

Факторы риска панкреатита и рака поджелудочной железы

И.Н. Григорьева¹, О.В. Ефимова^{✉2}

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики» СО Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

²ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по г. Москве», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить и сравнить частоту потребления алкоголя, табакокурения, уровни основных макронутриентов, витаминов и минеральных элементов в рационе питания у больных острым (ОП) и хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (РПЖ).

Материалы и методы. В ходе наблюдательного клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования по типу «серия случаев» обследованы 65 больных ОП или ХП (1-я группа) и 45 больных РПЖ (2-я группа). Проведено анкетирование больных: опросник по табакокурению, частотный опросник по потреблению алкоголя, опросник по оценке частоты потребления пищевых продуктов.

Результаты. Частота табакокурения (33,8, 20,0%; $p>0,05$), потребления алкоголя ≥ 1 раза в неделю в течение последнего года (21,5, 15,6%; $p>0,05$) значительно не различалась между двумя группами. Наиболее высокие показатели потребления общего, растительного, животного белка, общих углеводов, рафинированного сахара, животного жира, холестерина, насыщенных жирных кислот, мононенасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, витаминов (β -каротина, витаминов B_1 , B_2 , C , PP), минеральных элементов (железа, калия, кальция, магния, натрия, фосфора) и суточной энергоценности рациона питания определены при РПЖ, по сравнению с группой ОП и ХП. Среди больных 1-й группы дефицитное потребление жирорастворимых витамина А (93,3, 54,8%; $p=0,009$) и витамина Е (80,0, 48,4%; $p=0,041$) встречалось чаще в подгруппе больных с экскреторной недостаточностью поджелудочной железы, чем без таковой, а шанс наличия гиперхолестеринемии ассоциирован с дефицитным потреблением витамина Е [Ex(B)=3,3, 95% доверительный интервал 1,5–9,3; $p=0,027$].

Заключение. Не выявлено различий в частоте табакокурения и потребления алкоголя между пациентами с ОП, ХП и РПЖ. Наиболее высокие показатели основных макронутриентов, суточной энергоценности рациона питания, микронутриентов (кроме витаминов А, Е) определены при РПЖ по сравнению с группой больных ОП и ХП. Среди больных ОП и ХП при экскреторной недостаточности поджелудочной железы отмечено более низкое потребление жирорастворимых витаминов и получены ассоциации гиперхолестеринемии с дефицитным потреблением витамина Е.

Ключевые слова: острый панкреатит, хронический панкреатит, рак поджелудочной железы, табакокурение, потребление алкоголя

Для цитирования: Григорьева И.Н., Ефимова О.В. Факторы риска панкреатита и рака поджелудочной железы. Терапевтический архив. 2021; 93 (8): 876–882. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200970

ORIGINAL ARTICLE

Risk factors for pancreatitis and pancreatic cancer

Irina N. Grigor'eva¹, Olga V. Efimova^{✉2}

¹Scientific Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal Scientific Center “Institute of Cytology and Genetics” of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

²Medical Unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in Moscow, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To identify and compare the frequency of alcohol consumption, tobacco smoking, levels of main macronutrients, vitamins and mineral elements consumption in patients with acute (AP) and chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PC).

Materials and methods. At the observational clinical cross-sectional uncontrolled case-study 65 patients with AP or CP (group 1) and 45 patients with PC (group 2) were examined. A survey of patients was carried out: questionnaire on tobacco smoking, a frequency questionnaire on alcohol consumption, a questionnaire for assessing the frequency of food consumption.

Results. The frequency of smoking (33.8, 20.0%; $p>0.05$), alcohol consumption ≥ 1 times/week during the last year (21.5, 15.6%; $p>0.05$) did not differ significantly between the two groups. The highest consumption rates of total, vegetable, animal protein, total carbohydrates, refined sugar, animal fat, cholesterol, MUFA, dietary fiber, vitamins (β -carotene, vitamin B_1 , B_2 , C , PP), mineral elements (iron, potassium, calcium, magnesium, sodium, phosphorus) and the daily energy content of the diet were determined in PC than in the AP and CP group. Among patients of group 1, deficient intake of fat-soluble vitamin A (93.3, 54.8%; $p=0.009$) and vitamin E (80.0, 48.4%; $p=0.041$) was more common in the subgroup of patients with excretory pancreatic insufficiency than without it, and the chance of having hypercholesterolemia was associated with a deficient intake of vitamin E [Ex(B)=3.3, 95% CI 1.5–9.3; $p=0.027$].

Conclusion. There were no differences in the frequency of smoking and alcohol consumption between patients with AP and CP and PC. The highest indices of the main macronutrients, daily energy content of the diet, micronutrients (except for vitamins A, E) were found in PC than in the group of patients with AP and CP. Among patients with AP and CP with excretory pancreatic insufficiency, a lower intake of fat-soluble vitamins was noted and associations of hypercholesterolemia with deficient intake of vitamin E were obtained.

Keywords: acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer, tobacco smoking, alcohol consumption, nutrition

For citation: Grigor'eva IN, Efimova OV. Risk factors for pancreatitis and pancreatic cancer. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2021; 93 (8): 876–882. DOI: 10.26442/00403660.2021.08.200970

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Ефимова Ольга Васильевна** – канд. мед. наук, гастроэнтеролог Клинического госпиталя ФКУЗ «МСЧ МВД России по г. Москве». Тел.: +7(913)900-50-80; e-mail: kukisyak@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1874-8458

✉ **Olga V. Efimova.** E-mail: kukisyak@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1874-8458

Григорьева Ирина Николаевна – д-р мед наук, проф., гл. науч. сотр. лаб. гастроэнтерологии НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН. ORCID: 0000-0003-0069-7744

Irina N. Grigor'eva. ORCID: 0000-0003-0069-7744

Введение

Алкоголь и табакокурение – известные факторы риска воспалительных заболеваний поджелудочной железы (ПЖ). Под влиянием алкоголя изменяется качественный состав панкреатического сока, нарушается синтез фосфолипидов клеточных мембран, развивается фиброз мелких сосудов ПЖ, нарушается микроциркуляция органа [1]. Алкоголь является основной причиной хронического панкреатита (ХП), 2-й по частоте причиной острого панкреатита (ОП) [2], однако ОП и ХП развиваются лишь у 3–5% людей, которые злоупотребляют алкоголем. Риск развития ОП и ХП зависит от количества алкоголя и наличия дополнительных факторов риска. Количественный эффект потребления алкоголя описан и в работе K. Kume и соавт. (2015 г.): потребление алкоголя менее 20 г/сут не связано с риском ОП (отношение шансов – ОШ 1,0, 95% доверительный интервал – ДИ 0,7–1,4); потребление алкоголя 20–39 г/сут вызывало повышение ОШ для ОП в 1,7 раза, 40–59 г/сут – в 3,1 раза, 60–79 г/сут – в 4,2 раза, 80–99 г/сут – в 5,3 раза, ≥ 100 г/сут – в 6,4 раза [3]. Для ХП при потреблении алкоголя ≤ 20 г/сут ОШ составило 2,6, при потреблении 40–59 г/сут – ОШ 3,2, 60–79 г/сут – ОШ 9,2, 80–99 г/сут – ОШ 13,0, ≥ 100 г/сут – ОШ 19,6 [3]. Связь алкоголя с развитием рака ПЖ (РПЖ) неоднозначна. Метаанализ Y. Wang и соавт. (2016 г.) выявил повышение риска РПЖ с высоким потреблением алкоголя (ОШ 1,15; 95% ДИ 1,06–1,25, $p=0,001$), низкое и умеренное потребление алкоголя не связано с риском РПЖ [4]. Алкоголь и его метаболиты (ацетальдегид и этиловые эфиры жирных кислот) могут изменять метаболические пути, участвующие в воспалительном ответе и канцерогенезе, посредством преждевременной активации зимогенов; индукции воспалительного ответа путем активации ядерных транскрипционных факторов, включая ядерный фактор каппа-би и активационный белок-1; увеличения синтеза реакционноспособных видов кислорода, что приводит к окислительному повреждению ДНК и изменению действия диетических антиоксидантов; мутации гена в ферментах, связанных с цитохромом P450, глутатион-S-трансферазой, альдегиддегидрогеназой, PRSS1, SPINK1; синергических эффектов этанола и канцерогена табака на метаболизм нитрозамин 4-(метилнитроамино)-1-(3-пиридил)-1-бутанола; нарушения регуляции пролиферации и апоптоза. Эти различные метаболические эффекты алкоголя могут взаимодействовать с другими факторами риска (генетическими, диетическими, экологическими и факторами образа жизни), которые приводят к ОП, ХП, сахарному диабету (СД), и в конечном счете могут влиять на многоступенчатый процесс канцерогенеза РПЖ [5].

Связь табакокурения с заболеваниями ПЖ изучается на протяжении нескольких десятилетий [6–16]. Никотин, как и алкоголь, включен в список факторов риска ХП согласно классификации ХП M-ANNHEIM (2007 г.) [17]. Несколько экспериментальных исследований показало, что никотин повышает высвобождение внутриклеточного кальция, вызывает нарушение микроциркуляции в ПЖ, изменяет экспрессию генов в ПЖ и, как следствие, влияет на ацинарные клетки и секрецию зимогена и его ингибитора [6, 11]. Известно, что табакокурение является фактором риска многих онкологических заболеваний. С. Bosetti и соавт. (2014 г.) проанализировали данные 12 исследований «случай–контроль», включающих 6507 случаев РПЖ и 12 890 лиц группы контроля: у курильщиков ОШ для РПЖ составляет 2,2 по сравнению с никогда не курившими лицами [9]. Увеличение числа выкуриваемых сигарет в день и длительности табакокурения повышали ОШ до 3,4 (сигарет в день ≥ 35) и до 2,4 (стаж табакокурения 40 лет),

ОШ для РПЖ снижался до 0,98 только после 20 лет отказа от табакокурения [9]. Однако R. Shakeri и соавт. (2016 г.) в своем исследовании не подтвердили влияние табакокурения на риск развития РПЖ среди населения Ирана [15].

Роль отдельных компонентов питания изучена на животных моделях: диеты, богатые белками, углеводами и жирами, стимулируют содержание трипсина, амилазы и липазы в ткани ПЖ, а дефицит белка в рационе питания (РП) крыс, наоборот, снижает синтез липазы в ПЖ [18]. Стиль питания имеет большое значение в регуляции окислительных процессов в организме: диета с высоким содержанием жиров часто приводит к неблагоприятным метаболическим последствиям, когда усиление окислительного стресса, опосредованное толл-подобным рецептором 4 (TLR4), происходит за счет продукции свободных радикалов и сопровождается более высоким уровнем провоспалительных цитокинов, усиливает перекисное окисление липидов, что способствует развитию ОП [19]. Однако существует и «дефицитный» аспект питания у больных диагностированным ХП [20], белково-энергетическая недостаточность у них связана с ограничением количества принимаемой пищи, мальабсорбцией, СД, нарушением перистальтики кишечника, сопутствующим хроническим алкоголизмом [21]. Дефицит микро- и макроэлементов является одним из важнейших факторов риска ХП и его тяжелого течения; недоедание связано с увеличением частоты осложнений и повышением смертности у больных ХП [20], остеопорозом, саркопенией и низким качеством жизни [22]. Для больных с заболеваниями ПЖ порочный круг складывается из дефицитного потребления микро-элементов и дефицита жирорастворимых витаминов А, D, Е и К, связанного с экскреторной недостаточностью ПЖ [20]. Кроме того, у больных с тяжелым недоеданием активность ферментов ПЖ значительно ниже в содержимом двенадцатиперстной кишки, кале и крови, что коррелирует с низкими показателями сывороточного общего белка, альбумина [21]. В ряде исследований изучена связь между стилем питания и риском развития РПЖ, но результаты оказались неоднозначными. Метаанализ 16 исследований продемонстрировал положительную связь между относительным риском (ОР) РПЖ и РП, обогащенным продуктами животного происхождения, крахмалом и с западным стилем питания, с оценками эффекта в диапазоне ОР 1,69–2,40; обратная связь обнаружена между риском развития РПЖ и РП, обогащенным фруктами и овощами, витаминами, клетчаткой, с оценками эффекта в диапазоне ОР 0,51–0,55 [23]. Восемь исследований априорной структуры питания последовательно подтверждают, что улучшение качества питания связано со снижением риска РПЖ [23]. Однако в нескольких исследованиях и метаанализах показано, что и приверженность средиземноморской диете не влияет на риск развития рака [24, 25].

Таким образом, сведения о связи потребления алкоголя и табакокурения с заболеваниями ПЖ разнородны. В одних исследованиях алкоголь является независимым фактором риска ОП, ХП, РПЖ, в других – нет, описан даже некоторый протективный эффект при патологии ПЖ [26]. В большинстве работ табакокурение являлось независимым фактором риска, однако среди отдельных этнических групп не получена связь табакокурения с ОП или РПЖ. Несмотря на общепринятое мнение о том, что нерациональное питание – один из факторов риска заболеваний ПЖ, а диета – важный компонент лечения при патологии ПЖ, отсутствуют четкие представления об особенностях потребления отдельных макро- и микроэлементов при патологии ПЖ.

Цель исследования – оценить и сравнить частоту потребления алкоголя, табакокурения, уровни основных

макронутриентов, витаминов и минеральных элементов в РП у больных ОП, ХП и РПЖ.

Материалы и методы

В наблюдательное кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев» включены 110 больных с заболеваниями ПЖ (ОП, ХП, РПЖ). Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании получено от каждого пациента. Критерии включения в исследование: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет. Критерии исключения из исследования: возраст моложе 25 и старше 70 лет, тяжелая сопутствующая патология. К допустимой сопутствующей патологии относились заболевания желудочно-кишечного тракта (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь 0–1-й степени, язвенная болезнь желудка, двенадцатиперстной кишки вне обострения, неатрофический гастрит, постхолецистэктомный синдром, функциональное расстройство сфинктера Одди, желчнокаменная болезнь, СД 2-го типа, артериальная гипертензия – АГ). Исследование проведено с 2014 по 2019 г. Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ. Диагноз ОП установлен согласно клиническим рекомендациям Российского общества хирургов (2013 г.) на основании сочетания минимум двух из следующих признаков при условии исключения другой хирургической патологии: типичная клиническая картина (интенсивные не купируемые спазмолитиками боли опоясывающего характера, неукротимая рвота, вздутие живота; употребление алкоголя, острой/жирной пищи или наличие желчнокаменной болезни в анамнезе и др.); характерные признаки по данным ультразвукового исследования: увеличение размеров, снижение эхогенности, нечеткость контуров ПЖ; наличие свободной жидкости в брюшной полости; гиперферментемия (гиперамилаземия или гиперлипаземия), превышающая верхнюю границу нормы в 3 раза и более. Диагноз ХП установлен на основании комплексной оценки результатов проведенных инструментальных методов исследования ПЖ (ультразвукового исследования, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии) и лабораторных тестов (определение уровней гликемии, эластазы-1 кала) с учетом критериев M-ANNHEIM (2007 г.) [17]. Диагноз РПЖ подозревали на основании данных инструментальных методов исследования, верифицировали морфологическим исследованием операционного материала. Все больные заполняли опросники по табакокурению (курящими считались пациенты, выкуривающие 1 и более сигарет в день), потреблению алкоголя (частотный опросник), питанию (опросник по оценке частоты потребления пищевых продуктов). По статусу курения все больные разделены на 3 группы: никогда не курившие табак, отказавшиеся от курения табака и курящие табак. По частоте потребления алкоголя в течение последнего года все больные разделены на группы: не пьющие в течение последнего года, потребляющие алкоголь ≤ 2 раз в месяц в течение последнего года, потребляющие алкоголь ≥ 1 раза в неделю в течение последнего года. Кроме того, выделена группа больных ОП, ХП или РПЖ, потребляющих алкоголь ≥ 1 раза в неделю в течение жизни.

Для оценки фактического питания использовали адаптированный вопросник по определению частоты потребления пищевых продуктов [27, 28]. В анкету включены 142 основных продукта. База химического состава продуктов питания вопросника составлена на основании данных справочников «Таблицы химического состава и калорийности продуктов питания» (2007 г.) и «Химический состав

пищевых продуктов» (1987 г.). Основные разделы опросника включали: хлеб и зерновые изделия; пироги, пирожки; картофель, рис, макаронные изделия; молочные продукты и жиры; супы, соусы, приправы; сладости; напитки; мясо; рыбу; фрукты; овощи с указанием порций продукта и частоты потребления (от 6 раз в день до реже 1 раза в месяц). Опросник адаптирован для применения в липидных центрах России Н.Г. Халтаевым и Б. Деннис (1976 г.).

С помощью специально созданной математической модели (разработчик – канд. биол. наук Е.Г. Веревкин, НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН) и таблиц химического состава пищевых веществ получена информация о содержании в суточных РП следующих питательных веществ: общих белков, жиров, углеводов, общей калорийности, витаминов (А, каротин, В₁, В₂, С, Е, РР) и минеральных элементов (железо, калий, кальций, магний, натрий, фосфор). Показатели потребления основных макронутриентов рассчитывали в граммах в сутки (г/сут), общую калорийность – в килокалориях в сутки (ккал/сут), витамина А – в микрограммах ретинолового эквивалента в сутки (мкг рет экв/сут), витамина Е – в миллиграммах токоферолового эквивалента в сутки (мг ток экв/сут), β -каротина – в микрограммах в сутки (мкг/сут), витаминов С, В₁, В₂, РР, минеральных элементов (железа, калия, кальция, магния, натрия, фосфора) – в миллиграммах в сутки (мг/сут). Нутриентный набор, рассчитанный по математической модели, сравнивали с «Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах» [29].

Для анализа полученных результатов выделены 2 группы. В 1-ю группу больных воспалительными заболеваниями ПЖ включены 28 больных ОП и 37 – ХП ($n=65$, средний возраст $53,0 \pm 1,5$ года). Во 2-ю группу больных РПЖ включены 41 больной аденокарциномой ПЖ и 4 больных нейроэндокринным РПЖ ($n=45$, средний возраст $58,5 \pm 1,1$ года). Среди больных 1-й группы выделены подгруппы по полу (41,5% мужчин и 58,5% женщин), этиологии (29,2% алкогольный, 70,8% билиарный панкреатит). Среди больных 2-й группы выделены подгруппы по полу (48,9% мужчин и 51,1% женщин), стадии РПЖ (57,8% – I–II стадия, 42,2% – III–IV стадия). Клиническая характеристика больных представлена в **табл. 1**. Среди больных 1 и 2-й групп не выявлено различий по полу, индексу массы тела (ИМТ), частоте ожирения, глюкозы плазмы натощак $\geq 7,0$ ммоль/л; $p > 0,05$ во всех случаях. В 1-й группе гиперхолестеринемия выявлена в 3 раза чаще, чем во 2-й группе ($p=0,001$), АГ, наоборот, чаще встречалась у больных РПЖ ($p=0,024$).

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины – филиала ФГБНУ ФИЦ ИЦиГ СО РАН, ГБУЗ Новосибирской области ГКБ №7, ГБУЗ Новосибирской области ГНОКБ. Пациенты проинформированы о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13,0). Для сравнительной оценки средних значений количественных признаков применяли однофакторный дисперсионный анализ ANOVA; результаты представлены как среднее арифметическое \pm ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). Стандартизацию средних значений количественных признаков (по возрасту и ИМТ) осуществляли в множественном ковариационном анализе. Сравнение частот качественных признаков

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОП, ХП, РПЖ**Table 1.** Clinical characteristics of patients with acute pancreatitis (AP), chronic pancreatitis (CP) and pancreatic cancer (PC)

| Группа больных | ОП и ХП (n=55) | РПЖ (n=45) | p |
|---|----------------|------------|-------|
| Возраст, лет | 53,0±1,5 | 58,5±1,1 | 0,006 |
| Пол, абс. (%) | Мужчины | 38 (48,9) | >0,05 |
| | Женщины | 23 (51,1) | >0,05 |
| ИМТ, кг/м ² | 25,7±0,6 | 26,2±0,7 | >0,05 |
| Ожирение, абс. (%) | 12 (18,5) | 9 (20) | >0,05 |
| Глюкоза плазмы натощак ≥7,0 ммоль/л, абс. (%) | 24 (36,9) | 15 (33,3) | >0,05 |
| Гиперхолестеринемия, абс. (%) | 30 (46,2) | 7 (15,6) | 0,001 |
| АГ, абс. (%) | 22 (33,8) | 25 (55,6) | 0,024 |

Примечание. Сравнительный анализ частот качественных параметров проведен с помощью критерия χ^2 ; средние уровни возраста, ИМТ рассчитаны в однофакторном дисперсионном анализе ANOVA.

Таблица 2. Частота табакокурения, потребления алкоголя у больных 1 и 2-й групп**Table 2.** The prevalence of smoking, alcohol consumption in patients of groups 1 and 2

| Группа больных | ОП и ХП (n=55), абс. (%) | РПЖ (n=45), абс. (%) | p |
|--|--------------------------|----------------------|-------|
| Никогда не курившие табак | 39 (60,0) | 30 (66,7) | >0,05 |
| Отказавшиеся от курения | 4 (6,2) | 6 (13,3) | >0,05 |
| Курящие табак | 22 (33,8) | 9 (20,0) | >0,05 |
| Индекс курильщика >10 пачка/лет | 17 (26,2) | 8 (17,8) | >0,05 |
| Индекс курильщика > 25 пачка/лет | 9 (13,8) | 6 (13,3) | >0,05 |
| Не потребляющие алкоголь в течение последнего года | 26 (40,0) | 26 (57,8) | >0,05 |
| Потребляющие алкоголь ≤2 раз в месяц в течение последнего года | 25 (38,5) | 12 (26,7) | >0,05 |
| Потребляющие алкоголь ≥1 раза в неделю в течение последнего года | 14 (21,5) | 7 (15,6) | >0,05 |
| Потребляющие алкоголь ≥1 раза в неделю в течение жизни | 20 (30,8) | 13 (28,9) | >0,05 |

Примечание. Сравнительный анализ частот табакокурения, потребления алкоголя между больными панкреатитом и РПЖ проведен с помощью критерия χ^2 .

проводилось с помощью критерия χ^2 . ОШ с 95% ДИ рассчитывали по таблице сопряженности с поправкой Мантеля-Хенцеля. Анализ связей главных признаков проводился с помощью логистического регрессионного анализа. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В **табл. 2** представлены результаты сравнительного анализа данных опросника по табакокурению и частотного опросника по потреблению алкоголя. Частота табакокурения значительно не различалась между 1 (33,8%) и 2-й (20,0) группами; $p > 0,05$. Внутри 1-й группы отмечены различия в частоте табакокурения при сравнении больных по полу (74,1 и 5,3%, у мужчин и женщин соответственно, $\chi^2 = 33,4$; $p < 0,001$), этиологии (63,2 и 21,7% больных алкогольным и билиарным ОП и ХП, $\chi^2 = 10,3$; $p = 0,001$). Внутри 2-й группы все женщины некурящие, среди мужчин частота табакокурения составила 40,9%; по стадии РПЖ различий в частоте табакокурения не выявлено (19,2 и 21,1% больных с I–II и III–IV стадией РПЖ; $p > 0,05$). Между 1 и 2-й группами не выявлено различий в частоте индекса курильщика >10 пачка/лет (26,2 и 17,8%; $p > 0,05$) или >25 пачка/лет (13,8 и 13,3%; $p > 0,05$). Число лиц, не потребляющих алкоголь в течение последнего года (40,0 и 57,8%; $p > 0,05$), потребляющих алкоголь ≤2 раз в месяц в течение последнего года (38,5 и 26,7%; $p > 0,05$), потребляющих алкоголь ≥1 раза в неделю в течение последнего года (21,5 и 15,6%; $p > 0,05$) и потребляющих алкоголь ≥1 раза в неделю в течение жизни (30,8 и 28,9%; $p > 0,05$), не различалось между 1 и 2-й группами. В 1-й группе отмечены гендерные различия в частоте потребления алкоголя ≥1 раза в неделю в течение по-

следнего года: 44,4 и 5,3% у мужчин и женщин соответственно ($\chi^2 = 14,4$; $p < 0,001$). Потребление алкоголя ≥1 раза в неделю в течение последнего года отмечено в 4,9 раза чаще при ОП (39,3%), чем при ХП (8,1%, $\chi^2 = 9,2$; $p = 0,002$). Среди больных РПЖ определены различия в частоте потребления алкоголя ≥1 раза в неделю в течение последнего года по полу: 27,3 и 4,3% у мужчин и женщин соответственно ($\chi^2 = 4,5$; $p = 0,034$).

Результаты сравнительного анализа средних уровней макронутриентов (множественный ковариационный анализ) между группами больных ОП, ХП и РПЖ представлены в **табл. 3**. Наиболее высокие показатели потребления общего, растительного, животного белка, общих углеводов, рафинированного сахара, животного жира, холестерина, насыщенных жирных кислот (НЖК), мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК), пищевых волокон и суточной энергоценности (СЭ) РП установлены среди больных РПЖ по сравнению с больными ОП и ХП. В обеих группах больных РП разбалансирован по жировому и углеводному компонентам, поскольку в его структуре преобладали высокая доля потребления общего жира (44,7 и 45,0% СЭ РП у больных панкреатитом и РПЖ) и недостаточное потребление общих углеводов (36,1, и 35,4% СЭ РП у больных ОП и ХП и РПЖ).

Результаты сравнительного анализа средних уровней витаминов и минеральных элементов (множественный ковариационный анализ) между группами больных ОП, ХП и РПЖ представлены в **табл. 4**. У больных РПЖ отмечены более высокие средние уровни потребления витаминов (β-каротина, витамина В₁, В₂, С, РР) и минеральных элементов (железа, калия, кальция, магния, натрия, фосфора), чем у больных ОП и ХП (**см. табл. 4**). Дефицитное потребление витаминов

Таблица 3. Средние показатели суточного потребления макронутриентов, СЭ в РП больных ОП, ХП и РПЖ*Table 3.* Average indicators of daily consumption of macronutrients, daily energy value in dietary intake in patients with AP, CP and PC

| Группа больных | ОП и ХП (n=55) | РПЖ (n=45) | P |
|---------------------------|----------------|--------------|-------|
| Общий белок, г/сут | 95,7±8,1 | 129,9±9,8 | 0,010 |
| Растительный белок, г/сут | 26,6±2,3 | 37,8±2,7 | 0,002 |
| Животный белок, г/сут | 69,1±6,2 | 92,1±7,5 | 0,023 |
| Общий жир, г/сут | 109,9±12,1 | 146,0±14,6 | >0,05 |
| Растительный жир, г/сут | 36,9±4,8 | 46,3±5,8 | >0,05 |
| Животный жир, г/сут | 73,0±8,1 | 99,8±9,8 | 0,041 |
| Углеводы, г/сут | 200,0±17,5 | 258,1±21,1 | 0,040 |
| НЖК, г/сут | 36,9±4,0 | 50,4±4,9 | 0,038 |
| МНЖК, г/сут | 38,2±4,6 | 54,0±5,5 | 0,033 |
| ПНЖК, г/сут | 22,5±2,6 | 25,2±3,1 | >0,05 |
| Холестерин, мг/сут | 382,8±52,4 | 448,4±63,4 | 0,038 |
| Крахмал, г/сут | 108,0±7,9 | 130,2±9,5 | >0,05 |
| Сахар, г/сут | 89,4±9,8 | 124,7±11,9 | 0,028 |
| Пищевые волокна, г/сут | 18,7±1,7 | 27,7±2,1 | 0,001 |
| СЭ, ккал/сут | 2214,3±207,4 | 2918,9±250,8 | 0,036 |

Примечание. ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; сравнительный анализ средних уровней потребления макронутриентов и СЭ проведен в множественном ковариационном анализе; исследуемые параметры стандартизованы по возрасту и ИМТ.

и минеральных элементов чаще встречалось в 1-й группе, чем при РПЖ: частоты дефицитного потребления витамина А составили 63,1 и 28,9% ($\chi^2=12,4$; $p<0,001$), β -каротина – 52,3 и 13,3% ($\chi^2=17,5$; $p<0,001$), витамина В₁ – 80,0 и 60,0% ($\chi^2=5,3$; $p=0,022$), витамина В₂ – 66,2 и 28,9% ($\chi^2=14,8$; $p<0,001$), витамина С – 36,9 и 8,9% ($\chi^2=11,0$; $p=0,001$), витамина Е – 58,5 и 37,8 ($\chi^2=4,6$; $p=0,033$), витамина РР – 70,8 и 35,6% ($\chi^2=13,4$; $p<0,001$), железа – 44,6 и 13,3 ($\chi^2=12,0$; $p=0,001$), калия – 41,5 и 13,3% ($\chi^2=10,1$; $p=0,002$), кальция – 81,5 и 55,6% ($\chi^2=8,7$; $p=0,003$), магния – 84,6 и 55,6% ($\chi^2=11,3$; $p=0,001$) среди больных 1 и 2-й групп соответственно.

Среди больных 1-й группы дефицитное потребление жирорастворимых витаминов А (93,3 и 54,8%, $\chi^2=6,8$; $p=0,009$) и витамина Е (80,0 и 48,4%, $\chi^2=4,2$; $p=0,041$) встречалось чаще в подгруппе больных с экскреторной недостаточностью ПЖ, чем в подгруппе больных с сохраненной экскреторной функцией ПЖ.

При однофакторном регрессионном анализе с независимыми переменными (наличие/отсутствие дефицитного потребления микроэлементов: витаминов А, В₁, В₂, С, Е, РР, железа, калия, кальция, магния, фосфора) и зависимыми переменными (наличие/отсутствие метаболических факторов риска, таких как АГ, ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия) в группе больных ОП и ХП шанс наличия гиперхолестеринемии ассоциирован с дефицитным потреблением витамина Е [Exp(V)=3,3, 95% ДИ 1,5–9,3; $p=0,027$].

Обсуждение

В систематическом обзоре и метаанализе проспективных когортных исследований (51 популяционное исследование

Таблица 4. Средние показатели суточного потребления витаминов и минеральных элементов в РП больных ОП, ХП и РПЖ*Table 4.* Average indicators of daily consumption of vitamins and minerals in dietary intake in patients with AP, CP and PC

| Группа больных | ОП и ХП (n=55) | РПЖ (n=45) | P |
|---------------------------------|----------------|---------------|-------|
| Витамин А, мкг рет экв/сут | 1284,4±258,5 | 2095,1±312,7 | 0,052 |
| β -Каротин, мкг/сут | 6477,8±778,0 | 10037,6±943,3 | 0,005 |
| Витамин В ₁ , мг/сут | 1,1±0,1 | 1,6±1,1 | 0,015 |
| Витамин В ₂ , мг/сут | 1,6±0,2 | 2,3±0,2 | 0,020 |
| Витамин С, мг/сут | 143,8±20,5 | 256,7±24,8 | 0,001 |
| Витамин Е, мг ток экв/сут | 16,4±1,7 | 19,4±2,1 | 0,271 |
| Витамин РР, мг/сут | 17,6±1,6 | 23,7±1,9 | 0,015 |
| Железо, мг/сут | 16,9±1,5 | 24,9±1,8 | 0,001 |
| Калий, мг/сут | 3192,4±282,3 | 4272,5±341,4 | 0,018 |
| Кальций, мг/сут | 794,5±68,9 | 1014,5±83,4 | 0,048 |
| Магний, мг/сут | 310,0±28,4 | 423,8±34,4 | 0,014 |
| Натрий, мг/сут | 4702,7±384,9 | 6072,0±465,6 | 0,028 |
| Фосфор, мг/сут | 1366,1±116,6 | 1809,0±141,0 | 0,019 |

Примечание. Сравнительный анализ средних уровней потребления витаминов и минеральных элементов проведен в множественном ковариационном анализе; исследуемые параметры стандартизованы по возрасту и ИМТ.

с участием более 3 млн человек и около 11 тыс. больных с заболеваниями ПЖ) изучено влияние 31 фактора риска [30]. Три из них признаны наиболее важными при заболеваниях ПЖ: табакокурение (ОШ 1,87; 95% ДИ 1,54–2,27), ожирение (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,15–1,92), интенсивное потребление алкоголя (ОШ 1,37; ДИ 95%, 1,19–1,58), причем табакокурение и интенсивное потребление алкоголя оказывали большее влияние на риск ОП и ХП, чем на РПЖ [30]. Однако имеются и противоположные данные. Как известно, только у 3–5% злоупотребляющих алкоголем лиц развивается ХП, что позволяет предположить, что в дополнение к эффектам алкоголя другие факторы риска должны играть ключевую роль при прогрессировании заболевания ПЖ [31]. Этанол увеличивает риск ОП при наличии второго фактора риска, например, табакокурения [31]. В нашем исследовании табакокурение и потребление алкоголя ≥ 1 раза в неделю часто встречались у одних и тех же больных. В экспериментальных исследованиях показано, что алкоголь может усиливать действие других факторов на ПЖ: для инициирования ОП в модели на животных необходимы супрафизиологические дозы холецистокинина или его аналога церулеина при добавлении алкоголя в достаточно физиологических дозах [32].

Систематический обзор связи диеты с ОП не подтвердил роль несбалансированного РП как единственной причины заболевания: длительная диета, обогащенная белками, жирами, может работать как кофактор с желчными камнями или алкоголем, вызывая приступ ОП [18]. Наиболее значимыми пищевыми факторами в развитии ХП являются употребление

мяса, жирных мясных бульонов ($\chi^2=34,9, p=0,001$) и выпечки ($\chi^2=20,98, p=0,01$) [33]. Показано, что наиболее значимыми панкреопротективными факторами в диете являются потребление овощей (ОР 0,71; 95% ДИ 0,57–0,88) и фруктов (ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,90) [30]. Потребление овощей более тесно связано с защитой от ОП, потребление фруктов – от РПЖ [34]. Вероятный механизм влияния РП с высоким содержанием жиров и калорий на развитие РПЖ изучен в экспериментальном исследовании [35]. На фоне диеты с высоким содержанием жиров и калорий отмечены более обширное воспаление, фиброз ПЖ и более значительно прогрессирующие панкреатические интраэпителиальные неоплазии, что связано с нарушением регуляции аутофагии в очагах неоплазий, а при секвенировании экзома указанных неоплазий выявлены многочисленные генетические мутации, в частности, уникальная мутация в киназном домене mTOR, характерная для высокожировой диеты [32]. Кроме того, интересным является не только изучение РП в качестве триггерного фактора воспалительных заболеваний ПЖ, но и особенности фактического питания (дефицитное потребление макро- и микронутриентов, витаминов), ассоциированные с уже приобретенными болезнями ПЖ. Наши данные сопоставимы с результатами ранее проведенного исследования, в котором показано, что больные ХП из-за появления абдоминальных болей значительно меняют РП в сторону уменьшения потребления минеральных элементов и витаминов по сравнению с группой контроля [36]. Однако существует и противоположное мнение: несмотря на то, что среди больных ХП показатели качества питания (индекс здорового питания, показатель средиземноморской диеты) ниже, потребление макронутриентов, жирорастворимых витаминов и СЭ РП не различалось по сравнению с контрольной группой [37].

В последние годы накопились данные, свидетельствующие о том, что гиповитаминозы часто сопровождают болезни ПЖ [38–41]. В экспериментальном исследовании витамин-А-дефицитная диета вызывала внутриостровковую дилатацию сосудов ПЖ и уменьшение сывороточных уровней инсулина, глюкагона и С-пептида; дефицит витамина А изменял структуру и функции ПЖ, уменьшая клетки островков, возможно, вызывая клеточный стресс-опосредованный апоптоз и уменьшая стеароил-Ко-А-декарбоксилазу 1-опосредованный синтез олеиновой кислоты [38]. В нашем исследовании дефицитное потребление витаминов А и Е практически в 2 раза чаще обнаружено у больных 1-й группы с экскреторной недостаточностью. Уровни потребления водорастворимых витаминов и минеральных элементов также могут по-разному влиять на заболевания ПЖ. Так, в экспериментальном исследовании гиперфолатемия связана с улучшенным прогнозом вы-

живаемости при экскреторной недостаточности ПЖ [39], тогда как в метаанализе авторы сообщили об обратной связи между потреблением фолиевой кислоты и риском РПЖ [40]. Витамин В₁ необходим для нормальной функции ацинарных клеток ПЖ, а его дефицит негативно влияет как на экзокринную, так и на эндокринную функции ПЖ [41]. Добавление магния значительно снижает преждевременную активацию протеазы, уменьшает отек, некроз ПЖ и тяжесть ОП, тогда как пищевой дефицит магния увеличивает восприимчивость ПЖ к патологическим раздражителям (активация протеазы наблюдается даже при низких концентрациях церулеина, которые обычно не вызывают повреждение ПЖ) [42].

Заключение

Во многих исследованиях показана ассоциация поведенческих факторов риска (табакокурения, потребления алкоголя, фактического питания) с риском ОП, ХП, РПЖ. В нашем исследовании среди обследованных больных ОП, ХП и РПЖ не выявлено различий в частоте табакокурения и потребления алкоголя. Наиболее высокие показатели основных макронутриентов (кроме общего жира), СЭ РП, витаминов (кроме витаминов А, Е), минеральных элементов определены у больных РПЖ, чем в группе больных ОП и ХП. Среди больных ОП и ХП при экскреторной недостаточности ПЖ отмечено более низкое потребление жирорастворимых витаминов. Получены данные о связи гиперхолестеринемии с дефицитным потреблением витамина Е в группе больных ОП и ХП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Источник финансирования. Работа выполнена по государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» № АААА-А17-117112850280-2.

Благодарность. Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук Е.Г. Веревкину за помощь в математических расчетах и кандидату медицинских наук, доценту кафедры внутренних болезней ФГБУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Т.С. Суворовой за помощь в наборе пациентов.

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия
ДИ – доверительный интервал
ИМТ – индекс массы тела
ОП – острый панкреатит
ОР – относительный риск
ОШ – отношение шансов

ПЖ – поджелудочная железа
РП – рацион питания
РПЖ – рак поджелудочной железы
СД – сахарный диабет
СЭ – суточная энергоценность
ХП – хронический панкреатит

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит алкогольной этиологии. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):15-28 [Kucheryavy YuA. Chronic pancreatitis of alcoholic etiology. *Consilium Medicum*. 2006;8(5):15-28 (in Russian)].
2. Loly JP, Meurisse N, Gast P, et al. Alcohol and Pancreatic Complications. *Rev Med Liege*. 2019;74(5-6):342-8.
3. Kume K, Masamune A, Ariga H, Shimosegawa T. Alcohol Consumption and the Risk for Developing Pancreatitis: A Case-Control Study in Japan. *Pancreas*. 2015;44(1):53-8. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-08-0880
4. Wang YT, Gou YW, Jin WW, et al. Association Between Alcohol Intake and the Risk of Pancreatic Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies. *BMC Cancer*. 2016;16:212. DOI:10.1186/s12885-016-2241-1

5. Go VL, Gukovskaya A, Pandol SJ. Alcohol and pancreatic cancer. *Alcohol*. 2005;35(3):205-11 DOI:10.1016/j.alcohol.2005.03.010
6. Barreto SG. How does cigarette smoking cause acute pancreatitis? *Pancreatology*. 2016;16(2):157-63. DOI:10.1016/j.pan.2015.09.002
7. Aune D, Schlesinger S, Norat T, et al. Body mass index, abdominal fatness and pancreatic cancer risk: a systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23(4):843-52. DOI:10.1007/s10654-017-0353-9
8. Lynch SM, Vrieling A, Lubin JH, et al. Cigarette Smoking and Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis From the Pancreatic Cancer Cohort Consortium. *Am J Epidemiol*. 2009;70(4):403-13. DOI:10.1093/aje/kwp134
9. Bosetti C, Rosato V, Li D, et al. Diabetes, antidiabetic medications, and pancreatic cancer risk: an analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium. *Ann Oncol*. 2014;25(10):2065-72. DOI:10.1093/annonc/mdl276
10. Andriulli A, Ippolito AM, Festa V, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency, as Assessed by Fecal Elastase-1 Levels, in Diabetic Patients: An Estimate of Prevalence in Prospective Studies. *J Diabetes Metab*. 2014;5:379. DOI:10.4172/2155-6156.1000379
11. Ye X, Lu G, Huai J, Ding J. Impact of Smoking on the Risk of Pancreatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124075. DOI:10.1371/journal.pone.0124075
12. Law R, Parsi M, Lopez R. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2010;10(1):54-9. DOI:10.1159/000225927
13. Lin HH, Chang HY, Chiang YT. Smoking, drinking, and pancreatitis: a population-based cohort study in Taiwan. *Pancreas*. 2014;43(7):1117-22. DOI:10.1097/MPA.0000000000000209
14. Sun X, Huang X, Zhao R, Chen B. Meta-analysis: Tobacco smoking may enhance the risk of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2015;15(3):286-94. DOI:10.1016/j.pan.2015.03.001
15. Shakeri R, Kamangar F, Mohamadnejad M, et al. Opium use, cigarette smoking, and alcohol consumption in relation to pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(28):e3922. DOI:10.1097/MD.0000000000003922
16. Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, et al. TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(6):1195-203. DOI:10.1016/j.sjbs.2016.05.012
17. Григорьева И.Н. Острый и хронический панкреатит. Новосибирск: Наука, 2011 [Grigor'eva IN. Acute and chronic pancreatitis. Novosibirsk: Nauka, 2011 (in Russian)].
18. Thomas T, Mah L, Barreto SG. Systematic Review of Diet in the Pathogenesis of Acute Pancreatitis: A Tale of Too Much or Too Little? *J Gastroenterol*. 2012;18(5):310-5. DOI:10.4103/1319-3767.101124
19. Hong Y, Jia Y, Su Y, et al. High-Fat Diet Aggravates Acute Pancreatitis via TLR4-Mediated Necroptosis and Inflammation in Rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:8172714. DOI:10.1155/2020/8172714
20. Storck LJ, Imoberdorf R, Ballmer PE. Nutrition in Gastrointestinal Disease: Liver, Pancreatic, and Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Med*. 2019;8(8):E1098. DOI:10.3390/jcm8081098
21. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Бидеева Т.В. Статус питания больных хроническим панкреатитом. *Терапевтический архив*. 2016;88(2):81-9 [Maev IV, Kucheryavyy YA, Andreev DN, Bideeva TV. Nutritional status in patients with chronic pancreatitis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter Arkh)*. 2016;88(2):81-9 (in Russian)]. DOI:10.17116/terarkh201688281-89
22. Domínguez-Muñoz JE, Phillips M. Nutritional Therapy in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018;47(1):95-106. DOI:10.1016/j.gtc.2017.09.004
23. Zheng J, Guintier MA, Merchant AT, et al. Dietary Patterns and Risk of Pancreatic Cancer: A Systematic Review. *Nutr Rev*. 2017;75(11):883-908. DOI:10.1093/nutrit/nux038
24. Molina-Montes E, Sánchez M-J, Buckland G, et al. Mediterranean diet and risk of pancreatic cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Br J Cancer*. 2017;116(6):811-20. DOI:10.1038/bjc.2017.14
25. Schulpen M, Peeters PH, van den Brandt PA. Mediterranean Diet Adherence and Risk of Pancreatic Cancer: A Pooled Analysis of Two Dutch Cohorts. *Int J Cancer*. 2019;144(7):1550-60. DOI:10.1002/ijc.31872
26. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas*. 2016;45:819-25. DOI:10.1097/MPA.0000000000000657
27. Brunner E, Stallone D, Juneja M, et al. Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food frequency questionnaire and validity against biomarkers. *Br J Nutr*. 2001;86(3):405-14. DOI:10.1079/bjn2001414
28. Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Басва В.С., и др. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода. *Вопр. питания*. 1998;67(3):8-13 [Martinchik AN, Baturin AK, Baeva VS, et al. Development of the method of research of actual nutrition according to the analysis of the frequency of food consumption: the creation of a questionnaire and an overall assessment of the reliability of the method. *Problems of Nutrition*. 1998;67(3):8-13 (in Russian)].
29. Даминова Л.Т., Муминова С.У. Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (обзор литературы). *Международный эндокринологический журнал*. 2018;14(1):55-9 [Daminova LT, Muminoва SU. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency (review). *International Journal of Endocrinology*. 2018;14(1):55-9 (in Russian)]. DOI:10.22141/2224-0721.14.1.2018.127093
30. Alsamarrai A, Das SLM, Windsor JA, Petrov MS. Factors That Affect Risk for Pancreatic Disease in the General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12(10):1635-44. DOI:10.1016/j.cgh.2014.01.038
31. Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci*. 2017;62(7):1702-12. DOI:10.1007/s10620-017-4602-2
32. Singhvi A, Yadav D. Myths and Realities about alcohol and smoking in chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(5):355-61. DOI:10.1097/MOG.0000000000000466
33. Михайлова О.Д., Вахрушев Я.М., Григус Я.И. Характеристика особенностей питания больных хроническим панкреатитом в городской и сельской местности. *Вятский мед. вестн.* 2018;1(57):51-7 [Mikhailova OD, Vakhrushev YM, Grigus YI. Characteristics of the nutritional characteristics of patients with chronic pancreatitis in urban and rural areas. *Vyatka Medical Bulletin*. 2018;1(57):51-7 (in Russian)].
34. Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Romozi K, Ponikvar R. Factors Affecting Outcome in Acute Hypertriglyceridemic Pancreatitis Treated with Plasma Exchange: An Observational Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(7):e102748. DOI:10.1371/journal.pone.0102748
35. Chang HH, Moro A, Takakura K, et al. Incidence of Pancreatic Cancer Is Dramatically Increased by a High Fat, High Calorie Diet in KrasG12D Mice. *PLoS One*. 2017;12(9):e0184455. DOI:10.1371/journal.pone.0184455
36. Bhardwaj P, Thareja S, Prakash S, Saraya A. Micronutrient antioxidant intake in patients with chronic pancreatitis. *Trop Gastroenterol*. 2004;25(2):69-72.
37. Roberts KM, Golian P, Nahikian-Nelms M, et al. Does the Healthy Eating Index and Mediterranean Diet Score Identify the Nutritional Adequacy of Dietary Patterns in Chronic Pancreatitis? *Dig Dis Sci*. 2019;64(8):2318-26. DOI:10.1007/s10620-019-05536-3
38. Reddy MRG, Venkata MS, Putcha UK, Jeyakumar SM. Vitamin A deficiency induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in pancreatic islet cells: Implications of stearyl-CoA desaturase 1-mediated oleic acid synthesis. *Exp Cell Res*. 2018;364(1):104-12. DOI:10.1016/j.yexcr.2018.01.040
39. Soetart N, Rochel D, Drut A, Jaillard L. Serum cobalamin and folate as prognostic factors in canine exocrine pancreatic insufficiency: An observational cohort study of 299 dogs. *Vet J*. 2019;243:15-20. DOI:10.1016/j.tvjl.2018.11.003
40. Larsson SC, Håkansson N, Giovannucci E, Wolk A. Folate intake and pancreatic cancer incidence: a prospective study of Swedish women and men. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(6):407-13. DOI:10.1093/jnci/djj094
41. Sabui S, Subramanian VS, Kapadia R, Said HM. Adaptive regulation of pancreatic acinar mitochondrial thiamin pyrophosphate uptake process: possible involvement of epigenetic mechanism(s). *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;31(5):G448-55. DOI:10.1152/ajpgi.00192.2017
42. Schick V, Scheiber JA, Mooren FC, et al. Effect of magnesium supplementation and depletion on the onset and course of acute experimental pancreatitis. *Gut*. 2014;63(9):1469-80. DOI:10.1136/gutjnl-2012-304274

Статья поступила в редакцию / The article received: 11.10.2020



OMNIDOCTOR.RU