

Поражение поджелудочной железы и воспалительные заболевания кишечника: случайное или закономерное сочетание?

В.А. Ахмедов, О.В. Гаус

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

Аннотация

Патология поджелудочной железы при воспалительных заболеваниях кишечника (ВЗК) встречается чаще, чем в общей популяции, и включает широкий спектр проявлений от бессимптомных до тяжелых нарушений. Острый панкреатит, хронический панкреатит, аутоиммунный панкреатит, экзокринная недостаточность поджелудочной железы, повышение панкреатических ферментов и структурные аномалии протоков часто ассоциированы с ВЗК, при этом они могут быть как проявлением самого ВЗК, так и развиваться самостоятельно.

Ключевые слова: воспалительные заболевания кишечника, острый панкреатит, аутоиммунный панкреатит, хронический панкреатит, повышение панкреатических ферментов, структурные аномалии протоков поджелудочной железы, внекишечные проявления воспалительных заболеваний кишечника.

Для цитирования: Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение поджелудочной железы и воспалительные заболевания кишечника: случайное или закономерное сочетание? *Терапевтический архив.* 2020; 92 (1): 76–81. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000463

Pancreatic diseases and inflammatory bowel diseases: a random or regular combination?

V.A. Akhmedov, O.V. Gaus

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Pathology of the pancreas in inflammatory bowel disease (IBD) is more common than in the general population and includes a wide range of manifestations from asymptomatic to severe disorders. Acute pancreatitis, chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency, increased pancreatic enzymes and structural duct anomalies are often associated with IBD. They can be either a manifestation of IBD itself or develop independently.

Keywords: inflammatory bowel disease, acute pancreatitis, autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis, increased pancreatic enzymes, structural anomalies of the pancreatic ducts, extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease.

For citation: Akhmedov V.A., Gaus O.V. Pancreatic diseases and inflammatory bowel diseases: a random or regular combination? *Therapeutic Archive.* 2020; 92 (1): 76–81. DOI: 10.26442/00403660.2020.01.000463

АИП – аутоиммунный панкреатит

АТ – антитела

БК – болезнь Крона

ВЗК – воспалительные заболевания кишечника

ГКС – глюкокортикостероиды

ЖК – желчные кислоты

ЖКБ – желчнокаменная болезнь

ММХ – месалазиновая мультиматричная система

ОП – острый панкреатит

ОШ – отношение шансов

ПАБА – парааминобензойная кислота

ПЖЖ – поджелудочная железа

ПСХ – первичный склерозирующий холангит

ФНО- α – фактор некроза опухоли-альфа

ХП – хронический панкреатит

ЭНПЖ – экзокринная недостаточность поджелудочной железы

ЭРХПГ – эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭУС – эндоскопическая ультрасонография

ЯК – язвенный колит

5-АСК – 5-аминосалициловая кислота

GP2 – гликопротеин 2-го типа

IgG4 – иммуноглобулин G4

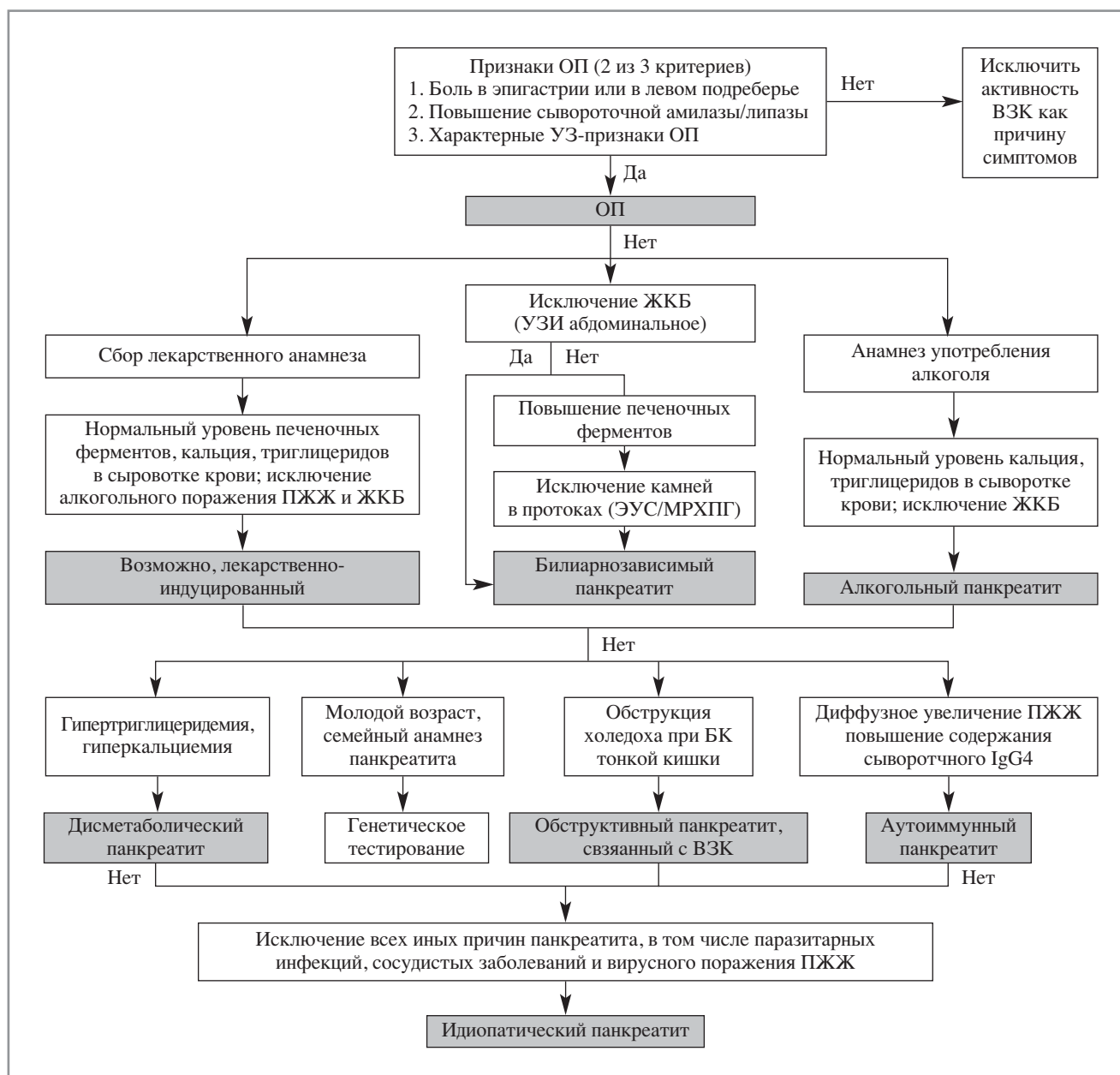
Несмотря на то что по показателям распространенности и заболеваемости воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) уступают первенство другим нозологиям гастроэнтерологического профиля, они остаются лидерами по тяжести течения, частоте развития осложнений и инвалидизации пациентов. Результаты крупных эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте заболеваемости как язвенным колитом (ЯК), так и болезнью Крона (БК) во всем мире.

Этиопатогенез ВЗК окончательно неизвестен, при этом их естественное течение зачастую непредсказуемо. В качестве возможных этиологических причин рассматриваются факторы окружающей среды, генетическая предрасположенность, изменения состава кишечной микробиоты. Все это приводит к аномальному или чрезмерному иммунному ответу, нарушению барьерной функции эпителия кишеч-

ника и в конечном итоге к хроническому рецидивирующему воспалению желудочно-кишечного тракта.

ВЗК – системные заболевания с крайне разнообразной кишечной и внекишечной симптоматикой, что затрудняет своевременную постановку диагноза. Сообщается, что частота внекишечных проявлений при ВЗК колеблется от 6 до 47% [1].

Патология поджелудочной железы (ПЖЖ) нередко встречается у пациентов с ВЗК, однако часто недооценивается. Поражение ПЖЖ может проявляться в виде острого, аутоиммунного или хронического панкреатита, а также в виде бессимптомного повышения панкреатических ферментов или доброкачественных структурных изменений протоков, обнаруживаемых доступными методами визуализации [2]. В связи с этим все пациенты с ВЗК, имеющие клинические признаки нарушения функции ПЖЖ, должны



Алгоритм обследования пациента с ВЗК при подозрении на поражение ПЖЖ (адаптировано из [2]).

Примечание. ВЗК – воспалительные заболевания кишечника, ЖКБ – желчнокаменная болезнь, МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ОП – острый панкреатит, ЭУС – эндоскопическая ультрасонография, УЗИ – ультразвуковое исследование.

быть обязательно дообследованы с целью исключения сопутствующих заболеваний ПЖЖ. Схематичный алгоритм обследования пациента с ВЗК при подозрении на поражение ПЖЖ представлен на рисунке.

Острый панкреатит (ОП)

ОП – наиболее частое заболевание ПЖЖ, связанное с ВЗК, характеризуется острым воспалением и некрозом паренхимы. В общей популяции заболеваемость ОП составляет

от 10 до 44 на 100 тыс. человек в год, тогда как в когорте больных ВЗК этот показатель значительно выше, особенно у пациентов с БК [3]. Так, в ретроспективном исследовании F. Vermejo и соавт. показано, что частота ОП среди 5073 пациентов с ВЗК составила 1,6% за период наблюдения 14 лет, в исследовании P. Weber и соавт. частота ОП составила 1,4% среди 852 пациентов с БК в течение 10-летнего периода наблюдения [4, 5]. Общенациональное исследование, проведенное Н.Н. Rasmussen и соавт. в Дании, продемонстрировало

Сведения об авторах:

Гаус Ольга Владимировна – к.м.н., ассистент каф. факультетской терапии, профессиональных болезней ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-9370-4768

Контактная информация:

Ахмедов Вадим Адильевич – д.м.н., проф., зав. каф. медицинской реабилитации ДПО ФГБОУ ВО «ОмГМУ» Минздрава России, тел.: +7(913)662-41-61, e-mail: v_akhmedov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-7603-8481

повышенный риск ОП как у пациентов с БК, так и у пациентов с ЯК, заболеваемость данными нозологиями за 16 лет наблюдения составила 4,3 и 2,1% соответственно [6]. По данным популяционного исследования на Тайване, общая частота ОП у пациентов с ВЗК в 3,56 раза выше по сравнению с пациентами без ВЗК [7].

Интересно, что ОП при ВЗК более распространен в детской популяции. При этом у 2,17% педиатрических пациентов ОП предшествовал диагностике ВЗК по сравнению с 0,06% среди взрослых [8].

Наиболее частыми причинами ОП при ВЗК являются желчные камни и лекарственные препараты, реже ОП развивается на фоне сопутствующей гиперкальциемии и гипертриглицеридемии, а также после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) или баллонной энтероскопии [2]. Потребление алкоголя является менее частой причиной ОП у пациентов с ВЗК, чем в общей популяции [9].

Локализация патологического процесса в двенадцатиперстной кишке или формирование дуоденопанкреатического свища при БК могут способствовать развитию ОП в результате повышения внутридуоденального давления и повторяющихся рефлюксов кишечного содержимого в протоки ПЖЖ соответственно [10]. Рецидивирующие эпизоды заброса желчи в вирусунгов проток также встречаются при первичном склерозирующем холангите – аутоиммунном заболевании, ассоциированном с ВЗК, чаще с ЯК, которое характеризуется образованием стриктур желчных протоков, в том числе дистальной части холедоха [11]. Кроме того, показано, что у 1/4 пациентов с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ) обнаруживаются конкременты в желчном пузыре, что дополнительно повышает риск развития ОП [12].

Стоит отметить, что системное воспаление при ВЗК сопровождается гиперкоагуляцией, что может приводить к ишемии ПЖЖ и предрасполагать к ОП [13]. Установлено, что у пациентов с ВЗК риск развития тромбозов в 3,6 раза выше, чем у населения в целом [14].

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одной из наиболее распространенных причин развития ОП при ВЗК. При этом пациенты с крупными камнями (>2,5 см) и небольшими множественными камнями (<3 мм) подвержены более высокому риску [15]. Известно, что распространенность ЖКБ среди пациентов с БК значительно выше, чем в общей популяции, тогда как данная связь не описана для ЯК [16]. К развитию холелитиаза при БК предрасполагают локализация процесса в подвздошной кишке, длительность заболевания >15 лет, резекция подвздошной кишки >30 см, количество госпитализаций >3, продолжительный период парентерального питания и частота рецидивов >3 в течение года [15, 16]. Образование холестериновых камней в основном вызвано мальабсорбцией желчных солей в подвздошной кишке, что препятствует осуществлению энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК) [17].

В большинстве случаев течение ОП, вызванного приемом 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК), является легким. Однако имеются сообщения о случаях тяжелого некротического панкреатита [18]. Согласно анализу серьезных побочных реакций, сообщенному Комитетом по безопасности лекарственных средств Великобритании, риск развития ОП при приеме месалазина в 7 раз выше, чем сульфасалазина [19]. В ретроспективном исследовании «случай–контроль» показано, что риск ОП не отличается у пациентов, использующих месалазиновую мультиматричную систему (ММХ) или обычный месалазин [20]. Кроме того, ОП может возникнуть даже после ректального введения 5-АСК

[21]. Как правило, ОП, вызванный месалазином, может возникать и спустя 2 дня, и в течение последующих 2 лет от начала приема, причем большинство случаев приходится на первые 6 нед, а клиническое улучшение обычно проявляется через 3–4 дня после отмены [19–21].

ОП является крайне редким побочным эффектом применения биологических агентов, в литературе описаны лишь несколько случаев. Напротив, D.J. Stobaugh и соавт. в исследовании «случай–контроль» показали, что комбинированная терапия, в составе которой имеются ингибиторы фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-α), связана с более низким риском развития ОП у пациентов с ВЗК [22]. Кроме того, известно, что применение ингибиторов ФНО-α у больных с ВЗК и ОП не усугубляет течение последнего. Так, J.K. Triantafyllidis и соавт. еще в 2000 г. сообщили о развитии ОП средней степени тяжести у мужчины во время тяжелой атаки БК, клиническая и эндоскопическая ремиссия достигнута на фоне приема инфликсимаба, при этом ОП протекала без осложнений и завершился полным выздоровлением [23].

Единичные сообщения имеются и о случаях ОП в результате применения антибактериального препарата метронидазола, который входит в стандарт лечения ВЗК, прежде всего в период обострения [24]. Механизм метронидазол-индуцированного ОП не известен. Выдвинуто предположение, что в аэробных условиях метронидазол участвует в окислительно-восстановительных реакциях с образованием перекиси водорода, супероксида кислорода и других свободных радикалов, токсичных для β-клеток ПЖЖ.

В качестве других возможных механизмов рассматриваются иммуноопосредованный воспалительный ответ и метаболические эффекты самого лекарственного средства [25]. Интервал времени между воздействием метронидазола и началом ОП составляет от 12 ч до 35 дней [26].

Еще реже встречается ОП, связанный с применением глюкокортикостероидов (ГКС) и циклоспорина А. Только в популяционном исследовании, проведенном в Швеции, сообщается о повышенном риске ОП среди пациентов, которые принимают пероральные ГКС [отношение шансов (ОШ) 1,53], и этот риск максимален в первые 14 дней [27]. Также стоит упомянуть, что применение ГКС, по-видимому, безопасно у пациентов с ОП. Так, мета-анализ L.H. Dong и соавт., опубликованный в 2015 г., показал, что терапия ГКС может улучшить течение тяжелого ОП, в том числе у пациентов с обострением ВЗК [28].

Диагностика ОП требует наличия как минимум двух из следующих трех критериев: 1) боль в животе, соответствующая заболеванию; 2) повышение уровня сывороточной амилазы и/или липазы более 3 норм; и/или 3) характерные для ОП изменения, выявляемые методами визуализации [29].

Диагностика ОП, вызванного лекарственными препаратами, устанавливается при наличии следующих критериев: 1) наличие временной связи между развитием ОП и приемом лекарственного средства; 2) отмена препарата сопровождается клиническим улучшением; 3) появление симптомов вновь в случае возобновления терапии, данный критерий не применим в клинической практике, поскольку повторное назначение лекарственного препарата в подобных случаях не проводится [30].

Терапия ОП при ВЗК не отличается от таковой в общей популяции и включает адекватное обезболивание, раннее начало инфузионной терапии и регидратацию организма, обеспечение функционального покоя ПЖЖ. Важным моментом является обнаружение первопричины заболевания и ее устранение. При подозрении на лекарственно-индуцированный ОП требуется немедленная отмена предполагаемого препарата [29, 30].

Аутоиммунный панкреатит (АИП)

АИП является редким заболеванием ПЖЖ, он характеризуется часто рецидивирующей механической желтухой, с сопутствующей «опухолью» ПЖЖ или без нее и хорошим ответом на терапию ГКС. Гистологически АИП проявляется лимфоплазматитарной инфильтрацией и фиброзом ПЖЖ [31, 32]. Выделяют два типа АИП: тип 1 и тип 2; ВЗК, по-видимому, связан с обеими формами, но в большей степени с АИП типа 2 [32]. Так, по данным международного многоцентрового исследования, среди 64 пациентов с АИП типа 2 распространенность ЯК и БК составила 16 и 1% соответственно, тогда как в группе 153 пациентов с АИП тип 1 – 1% в целом [33]. В исследовании, проведенном T. Ueki и соавт., под наблюдением находился 1751 пациент с ВЗК, частота АИП составила 0,4%, при этом все случаи АИП приходились на АИП тип 2 [34].

АИП тип 1 представляет собой заболевание, связанное с иммуноглобулином G4 (IgG4), характеризуется повышенным уровнем сывороточного IgG4 и массивной инфильтрацией IgG4-позитивными плазматическими клетками паренхимы ПЖЖ (>10 клеток в поле зрения). При АИП тип 1 в патологический процесс нередко вовлекаются другие органы (желчный пузырь и желчевыводящие пути, печень, слюнные и слезные железы, щитовидная железа, брыжейка тонкой кишки и др.) [32].

АИП тип 2 не коррелирует с повышенным уровнем сывороточных IgG4 и IgG4-позитивных плазматических клеток в биоптатах и ограничивается поражением только ПЖЖ [32].

Согласно международным рекомендациям АИП тип 1 и тип 2 могут быть диагностированы путем оценки следующих параметров: 1) визуализация ПЖЖ и протоков ПЖЖ; 2) уровни сывороточного IgG4; 3) оценка вовлечения в фиброзирующий процесс других органов; 4) гистологическое исследование паренхимы ПЖЖ; 5) ответ на стероидную терапию [32, 35].

Многоцентровое ретроспективное исследование проанализировало влияние АИП на течение ВЗК у 91 пациента. Анализ показал, что у пациентов с ВЗК на фоне АИП чаще проводилась колэктомия. При этом более высокий риск колэктомии отмечался у пациентов с ЯК (ОШ 2,9) преимущественно в форме проктита (ОШ 7,1) [36]. В 20% случаев дебют АИП предшествовал дебюту ВЗК. Стоит отметить, что гастроэнтерологам следует не забывать о существовании у пациентов с АИП IgG4-ассоциированного колита, имитирующего ВЗК [37].

Механизм взаимосвязи ВЗК и АИП до сих пор неизвестен, скорее всего, он иммуноопосредован, поскольку у при АИП, и при ВЗК обнаружено множество аутоантител, однако ни одно из них не является специфичным [38].

Хронический панкреатит (ХП)

ХП – прогрессирующее заболевание ПЖЖ воспалительной этиологии, которое проявляется необратимыми морфологическими изменениями и стойкими нарушениями экзокринной и эндокринной функции [39]. Заболеваемость ХП колеблется от 4,4 до 11,9 на 100 тыс. населения, чаще встречается у мужчин [40].

Клиническая картина ХП разнообразна и может включать рецидивирующие эпизоды боли в эпигастриальной области, стеаторею и мальабсорбцию, развитие сахарного диабета. У части пациентов ХП протекает бессимптомно [41].

Отсутствие специфических симптомов и лабораторных маркеров затрудняет постановку диагноза ХП. Решающую роль в диагностике играют инструментальные методы ис-

следования. Кембриджская классификация ХП основана на данных, полученных в ходе проведения магнитно-резонансной томографии или компьютерной томографии органов брюшной полости и ЭРХПГ [40, 41]. Кроме того, высокочувствительным и специфичным методом диагностики ранних признаков ХП является эндоскопическая ультрасонография (ЭУС), критерии постановки диагноза ХП по данным ЭУС известны так же, как критерии Rosemont [42].

Связь между ВЗК и ХП изучена не полностью. В исследовании серии случаев с участием 28 больных ВЗК (16 – БК, 12 – ЯК) и ХП в 56% случаев ХП появился после дебюта БК, в то время как у пациентов с ЯК, напротив, проявления ХП предшествовали дебюту ВЗК. У 42% пациентов с ЯК и ХП наблюдалось тотальное поражение толстой кишки [43]. Общенациональное популяционное когортное исследование на Тайване показало, что пациенты с ХП подвержены более высокому риску развития ВЗК (ОШ 6,3), главным образом БК (ОШ 12,9), реже – ЯК (ОШ 2,8) [44].

Экзокринная недостаточность поджелудочной железы (ЭНПЖ)

ЭНПЖ характеризуется снижением активности ферментов ПЖЖ в просвете тонкой кишки, что вызывает нарушение процессов пищеварения [45].

ЭНПЖ зарегистрирована в когорте больных с ВЗК. В проспективном исследовании G. Masoni и соавт., в котором оценивалась распространенность ЭНПЖ у пациентов с ВЗК по содержанию фекальной эластазы-1, показано, что 14% пациентов с БК и 22% с ЯК имеют признаки ЭНПЖ. По сравнению с контрольной группой ОШ для ЭНПЖ составляло 8,34 для пациентов с БК и 12,95 для пациентов с ЯК. Кроме того, риск ЭНПЖ был выше у больных ВЗК с диареей и резекцией кишки в анамнезе [46].

В другом исследовании G. Angelini и соавт. с применением панкреозимин-секретинного теста наблюдали снижение липазы у 58% пациентов с БК и у 80% – с ЯК [47].

В перекрестном исследовании с включением 237 пациентов с ВЗК у 21% пациентов диагностировано снижение экскреции парааминобензойной кислоты (ПАБА) с мочой (<40% от нормальных значений). У пациентов со сниженной ПАБА или повышенным уровнем амилазы или липазы, значение которых в 2 раза превышает верхний нормальный предел (54 пациента), проведен тест на секретин, который продемонстрировал низкую экскрецию бикарбоната у 19% этих пациентов, что подтверждало наличие у них ЭНПЖ [48].

Панкреатические аутоантитела

Антитела (АТ) к экзокринной части ПЖЖ обнаружены у пациентов с ВЗК. АТ к центроацинарным клеткам реагируют с цитоплазмой клеток ПЖЖ и глобулярными структурами в панкреатических протоках. Распространенность панкреатических аутоантител варьирует от 2–9% у пациентов с ЯК до 20–30% среди пациентов с БК, в то время как распространенность аутоантител у здоровых лиц не превышает 4% [49].

Основной мишенью АТ к центроацинарным клеткам является белок гликопротеин 2-го типа (GP2) – основной антиген секреторных гранул зимогенов [50]. В кишечнике GP2 выполняет антибактериальную функцию, также обладает антиапоптотическим и пролиферативным действием на энтероциты.

Предполагается, что АТ к GP2 (анти-GP2) связаны с локализацией процесса и тяжестью течения БК. К примеру,

в исследовании D.P. Vogdanos и соавт. под наблюдением находились 169 пациентов с БК, распространенность анти-GP2 IgG и IgA составила 30,2%. При этом анти-GP2 IgG были более распространены у пациентов с тяжелым течением БК и перинальной локализацией процесса [51]. В исследовании P. Ravlidis и соавт. продемонстрировано, что наличие анти-GP2 ассоциировано с воспалением подвздошной кишки и хирургическим вмешательством в анамнезе [52].

Необходимо отметить, что панкреатические аутоантитела обнаруживаются и при других заболеваниях, в частности, у пациентов с целиакией и холангиокарциномой [53–55]. Таким образом, наличие панкреатических аутоантител у пациентов с ВЗК затрудняет диагностику сопутствующих заболеваний.

Доброкачественные нарушения структуры и функции ПЖЖ

Бессимптомное повышение сывороточной амилазы и/или липазы встречается у 8–21% пациентов с ВЗК и не связано с активностью основного заболевания или другими причинами, такими как почечная недостаточность, патология слюнных желез, макроамилаземия. Возможные объяснения включают повышение секреции кишечной амилазы или повышенную абсорбцию амилазы в воспаленной кишке [56].

Кроме того, у 10,8–16,4% пациентов с ВЗК по данным магнитно-резонансной холангиопанкреатографии выявляются аномалии строения протоков ПЖЖ без истории заболевания ПЖЖ [57].

Как правило, бессимптомное повышение панкреатических ферментов или структурные аномалии не имеют клинической значимости, в большинстве случаев являются случайной находкой и не требуют дополнительного обследования пациента.

Заключение

Поражение ПЖЖ нередко встречается у пациентов с ВЗК и может варьировать от бессимптомного повышения сывороточных панкреатических ферментов и структурных аномалий протоков до серьезных нарушений, таких как ОП. Представляется, что ОП и ХП более тесно связаны с БК, в то время как АИП, в основном АИП тип 2, чаще ассоциирован с ЯК. Диагностика патологии ПЖЖ при ВЗК не всегда проста, поскольку симптомы и результаты лабораторных исследований не всегда однозначно свидетельствуют о поражении ПЖЖ и могут быть проявлением самого ВЗК.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(8):1982-92. doi: 10.1097/MIB.0000000000000392
- Ramos LR, Sachar DB, DiMaio CJ, Colombel JF, Torres J. Inflammatory bowel disease and pancreatitis: a review. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):95-104. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjv153
- Spanier BW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: an update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008;22(1):45-63. doi: 10.1016/j.bpg.2007.10.007
- Bermejo F, Lopez-Sanroman A, Taxonera C, Gisbert JP, Perez-Calle JL, Vera I, et al. Acute pancreatitis in inflammatory bowel disease, with special reference to azathioprine-induced pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(5):623-8. doi: 10.1111/j.1365-2036.2008.03746.x
- Weber P, Seibold F, Jenss H. Acute pancreatitis in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1993;17(4):286-91.
- Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34(2):199-201.
- Chen YT, Su JS, Tseng CW, Chen CC, Lin CL, Kao CH. Inflammatory bowel disease on the risk of acute pancreatitis: A population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(4):782-7. doi: 10.1111/jgh.13171
- Broide E, Dotan I, Weiss B, Wilschanski M, Yerushalmi B, Klar A, Levine A. Idiopathic pancreatitis preceding the diagnosis of inflammatory bowel disease is more frequent in pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011;52(6):714-7. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182065cad
- Moosintong P, Loftus EV Jr, Chari ST, Egan LJ, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Acute pancreatitis in patients with Crohn's disease: clinical features and outcomes. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11(12):1080-4. doi: 10.1097/01
- Pajares JA, Hernandez L, Menchen P, Menchen L. Duodenopancreatic fistula complicating upper gastrointestinal Crohn's disease: successful treatment with infliximab. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(7):1863-4. doi: 10.1038/ajg.2009.180
- Goldin E, Libson E, Wengrower D, Antal S, Kovacs Z, Rachmilewitz D. Severe acute pancreatitis as the presenting symptom of primary sclerosing cholangitis: treatment by endoscopic insertion of a biliary stent. *Int Surg*. 1990;75(1):58-60.
- Said K, Glaumann H, Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2008;48(4):598-605. doi: 10.1016/j.jhep.2007.11.019
- Srinath AI, Gupta N, Husain SZ. Probing the association of pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(2):465-75. doi: 10.1097/MIB.0000000000000611
- Miehsler W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichten-schlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut*. 2004;53(4):542-8. doi: 10.1136/gut.2003.025411
- Zhang FM, Xu CF, Shan GD, Chen HT, Xu GQ. Is gallstone disease associated with inflammatory bowel diseases? A meta-analysis. *J Dig Dis*. 2015;16(11):634-41. doi: 10.1111/1751-2980.12286
- Fagnini S, Heinrich H, Rossel JB, Biedermann L, Frei P, Zeitl J, et al. Risk factors for gallstones and kidney stones in a cohort of patients with inflammatory bowel diseases. *PLoS One*. 2017;12(10):e0185193. doi: 10.1371/journal.pone.0185193
- Jeong YH, Kim KO, Lee HC, Sohn SH, Lee JW, Lee SH, et al. Gallstone prevalence and risk factors in patients with ulcerative colitis in Korean population. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(31):e7653. doi: 10.1097/MD.00000000000007653
- Faintuch J, Mott CB, Machado MC. Pancreatitis and pancreatic necrosis during sulfasalazine therapy. *Int Surg*. 1985;70(3):271-2.
- Ransford RA, Langman MJ. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions reevaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002;51(4):536-9. doi: 10.1136/gut.51.4.536
- Russo L, Schneider G, Gardiner MH, Lanes S, Streck P, Rosen S. 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;70(6):709-17. doi: 10.1007/s00228-014-1660-7
- Isaacs KL, Murphy D. Pancreatitis after rectal administration of 5-aminosalicylic acid. *J Clin Gastroenterol*. 1990;12(2):198-9.
- Stobaugh DJ, Deepak P. Effect of tumor necrosis factor-alpha inhibitors on drug-induced pancreatitis in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother*. 2014;48(10):1282-7. doi: 10.1177/1060028014540869
- Triantafyllidis JK, Cheracakis P, Hereti IA, Argyros N, Karra E. Acute idiopathic pancreatitis complicating active Crohn's disease:

- favorable response to infliximab treatment. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(11):3334-6.
24. Youssef I, Saeed N, El Abdallah M, Huevelhorst K, Zakharia K. Metronidazole-Induced Pancreatitis: Is There Underrecognition? A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Case Rep Gastrointest Med.* 2019;2019:4840539. doi: 10.1155/2019/4840539
 25. O'Halloran E, Hogan A, Mealy K. Metronidazole-induced pancreatitis. *HPB Surg.* 2010;2010:523468. doi: 10.1155/2010/523468
 26. Tsesmeli NE, Giannoulis KE, Savopoulos CG, Vretou EE, Ekonomou IA, Giannoulis EK. Acute pancreatitis as a possible consequence of metronidazole during a relapse of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(9):805-6.
 27. Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexelius TS, 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 Int Med.* 2013;173(6):444-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2013.2737
 28. Dong LH, Liu ZM, Wang SJ, Zhao SJ, Zhang D, Chen Y, Wang YS. Corticosteroid therapy for severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(7):7654-60.
 29. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS, American College of G. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(9):1400-15;1416. doi: 10.1038/ajg.2013.218
 30. Nesvaderani M, Eslick GD, Cox MR. Acute pancreatitis: update on management. *Med J Aust.* 2015;202(8):420-3.
 31. Охлобыстин А.В. Трудно ли диагностировать аутоиммунный панкреатит? Современные представления, подходы к лечению и исходы. *Русский медицинский журнал.* 2015;21:1281-6 [Okhlobystin AV. Is autoimmune pancreatitis difficult to diagnose? Modern views, treatment approaches and outcomes. *Russian medical journal.* 2015;21:1281-6 (In Russ.)].
 32. Tsen A, Alishahi Y, Rosenkranz L. Autoimmune pancreatitis and inflammatory bowel disease: an updated review. *J Clin Gastroenterol.* 2017;51(3):208-14. doi: 10.1097/MCG.0000000000000737
 33. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas.* 2011;40(6):809-14. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15
 34. Ueki T, Kawamoto K, Otsuka Y, Minoda R, Maruo T, Matsumura K, et al. Prevalence and clinico-pathological features of autoimmune pancreatitis in Japanese patients with inflammatory bowel disease. *Pancreas.* 2015;44(3):434-40. doi: 10.1097/MPA.000000000000026
 35. Uchida K, Okazaki K. Clinical and pathophysiological aspects of type 1 autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2018;53(4):475-83. doi: 10.1007/s00535-018-1440-8
 36. Lorenzo D, Maire F, Stefanescu C, Gornet JM, Seksik P, Serrero M, et al. Features of autoimmune pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(1):59-67. doi: 10.1016/j.cgh.2017.07.033
 37. Ravi K, Chari ST, Vege SS, Sandborn WJ, Smyrk TC, Loftus EV, Jr. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(9):1326-30. doi: 10.1002/ibd.20898
 38. Smyk DS, Rigopoulou EI, Koutsoumpas AL, Kriese S, Burroughs AK, Bogdanos DP. Autoantibodies in autoimmune pancreatitis. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:940831. doi: 10.1155/2012/940831
 39. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Современные взгляды на механизмы формирования и перспективы купирования болевого абдоминального синдрома у пациентов хроническим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2016;134(10):99-103 [Akhmedov VA, Gaus OV. Modern views on the mechanisms of formation and prospects for the relief of abdominal pain in patients with chronic pancreatitis. *Experimental and clinical gastroenterology.* 2016;134(10):99-103 (In Russ.)].
 40. Хатьков И.Е., Маев И.В., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А., Алиева Э.И., Алиханов Р.Б. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Терапевтический архив.* 2017;89(2):105-13 [Khatkov IE, Maev IV, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, Alieva EI, Alikhanov RB, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. *Therapeutic Archive.* 2017;89(2):105-13 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017892105-113
 41. Ахмедов В.А., Гаус О.В. Поражение органов гепатобилиарной системы и поджелудочной железы при ожирении. *Терапевтический архив.* 2017;89(1):128-33 [Akhmedov VA, Gaus OV. Damage to the organs of the hepatobiliary system and pancreas in obesity. *Therapeutic Archive.* 2017;89(1):128-33 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh2017891128-133
 42. Rana SS, Vilmann P. Endoscopic ultrasound features of chronic pancreatitis: A pictorial review. *Endosc Ultrasound.* 2015;4(1):10-4. doi: 10.4103/2303-9027.151314
 43. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S, et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease: true or coincidental association? *Am J Gastroenterol.* 1999;94(8):2141-8.
 44. Chen YL, Hsu CW, Cheng CC, Yang GT, Lin CS, Lin CL, 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;33(6):1077-82. doi: 10.1080/03007995.2017.1300143
 45. Хатьков И.Е., Маев И.В., Бордин Д.С., Кучерявый Ю.А., Абдулхаков С.Р., Алексеенко С.А. и др. Российский консенсус по диагностике и лечению хронического панкреатита: заместительная ферментная терапия. *Терапевтический архив.* 2017;89(8):80-7 [Khatkov IE, Maev IV, Bordin DS, Kucheryavy YuA, Abdulkhakov SR, Alekseenko SA, et al. Russian consensus on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: enzyme replacement therapy. *Therapeutic Archive.* 2017;89(8):80-7 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789880-87
 46. Maconi G, Dominici R, Molteni M, Ardizzone S, Bosani M, Ferrara E, et al. Prevalence of pancreatic insufficiency in inflammatory bowel diseases. Assessment by fecal elastase-1. *Dig Dis Sci.* 2008;53(1):262-70. doi: 10.1007/s10620-007-9852-y
 47. Angelini G, Cavallini G, Bovo P, Brocco G, Castagnini A, Lavarini E, et al. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease. *Int J Pancreatol.* 1988;3(2-3):185-93.
 48. Heikius B, Niemela S, Lehtola J, Karttunen T, Lahde S. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(5):517-23.
 49. Soubieres AA, Poullis A. Emerging role of novel bio- markers in the diagnosis of inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016;7(1):41-50. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i1.41
 50. Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Smyk DS, Roggenbuck D, Reinhold D, Forbes A, 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;11(2):143-8. doi: 10.1016/j.autrev.2011.09.00
 51. Bogdanos DP, Roggenbuck D, Reinhold D, Wex T, Pavlidis P, von Arnim U, et al. Pancreatic-specific autoantibodies to glycoprotein 2 mirror disease location and behaviour in younger patients with Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:102. doi: 10.1186/1471-230X-12-102
 52. Pavlidis P, Romanidou O, Roggenbuck D, Mytilinaou MG, Al-Sultan F, Liaskos C, et al. Ileal inflammation may trigger the development of GP2-specific pancreatic autoantibodies in patients with Crohn's disease. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:640835. doi: 10.1155/2012/640835
 53. Gross S, Bakker SF, van Bodegraven AA, van Hoogstraten IM, Gelderman KA, Bouma G, et al. Increased IgA glycoprotein-2 specific antibody titres in refractory celiac disease. *J Gastrointest Liver Dis.* 2014;23(2):127-33. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.232.sg1
 54. Tornai T, Tornai D, Sipeki N, Tornai I, Alsulaimani R, Fechner K, Roggenbuck D, et al. Loss of tolerance to gut immunity protein, glycoprotein 2 (GP2) is associated with progressive disease course in primary sclerosing cholangitis. *Sci Rep.* 2018;8(1):399. doi: 10.1038/s41598-017-18622-1
 55. Парфенов А.И., Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Маев И.В., Баранов А.А., Бакулин И.Г. и др. Всероссийский консенсус по диагностике и лечению целиакии у детей и взрослых. *Терапевтический архив.* 2017;89(3):94-107 [Parfenov AI, Bykova SV, Sabelnikova EA, Mayev IV, Baranov AA, Bakulin IG, et al. All-Russian consensus on the diagnosis and treatment of celiac disease in children and adults. *Therapeutic Archive.* 2017;89(3):94-107 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789394-107
 56. Fotios S, Fousekis, Vasileios I, Theopistos, Konstantinos H, Katsanos, Dimitrios K, Christodoulou. Pancreatic Involvement in Inflammatory Bowel Disease: A Review. *J Clin Med Res.* 2018;10(10):743-51. doi: 10.14740/jocmr3561w
 57. Toda N, Akahane M, Kiryu S, Matsubara Y, Yamaji Y, Okamoto M, et al. Pancreas duct abnormalities in patients with ulcerative colitis: a magnetic resonance pancreatography study. *Inflamm Bowel Dis.* 2005;11(10):903-8. doi: 10.1097/01.mib.0000183419.17563.17

Поступила 05.08.2019