki pankreatit, autoimmun pankreatit, ekzokrin çatmamazlıq, hiperamilazemiya, hiperlipazemiya. **Açar sözlər:** bağırsağın iltihabi xəstəlikləri, kəskin və xroniki pankreatitlər, biliar pankreatitlər, autoimmun pankreatitlər, mədəaltı vəzin ekzokrin çatmamazlığı, hiperamilazemiya.

*Redaksiyaya daxil olub: 06.07.2020*

*Çapa tövsiyə olunub: 29.07.2020*

*Rəyçi t.ü.f.d. Z.N.Babayev*