

Хронический панкреатит: перспективы раннего выявления

Е.М. Леденева✉, А.Л. Верткин, Ю.В. Седякина, С.С. Курджиева, М.М. Шамуилова

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

За последние 10 лет уровень заболеваемости хроническим панкреатитом (ХП) вырос в 4 раза и насчитывает 27,4–50 случаев на 100 тыс. взрослого населения. В практике амбулаторного врача-гастроэнтеролога больные ХП составляют около 35–45%, в гастроэнтерологическом отделении стационара – до 20–45%. Критерии ХП по данным методов визуализации – фиброз, расширение и деформация протоков, кальцинаты в паренхиме поджелудочной железы или ее атрофия – формируются на поздней стадии заболевания, в то же время диагностика заболевания на стадии с потенциально обратимыми изменениями остается сложной задачей ввиду отсутствия четких диагностических инструментальных и лабораторных маркеров подтверждения минимальных изменений в паренхиме поджелудочной железы. Однако некоторые методы в совокупности с детальным сбором анамнеза, выявлением значимых факторов риска и сопоставлением их с клинической картины все же представляют собой интерес для ранней диагностики хронического панкреатита.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, M-ANNHEIM, ранняя диагностика, острый панкреатит, болевой синдром

Для цитирования: Леденева Е.М., Верткин А.Л., Седякина Ю.В., Курджиева С.С., Шамуилова М.М. Хронический панкреатит: перспективы раннего выявления. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):308–312. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202221

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Chronic pancreatitis: prospects for early detection: A review

Ekaterina M. Ledeneva✉, Arkadiy L. Vertkin, Iuliia V. Sediakina, Marina M. Shamuilova, Svetlana S. Kurdjieva

Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

Abstract

Over the last 10 years, the incidence of chronic pancreatitis (CP) has increased 4 times and nowadays is about 27.4–50 cases per 100 000 adults. In the outpatient gastroenterologist practice, patients with CP account for about 35–45%, in the hospital gastroenterology department – up to 20–45%. CP criteria according to imaging methods – fibrosis, duct dilatation and deformation, calcifications in the pancreatic parenchyma or its atrophy – are formed at a late stage of the disease. Simultaneously, diagnosis at the early stage with potentially reversible changes remains difficult, due to the lack of clear instrumental and laboratory findings confirming minimal changes in the pancreas. However, some methods in combination with a detailed history taking, risk factors identification in comparison with the clinical features are of interest for the early diagnosis of chronic pancreatitis.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreas, M-ANNHEIM, early diagnosis, acute pancreatitis, pain syndrome

For citation: Ledeneva EM, Vertkin AL, Sediakina IuV, Shamuilova MM, Kurdjieva SS. Chronic pancreatitis: prospects for early detection: A review. *Consilium Medicum.* 2023;25(5):308–312. DOI: 10.26442/20751753.2023.5.202221

Актуальность

Хронический панкреатит (ХП) является мультидисциплинарной проблемой, с которой может столкнуться не только профильный специалист-гастроэнтеролог, но и терапевт, педиатр, эндокринолог, хирург и врач общей практики. За последние 10 лет уровень заболеваемости ХП вырос в 4 раза и составляет 27,4–50 случаев на 100 тыс. взрослого населения. В практике амбулаторного врача-гастроэнтеролога

больные ХП составляют около 35–45%, в гастроэнтерологическом отделении стационара – до 20–45% [1].

Введение

Общие критерии ХП по данным методов визуализации – фиброз, расширение и деформация протоков, кальцинаты в паренхиме поджелудочной железы (ПЖ) или ее атрофия – формируются на поздней стадии заболевания [2].

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Леденева Екатерина Михайловна** – ординатор каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: docled@yandex.ru

Верткин Аркадий Львович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», засл. деят. науки России. E-mail: kafedrakf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8975-8608; SPIN-код: 9605-9117

Седякина Юлия Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: sedyakinayulia@gmail.com; SPIN-код: 2897-5838

Шамуилова Марина Мириковна – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова». E-mail: kafedrakf@mail.ru; SPIN-код: 7201-2830

Курджиева Светлана Сергеевна – ассистент каф. терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова»

✉ **Ekaterina M. Ledeneva** – Resident, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: docled@yandex.ru

Arkadiy L. Vertkin – D. Sci. (Med.), Prof., Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kafedrakf@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8975-8608; SPIN code: 9605-9117

Iuliia V. Sediakina – Cand. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: sedyakinayulia@gmail.com; SPIN code: 2897-5838

Marina M. Shamuilova – D. Sci. (Med.), Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry. E-mail: kafedrakf@mail.ru; SPIN code: 7201-2830

Svetlana S. Kurdjieva – Assistant, Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

На этом этапе потребность в медицинской помощи возникает уже в связи с наличием осложнений; необратимость фиброза ПЖ существенно снижает вероятность благоприятного прогноза у данной категории пациентов. В то же время стадия заболевания с потенциально обратимыми морфологическими и функциональными изменениями – «ранний, предполагаемый панкреатит» – представляет сложность для клинициста в диагностическом плане, поскольку на данный момент не существует четких диагностических маркеров подтверждения минимальных начальных изменений в паренхиме ПЖ.

Арсенал современной лабораторной диагностики и методов визуализации применим лишь для диагностики ХП на поздних стадиях, что подчеркивает ключевую роль детального сбора анамнеза и комплексной оценки совокупности факторов риска для ранней диагностики ХП.

Заподозрить и искать: что мы можем на ранних стадиях?

Ведущая роль в формировании ХП отводится злоупотреблению алкоголем, курению и наследственным генным мутациям [3]. Употребление алкоголя как пусковой фактор развития ХП наблюдается у 70–80% больных ХП [4]. Однако этиология данного заболевания крайне разнообразна – лишь у 4% лиц, злоупотребляющих алкоголем, в последующем разовьются симптомы ХП.

Определить наличие этиологических факторов: классификация M-ANNHEIM

Из существующих ныне классификаций наиболее полно учитывающей многофакторную природу данного заболевания является классификация M-ANNHEIM. Она учитывает следующие моменты: (М)ультифакторность, употребление (А)лкоголя, (N)икотиновая зависимость, (N)утритивные факторы, (Н)аследственность, (Е)ффферентные факторы, (I)ммунологические факторы, (М)етаболические факторы.

1. Алкоголь

Ранее алкогольный панкреатит определялся как развитие панкреатита у лиц, употребляющих более 80 г этанола в день в течение нескольких лет [5]. Однако на сегодняшний день доказано, что меньшее употребление алкоголя (умеренно повышенное – 20–80 г в день и умеренное <20 г в день) также способно провоцировать развитие ХП, ключевой момент – регулярность [6].

2. Курение

Никотин – доказанный фактор риска прогрессирования ХП и фиброобразования ПЖ [7]. При сборе анамнеза необходимо помимо установления факта курения выяснить индекс пачко-лет. Для этого количество выкуриваемых пачек сигарет в день умножается на количество лет, в течение которых пациент курит.

3. Нутритивные факторы

По некоторым данным, преобладание в питании жиров и белков может быть ассоциировано с воспалительными изменениями в ПЖ [8]. Доказана связь гиперлипидемии с рецидивирующим острым панкреатитом (ОП), который в свою очередь может предшествовать перерождению в ХП [9].

4. Наследственность

Наследственный характер ХП можно заподозрить при выявлении закономерности в его возникновении в конкретной семье. Перед этим должны быть исключены другие этиологические факторы ХП. Мутации в генах *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* ассоциированы с развитием наследственного панкреатита [10–12].

5. Эффферентные, иммунологические и метаболические факторы

К эффферентным факторам, влияющим на отток секрета из ПЖ, относятся сдавление панкреатического протока

опухолью, посттравматические стенозы протоков ПЖ и дисфункция сфинктера Одди [9].

Одной из врожденных причин обструктивного панкреатита может быть добавочный проток ПЖ, который присутствует у здоровых людей и в норме. Он либо соединяется с вирсунговым протоком и впадает в двенадцатиперстную кишку (ДПК) через большой дуоденальный сосочек, либо открывается в ДПК самостоятельно через малый дуоденальный сосочек. В ряде случаев в результате нарушения эмбриогенеза нарушается формирование нормальной протоковой системы ПЖ и главную функцию по ее дренированию берет на себя добавочный проток. Распространенность данной патологии в популяции – около 10% [13]. В основном данная аномалия протекает бессимптомно, но в случае несоответствия диаметра малого сосочка количеству поступающего в него панкреатического сока происходит нарушение оттока секрета ПЖ, что может спровоцировать развитие обструктивного ХП. Обострению данного порока могут способствовать также и главные этиологические факторы ХП – алкоголь и курение – что еще раз подчеркивает первостепенную роль внешних этиологических факторов в формировании ХП.

К иммунологическим факторам риска развития ХП относят аутоиммунный панкреатит, ХП при синдроме Шегрена, а также ХП при первичном склерозирующем холангите и первичном билиарном циррозе.

Данная классификация предполагает также стадирование ХП в зависимости от наличия/отсутствия болевой синдрома в сочетании с экзо-/эндокринной недостаточностью, а также оценку тяжести течения ХП. Однако на начальном этапе заболевания болевой синдром может быть единственным проявлением ХП [14], поэтому остановимся на этиологической классификации M-ANNHEIM и перейдем к дальнейшим способам раннего выявления ХП.

Болевой синдром в помощь при ранней диагностике ХП

После установления наличия у пациентов предрасполагающих к развитию ХП факторов необходимо оценить анамнез и клинические проявления заболевания.

Одним из наиболее частых факторов риска развития ХП являются предшествующие ему эпизоды ОП, проявлением которого является интенсивный болевой синдром. В исследовании NAPS2, в котором приняли участие почти 900 пациентов, эпизоды ОП предшествовали постановке диагноза ХП у 70,7% пациентов. При анализе данных (данных пациентов с подтвержденным диагнозом ХП) установлено, что факторами, повышающими вероятность развития ХП на фоне эпизодов ОП, являются более молодой возраст при постановке диагноза ХП, белая раса, боли в животе, псевдокисты и расширение/стриктура протоков ПЖ, в то время как факторами, связанными с более низкими шансами наличия предшествующего ОП, стали экзокринная недостаточность и атрофия ПЖ [15].

В ретроспективном исследовании, проводимом с 2012 по 2020 г., среди 274 пациентов примерно у 37,6% пациентов до постановки диагноза ХП не наблюдалось предшествующего приступа ОП. У данной категории пациентов чаще выявлялись образования камней в протоках ПЖ, а объем ПЖ сокращался быстрее [16]. Понимание разных механизмов формирования ХП с предшествующим ОП или без такового может помочь в раннем выявлении пациентов с повышенным риском развития ХП. *Молодой возраст, алкогольный анамнез, эпизоды ОП, наличие псевдокист, стриктур протоков ПЖ, болевой абдоминальный синдром* являются наиболее вероятными маркерами дальнейшего прогрессирования воспалительных и фиброзных изменений ПЖ и развития ХП.

Наличие только лишь болевого синдрома у пациента без факторов риска и наличия дополнительных симптомов не является достаточным для постановки диагноза ХП. Одна-

ко абдоминальная боль при ХП является многокомпонентным процессом, и детализация ее характеристик может помочь в правильной трактовке происхождения.

Классическая «опоясывающая боль» при обострении ХП, возникающая при обострении заболевания, может отличаться от боли, связанной со структурной перестройкой ПЖ. «Опоясывающие боли» возникают не только в связи с поражением ПЖ, но также обусловлены скоплением газов в поперечной ободочной кишке. На высоте приступа из-за выраженного метеоризма боль может приобретать разлитой характер, имитируя картину «острого живота» (реактивное воспаление примыкающей к ПЖ брюшины) [17]. При прогрессировании фиброза, формировании псевдокист, развитии внутрипротоковой гипертензии боль становится более локализованной – она определяется в эпигастральной области и/или левом подреберье, усиливается после еды и уменьшается при голодании, в положении сидя и наклоне вперед [18].

Лабораторная и инструментальная диагностика – все ли так безнадежно?

Панкреатическая эластаза – информативно, но поздно

«Золотым стандартом» лабораторной диагностики ХП является определение уровня панкреатической эластазы в кале [19], однако этот метод несовершенен и имеет диагностическую ценность только при выраженной экзокринной недостаточности ПЖ (ЭкзНПЖ). ЭкзНПЖ представляет собой состояние недостаточной пищеварительной способности (коэффициент абсорбции жира <93%), вызванное тяжелой потерей экзокринной функции ПЖ, несмотря на различную компенсацию за счет усиления внепанкреатического липолиза [20]. Выраженность ЭкзНПЖ можно разделить на 4 стадии [21]:

- *стадия I* (мягкая) характеризуется уровнем панкреатической эластазы 100–200 мкг/г – на данном этапе отсутствуют клинические и/или лабораторные признаки стеатореи; при наличии стеатореи стоит рассмотреть непанкреатические причины;
- *стадия II* (умеренная) – уровень эластазы снижается до <100 мкг/г, однако также отсутствуют признаки стеатореи;
- *стадия III* – продолжает снижаться уровень эластазы, а также падает коэффициент абсорбции жира (на этом этапе может быть выявлено повышение уровня нейтрального жира в копрограмме), что сопровождается первыми признаками стеатореи при нормальном уровне жирорастворимых витаминов в сыворотке крови без нутритивной недостаточности;
- *стадия IV* – отклонение всех перечисленных параметров, а также появление признаков нутритивной недостаточности.

При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%. Также следует отметить тот факт, что чувствительность данного метода резко снижается при состояниях, сопровождающихся ускорением пассажа по кишечнику (диарея, полифекалия), а также вследствие бактериального гидролиза эластазы при синдроме избыточного бактериального роста.

Применение заместительной ферментной терапии на стадиях I и II может быть не лучшим подходом в лечении ранней стадии заболевания, поскольку на данном этапе резервные способности ПЖ могут быть восстановлены без применения ферментной терапии, а их использование может, наоборот, привести к прогрессированию ЭкзНПЖ [21].

Термин ЭкзНПЖ относится строго к стадиям III и IV, которые следует лечить с помощью ферментных препаратов, – на этом этапе определение панкреатической эластазы имеет существенную диагностическую ценность, при

этом стадия IV также требует добавления питательных микроэлементов [20, 21]. Соответственно, можно сделать вывод, что эластаза-1 кала имеет недостаточную диагностическую ценность при раннем ХП: метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью лишь при тяжелой степени ЭкзНПЖ, что нехарактерно для раннего панкреатита [22].

Следует также подчеркнуть, что уровень эластазы ниже нормы, но выше 50 мкг/г может встречаться при различных состояниях, таких как пожилой возраст, диабет, синдром раздраженного кишечника, воспалительные заболевания кишечника, почечная недостаточность и пр. [23], что может привести к неверной интерпретации данного анализа и гипердиагностике ХП.

Дыхательные тесты – перспективный, но пока недоступный метод

На данный момент разработаны дыхательные тесты с применением C13-меченных липидов. Суть метода заключается в приеме пробной порции пищи вместе с C13-мечеными липидами, которые в дальнейшем должны быть переработаны липазой ПЖ до всасываемых моноглицеридов и свободных жирных кислот, которые затем поступают в печень, где при дальнейшей их обработке вырабатывается ¹³CO₂, который транспортируется в легкие и выдыхается. Чем меньше количество выделяемого ¹³CO₂, тем больше недостаточность липазы, а соответственно, и ЭкзНПЖ [24].

Перспектива данного метода заключается в возможности выявить ЭкзНПЖ на легкой и умеренной стадиях, а также возможности оценить эффективность проводимой заместительной ферментной терапии. В России данный метод пока недоступен.

Ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография брюшной полости – найдем ли мы то, что ищем?

Объединенным Европейским гастроэнтерологическим обществом предложены следующие критерии диагностики раннего ХП: деформированный проток ПЖ >3 мм; гиперэхогенная стенка протока ПЖ и ее неравномерность. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости имеет ограниченную ценность в диагностике раннего ХП, поскольку изменения протоков при данном виде исследования не различимы. Однако этот метод полезен в дифференциальной диагностике абдоминального болевого синдрома (с целью исключения других причин болей в животе), а также для оценки прогрессирования ХП в динамике – выявляются дилатация главного панкреатического протока (ГПП), внутрипротоковые отложения кальция, а также истончение паренхимы ПЖ и неравномерность ее контуров.

Маркерами ХП при компьютерно-томографическом исследовании являются атрофия железы, дилатация ГПП, наличие конкрементов в протоках, интра- или перипанкреатические кисты, тромбоз селезеночной вены, которые также формируются на поздних стадиях заболевания [23].

С помощью магнитно-резонансной томографии лучше визуализируются жидкостные структуры – ГПП и псевдокисты. У пациентов без специфических изменений на компьютерной томографии с помощью магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) можно выявить начальную дилатацию ГПП, стриктуры и патологические ответвления ГПП, которые являются маркерами раннего ХП [25].

Эндоскопическая ультрасонография

При отсутствии изменений по данным компьютерной томографии и МРХПГ следует выполнить эндоскопическую ультрасонографию (ЭУС). В данном случае сканирование проводят непосредственно через стенку желудка

Таблица 1. Критерии диагностики Rosemont по ЭУС					
Признак	Определение	Критерии		Ранг	Гистологическая корреляция
		главные	дополнительные		
Гиперэхогенные очаги с тенью	Эхогенные структуры ≥ 2 мм в длину и ширину с тенью	А		1	Кальциноз паренхимы
Дольчатость	Хорошо отграниченные структуры размером ≥ 5 мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром			2	Неизвестно
С ячеистостью	Наличие смежных ≥ 3 долек	В			
Без ячеистости	Наличие несмежных долек		Да		
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры, фокусы ≥ 2 мм в длину и ширину без тени		Да	3	Неизвестно
Кисты	Анэхогенные, закругленной/эллиптической структуры, с перемычками или без них		Да	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи ≥ 3 мм в длину по крайней мере в 2 различных направлениях относительно плоскости изображения		Да	5	Неизвестно
<i>Протоковые признаки ХП</i>					
Конкременты в ГПП	Эхогенные структура(-ы) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура ГПП	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Неизвестно
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структуры цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущие от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структуры цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущие от ГПП, $\geq 3,5$ мм в теле или $> 1,5$ мм в хвосте		Да	3	Расширение ГПП
Расширение ГПП			Да	4	
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами $> 50\%$ ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

и ДПК, что позволяет наиболее точно оценить структуру органа и состояние протоковой системы. Критерии для обнаружения незначительных изменений в структуре паренхимы и протоков ПЖ представлены в табл. 1.

Критерии диагноза ХП по данным ЭУС:

1. Определенный ХП:

- 1 главный А признак (+) ≥ 3 дополнительных признака;
- 1 главный А признак (+) главный В признак;
- 2 главных А признака.

2. Предположительный ХП:

- 1 главный А признак (+) < 3 дополнительных признака;
- 1 главный В признак (+) ≥ 3 дополнительных признака;
- ≥ 5 дополнительных признаков (любых).

3. Неопределенный ХП:

- 3–4 дополнительных признака, отсутствие главных признаков;
- 1 главный В признак или в сочетании с < 3 дополнительными признаками.

Данный метод представляет наибольшую диагностическую ценность при выявлении раннего ХП, однако доступен не во всех учреждениях.

Заключение

В настоящее время диагностика ХП на ранних стадиях остается сложной задачей ввиду неспецифической картины и отсутствия достоверных критериев визуализации. Среди методов, наиболее применимых для диагностики раннего ХП, следует отметить ЭУС, а также МРХПГ. Определение панкреатической эластазы также применимо по большей части к выраженной экзо-/эндокринной недостаточности ПЖ, формирующейся на поздних стадиях, однако, возможно, в будущем в терапевтическую практику будут внедрены дыхательные тесты с возможностью ранней диагностики ХП. Поэтому в сложившихся условиях важная роль должна отводиться детальному сбору анамнеза, выявлению значимых факторов риска и сопоставлению их с клинической картиной (молодой возраст, алкогольный анамнез, эпизоды ОП, начальные изменения протоков ПЖ, болевой абдоминальный синдром). Для диагностики раннего панкреатита необходим новый подход, не только основанный на методах визуализации сформировавшихся осложнений ХП, но и учитывающий минимальные изменения в паренхиме органа, и лабораторные тесты, способные выявить начальные отклонения в работе ПЖ.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

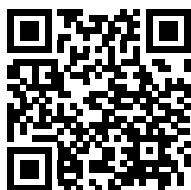
Литература/References

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009 [Maev IV, Kucheravyy luA. Bolezni podzheludochnoi zhelezy. Moscow: GEOTAR-Media, 2009 (in Russian)].
2. Ge QC, Dietrich CF, Bhutani MS, et al. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2021;27(27):4342-57. DOI:10.3748/wjg.v27.i27.4342
3. Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet.* 2020;396(10249):499-512.
4. Levy P, Barthel M, Mollard BR, et al. Estimation of the prevalence and incidence of chronic pancreatitis and its complications. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006;30(6-7):838-44.
5. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1997;14(3):215-21.

6. Lankisch MR, Imoto M, Layer P, DiMagna EP. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(3):242-51.
7. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut.* 2005;54(4):510-4.
8. Lévy P, Mathurin P, Roqueplo A, et al. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis. *Pancreas.* 1995;10(3):231-8.
9. Schneider A, Löhr JM, Singer MV. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. *J Gastroenterol.* 2007;42(2):101-19. DOI:10.1007/s00535-006-1945-4
10. Witt H, Luck W, Hennies HC, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet.* 2000;25(2):213-6.
11. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2000;119(3):615-23.
12. Witt H, Luck W, Becker M, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol abuse, and chronic pancreatitis. *JAMA.* 2001;285(21):2716-7.
13. Khristenko E, Tjaden C, Klauß M. Pankreas divisum und Pankreatitis. *Der Radiologe.* 2021;61(6):541-7. DOI:10.1007/s00117-021-00848-w
14. Forsmark CE. Management of chronic pancreatitis. *Gastroenterology.* 2013;144(6):1282-91.e3.
15. Singh VK, Whitcomb DC, Banks PA, et al. Acute pancreatitis precedes chronic pancreatitis in the majority of patients: Results from the NAPS2 consortium. *Pancreatol.* 2022;22(8):1091-8. DOI:10.1016/j.pan.2022.10.004
16. Tao H, Chang H, Li N, et al. Clinical Characteristics of Patients With Chronic Pancreatitis With or Without Prior Acute Pancreatitis Are Different. *Pancreas.* 2022;51(8):950-6. DOI:10.1097/MPA.0000000000002142
17. Machicado JD, Chari ST, Timmons L, et al. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2018;18(1):39-45. DOI:10.1016/j.pan.2017.11.012
18. Мороз Е.В., Каратеев А.Е., Крюков Е.В. Хроническая абдоминальная боль при хроническом панкреатите: патогенез, клинические фенотипы и современная концепция терапии. *Российский журнал боли.* 2020;18(2):40-6 [Moroz EV, Karateev AE, Krukov EV. Chronic abdominal pain in chronic pancreatitis: pathogenesis, clinical phenotypes and modern concept of therapy. *Russian Journal of Pain.* 2020;18(2):40-6 (in Russian)]. DOI:10.17116/pain20201802140
19. Weiss FU, Budde C, Lerch MM. Specificity of a Polyclonal Fecal Elastase ELISA for CELA3. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159363. DOI:10.1371/journal.pone.0159363.
20. Симаненков В.И., Кнорринг Г.Ю. Хронический панкреатит – известный незнакомец. *Aqua Vitae. Российский медицинский журнал.* 2001;1:24-9 [Simanenkov VI, Knorring Glu. Khronicheskii pankreatit – izvestnyi neznakomet. *Aqua Vitae. Rossiiskii meditsinskii zhurnal.* 2001;1:24-9 (in Russian)].
21. Khan A, Vege SS, Dudeja V, Chari ST. Staging exocrine pancreatic dysfunction. *Pancreatol.* 2022;22(1):168-72. DOI:10.1016/j.pan.2021.11.005
22. Хатьков И.Е., Тюляева Е.Ю., Лесько К.А., Дубцова Е.А. Ранняя диагностика хронического панкреатита. *Альманах клинической медицины.* 2022;50(6):349-56 [Khatkov IE, Tyulyaeva EYu, Lesko KA, Dubtsova EA. Early diagnosis of chronic pancreatitis. *Almanac of Clinical Medicine.* 2022;50(6):349-56 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2022-50-049
23. Vege SS, Chari ST. Chronic Pancreatitis. *N Engl J Med.* 2022;386(9):869-78. DOI:10.1056/NEJMcpr1809396
24. Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2022;32(2):99-156 [Ivashkin VT, Kriger AG, Okhlobystin AV, et al. Clinical Guidelines of the Russian Society of Surgeons, the Russian Gastroenterological Association, the Association of Surgeons-Hepatologists and the Endoscopic Society "REndO" on Diagnostics and Treatment of Chronic Pancreatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2022;32(2):99-156 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156
25. Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, et al. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology.* 2019;290(1):207-15. DOI:10.1148/radiol.2018181353

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.05.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.05.2023



OMNIDOCTOR.RU