

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита

В. Т. Ивашкин¹, И. В. Маев², А. В. Охлобыстин¹, Ю. А. Кучерявый²,
А. С. Трухманов¹, А. А. Шептулин¹, О. С. Шифрин¹, Т. Л. Лапина¹,
М. Ф. Осипенко³, В. И. Симаненков⁴, И. Б. Хлынов⁶, С. А. Алексеенко⁵,
О. П. Алексеева⁷, М. В. Чикунова⁶

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

³ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Российская Федерация

⁴ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁵ГБОУ ВПО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Хабаровск, Российская Федерация

⁶ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁷Гастроэнтерологический центр Нижегородской областной больницы им. Н. А. Семашко, г. Нижний Новгород, Российская Федерация

Guidelines of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of a chronic pancreatitis

V. T. Ivashkin¹, I. V. Maev², A. V. Okhlobystin¹, Yu. A. Kucheryavy², A. S. Trukhmanov¹,
A. A. Sheptulin¹, O. S. Shifrin¹, T. L. Lapina¹, M. F. Osipenko³, V. I. Simanenkova⁴, I. B. Khlynov⁶,
S. A. Alekseyenko⁵, O. P. Alekseyeva⁷, M. V. Chikunova⁶

¹ State educational government-financed institution of higher professional education "Sechenov First Moscow state medical university", Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² State educational government-financed institution of higher professional education «Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry», Ministry of Healthcare of the Russian Federation;

³ State educational government-financed institution of higher professional education «Novosibirsk state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Novosibirsk, Russia

⁴ State educational government-financed institution of higher professional education Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg

⁵ State educational government-financed institution of higher professional education «Far East state medical university», Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Khabarovsk

⁶ State educational government-financed institution of higher professional education «Ural state medical university», Ministry of healthcare of Russia, Yekaterinburg

⁷ Gastroenterology center, Semashko Nizhny Novgorod regional clinical hospital, Nizhny Novgorod, Russia

Панкреатология является динамично развивающейся современной наукой, что обусловлено распространенностью заболеваний поджелудочной железы (ПЖ), трудностью их распознавания в рутинной практике, прогрессом в создании новых диагностических методов с внедрением их в практическое здравоохранение. В связи с интенсивно накапливаемыми знаниями в последнее время изменились представления о структуре заболеваний ПЖ, эпидемиологии, этиологии

и патофизиологии. Научный прогресс коснулся не только диагностических, но и лечебных методов — лекарственных, эндоскопических, хирургических. В эпоху медицины, основанной на доказательствах, ряд старых лекарственных препаратов полностью исчез из арсенала практикующего врача, имеющиеся же средства в течение последних десятилетий были подвергнуты модернизации, пересмотрены дозы применяющихся препаратов, апробированы новые лекарственные подходы.

В настоящее время по одной и той же проблеме в мире проводятся десятки, а подчас и сотни, тысячи исследований, которые нередко дают неоднозначные или противоречивые результаты. Это может быть связано не только с особенностями применения методов диагностики и лечения, но и с существенными различиями в выборке больных и других аспектах дизайна исследования. Последнее весьма актуально для панкреатологии из-за высокой гетерогенности пациентов, сложности верификации заболеваний ПЖ при обилии косвенных методов исследования, ограниченности применения инвазивных методов, отсутствия в течение многих десятилетий общепринятых критериев диагноза, значимой вовлеченности нейронных механизмов боли при панкреатите и, как следствие, возможности выраженного плацебо-эффекта. *Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования* (РКИ) помогают найти ориентиры в этом обилии данных, позволяют стандартизировать подходы к диагностике и лечению пациентов, обеспечить универсальный подход в тактике ведения больных. Анализ отдельных РКИ или их мета-анализов с учетом мнения экспертов и последующего обсуждения практикующими врачами лежит в основе национальных рекомендаций, которые в последнее десятилетие принимаются в России и других регионах мира.

На сегодняшний день в разных странах опубликованы национальные рекомендации по диагностике и лечению *хронического панкреатита* (ХП) [53, 69, 85, 93, 130] и внешнесекретор-

ной панкреатической недостаточности [137, 150]. В январе 2013 г. был опубликован инициативный проект Рекомендаций *Российской гастроэнтерологической ассоциации* (РГА) по диагностике и лечению ХП [40] и размещен на сайте РГА для всеобщего ознакомления. Изложенные в нем положения по диагностике и консервативному лечению ХП включают: вопросы эпидемиологии, этиологии, классификации, клинической картины; адаптированные к российским реалиям методы диагностики и лечения болезни; рекомендации по клиническому питанию, лечению внешнесекреторной недостаточности ПЖ и вторичного *сахарного диабета* (СД), медикаментозному контролю панкреатической боли, профилактике заболевания и оценке его прогноза. Данный проект был представлен в рамках специальных симпозиумов и круглых столов, на всех мероприятиях, проводимых под эгидой РГА в 2013 г., а также представлен членами РГА на конференциях в ряде регионов России. Наиболее важные дискуссионные моменты проекта опубликованы в медицинских изданиях [20, 33]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению ХП после обсуждения были приняты на Профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации 1 октября 2013 г.

Настоящий текст Рекомендаций основан на ранее опубликованном для всеобщего обсуждения проекте Рекомендаций РГА 2013 г. [40] после их всестороннего обсуждения экспертами-панкреатологами и практикующими врачами, а также с уче-

Таблица 1

Уровни доказательности согласно классификации
Оксфордского центра доказательной медицины

УД	Тип данных
1a	Мета-анализ РКИ
1b	Не менее одного РКИ
2a	Не менее одного хорошо выполненного контролируемого исследования без рандомизации
2b	Не менее одного методически правильно выполненного квазиэкспериментального исследования
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования — сравнительные, корреляционные или «случай—контроль»
4	Заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 2

Степени надежности рекомендаций согласно классификации
Оксфордского центра доказательной медицины

Степень	Доказательная основа
A	Соответствует исследованиям уровня 1
B	Соответствует исследованиям уровней 2 или 3 или базируется на исследованиях уровня 1
C	Исследования уровня 4 или экстраполяция от исследований уровней 2 или 3
D	Уровень доказательности 5, противоречивые или незавершенные исследования любого уровня

том собственного опыта авторов. Он направлен на создание российского практического руководства по диагностике и лечению ХП для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе строгого методологического подхода, включающего анализ зарубежных национальных рекомендаций, результатов наиболее крупных и информативных иностранных и российских исследований.

Текст настоящих Рекомендаций, представленный в виде данной статьи, является практическим воплощением Рекомендаций РГА 2013 г. с учетом результатов анализа опубликованной за 2013–2014 гг. литературы, обсуждения научным советом экспертов и опыта ведущих российских клиник.

Благодаря использованию методов лучевой диагностики и разработок молекулярной биологии были описаны специфические формы ХП, такие как *аутоиммунный панкреатит* (АИП) [14, 23, 32, 39, 103], парадуоденальный панкреатит (дуоденальная дистрофия эктопированной ПЖ) [100, 134] и панкреатит, связанный с мутациями генов [16, 21, 84, 108, 141, 155]. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо международные соглашения о их определении и/или лечении, за исключением АИП, чему посвящены отдельные крупные публикации [31, 143]. По этим причинам детальные положения относительно данных специфических форм заболевания не рассматривались в Рекомендациях.

Определение

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [7, 40].

Эпидемиология

Распространенность в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России — 27,4–50 случаев на 100 тыс. населения [23, 40]. Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5–10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом — 1,6–23 случая на 100 тыс. населения в год [70, 98, 142, 146]. Повсюду наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза [23, 40]. Обычно ХП развивается в зрелом возрасте (35–50 лет). В развитых странах средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин; первичная инвалидизация больных достигает 15% [40, 98, 142].

Летальность после первичного диагноза составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% через 20 лет, в среднем 11,9%. Около

15–20% больных погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [70, 98, 142, 146].

Этиология

Современные представления об этиологии заболевания отражает классификация TIGAR-O [81], согласно которой выделяют следующие варианты ХП.

Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголем, табакокурением, гиперкальциемией, гиперпаратиреозом, хронической почечной недостаточностью, действием медикаментов и токсинов)

Идиопатический

- раннее начало (боль);
- позднее начало (боль отсутствует у 50% пациентов, быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности);
- тропический панкреатит (тропический кальцифицирующий, фиброкалькулезный панкреатический диабет)

Наследственный

- аутосомно-доминантный;
- катионический трипсиноген (мутации в кодонах 29 и 122);
- аутосомно-рецессивный;
- мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator — *ген трансмембранного регулятора муковисцидоза*);
- мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1 — *панкреатический секреторный ингибитор трипсина*);
- мутации катионического трипсиногена (кодона 16, 22, 23);
- α_1 -антитрипсин

Аутоиммунный

- изолированный;
- ассоциированный с другими аутоиммунными заболеваниями

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита

- постнекротический (тяжелый острый панкреатит);
- рецидивирующий острый панкреатит;
- сосудистые заболевания/ишемический;
- лучевой

Обструктивный

- стеноз сфинктера Одди;
- обструкция протока, например, опухолью, периапулярными кистами *двенадцатиперстной кишки* (ДПК);
- посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур — папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т. д.);
- pancreas divisum

Токсические факторы

Алкоголь является причиной 60–70% случаев ХП. Доза ежедневного употребления алкоголя, при которой ХП возникает в течение 10–15 лет, составляет примерно 60–80 мл/сут. Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль и вследствие этого термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем [4]. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития, а также прогрессирования ХП [49]. Результаты наблюдательных исследований свидетельствуют, что значение табакокурения в генезе ХП может быть даже более существенным, чем алкоголя [63].

Существует несколько способов выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем. Тест на нарушения, связанные с употреблением алкоголя (AUDIT), позволяет провести достоверную оценку, но требует перевода традиционных величин в стандартные дозы приема [83]. Паддингтонский алкогольный тест [131] занимает мало времени и сопоставим по чувствительности с AUDIT. Достаточно простым и удобным является опросник CAGE [120].

Курение

Курение — независимый фактор риска развития ХП [23, 40] (УД 3 — СНР С). Согласно результатам мета-анализа [49], риск развития болезни у курильщиков составил 2,8. Относительный риск зависит от количества выкуриваемых сигарет — от 2,4 у лиц, выкуривающих менее 1 пачки в день, до 3,3 у тех, кто выкуривает в день 1 пачку и более. Очевидно, что риск развития ХП повышается не только с увеличением числа выкуриваемых сигарет, но и с длительностью анамнеза курения. У лиц, прекративших курить, риск снижается — 1,4, что определяет важность отказа от этой вредной привычки для предотвращения прогрессирования ХП.

Диета

Зависимость между нутритивной недостаточностью, присутствием в диете каких-либо определенных продуктов, а также гипертриглицеридемией, другими гиперлипидемиями и развитием ХП не установлена (УД 5 — СНР D).

Наследственные факторы

Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита [21, 155]. У больных наследственным панкреатитом симптомы обычно возникают гораздо раньше (в возрасте до 20 лет), заболевание быстро прогрессирует, на этом фоне повышается риск развития аденокарциномы ПЖ [21, 22].

У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена регулятора трансмембранной про-

димости муковисцидоза (CFTR) [141] и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1) [16, 126]. В смешанной российской популяции мутация N34S в гене SPINK1 встречается достоверно чаще, чем в контроле (14,6 и 2,9% соответственно; $p < 0,05$). Отношение шансов развития идиопатического ХП при наличии мутации N34S в этом исследовании составило 4,62 [16, 108]. Мутация N34S определяет 10% и более случаев идиопатического ХП [16].

Обструкция протоков

Состояниями, связанными с развитием обструктивного ХП, являются травма, наличие конкрементов, ложные кисты и опухоли. Окончательно не доказано, возникает ли ХП на фоне pancreas divisum и дисфункции сфинктера Одди.

Иммунологические факторы

АИП может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями [14]. В последние годы выделяют два типа АИП — I и II [31, 39]. I тип АИП характеризуется манифестирующим IgG4-ассоциированным поражением ПЖ с частым вовлечением других органов-мишеней, являясь, вероятно, системным аутоиммунным заболеванием со специфически измененным иммунным ответом. Напротив, II тип АИП, скорее всего, представляет самостоятельное (специфическое) заболевание ПЖ, характеризующееся гранулоцитарным эпителиальным повреждением и случайным сосуществованием с язвенным колитом [127].

Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG, повышение уровня IgG4 сыворотки крови и наличие аутоантител (антинуклеарных, к лактоферрину, карбоангидразе II и гладкой мускулатуре). Важно своевременное выявление данного состояния, поскольку оно хорошо поддается лечению кортикостероидами.

Диагностические критерии АИП — система HISORt — включает в себя следующие группы признаков [61]:

— морфологические признаки («Histology»): перидуктальный лимфоплазмочитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений и/или лимфоплазмочитарный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG4-позитивных клеток ≥ 10 в поле зрения (п/з);

— данные лучевой диагностики («Imaging»): диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность главного панкреатического протока (ГПП);

— серологические маркеры («Serology»): повышение уровня IgG4 сыворотки (8–140 мг%);

– вовлечение других органов («Other organ involvement»): стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;

– ответ на лечение («Response to steroid therapy»): положительный эффект от назначения 30–40 мг/сут преднизолона в течение одного месяца.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики АИП.

Уровень А – типичные гистологические признаки

Наличие одного или более из следующих признаков:

– участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмочитарного склерозирующего панкреатита;

– ≥ 10 IgG4-позитивных клеток в п/з на фоне лимфоплазмочитарной инфильтрации.

Уровень В – типичные лабораторно-инструментальные данные

Наличие всех признаков:

– диффузное увеличение ПЖ по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

– диффузная неравномерность просвета ГПП при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРПХГ);

– повышение уровня IgG4 сыворотки крови.

Уровень С – положительный ответ на стероидные гормоны

Наличие всех признаков:

– исключение всех прочих причин поражения ПЖ;

– повышение уровня IgG4 сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG4-позитивных клеток;

– исчезновение/значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Другие и редкие метаболические факторы

К доказанным причинам ХП относятся хроническая почечная недостаточность и гиперпаратиреоз, ишемическое поражение при атеросклерозе мезентериальных сосудов [10], тогда как точная роль лекарственных средств и токсических веществ остается не доказанной [23, 40].

Морфология

Для ХП характерны очаговый фиброз с разрушением паренхимы экзокринной части ПЖ, фиброз с неравномерным, очаговым распределением в междольковом пространстве, расширение панкреатических протоков, гиперплазия

и метаплазия протокового эпителия и формирование кист. Изолированный внутريدольковый фиброз не специфичен для ХП. При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ. Кальцификация характерна также для тропического и наследственного ХП [23].

При аутоиммунной этиологии морфологически выявляются склерозирующий панкреатит с лимфоплазмочитарной инфильтрацией; обильная (более 10 клеток в п/з) инфильтрация ткани ПЖ лимфоцитами с двумя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз [31, 39]. I тип АИП – панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфоцитов и IgG4-позитивных плазматиков, тип II – с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При I типе АИП (лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При II типе (идиопатический протоково-концентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфоплазмочитарная инфильтрация, а также инфильтрация стенки протоков нейтрофилами.

При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ. Предшественником озлокачествления железы может быть панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (*Pancreatic intraepithelial neoplasms* – PanIN) – специфические морфологические изменения в стенках протоков. Различают три степени PanIN. При PanIN-1 определяется плоский (PanIN-1A) или папиллярный (PanIN-1B) слизистый эпителий без признаков клеточной атипии, при PanIN-2 наблюдается атипия клеток с преобладанием папиллярного эпителия. При PanIN-3 выявляются значительные аномалии в строении клеточных ядер, аномальные митозы и отшнуровывание клеток в просвет протоков (соответствует раку *in situ*) [22, 23, 40].

Классификация ХП [6]

1. По этиологии:

- Билиарнозависимый
- Алкогольный
- Дисметаболический
- Инфекционный
- Лекарственный
- Аутоиммунный
- Идиопатический

2. По клиническим проявлениям:

- Болевой
- Диспепсический
- Сочетанный
- Латентный

3. По морфологическим признакам:

- Интерстиционально-отечный

- Паренхиматозный
 - Фиброзно-склеротический
 - Гиперпластический
 - Кистозный
4. По характеру клинического течения:
- Редко рецидивирующий
 - Часто рецидивирующий
 - С постоянно присутствующей симптоматикой
5. Осложнения:
- Нарушения оттока желчи
 - Портальная гипертензия (подпеченочная)
 - Эндокринные нарушения:
 - панкреатогенный сахарный диабет
 - гипогликемические состояния и др.

• Воспалительные изменения — абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

Согласно классификации МКБ-10 (блок: болезни желчного пузыря, желчевыводящих путей и поджелудочной железы), выделяют следующие рубрики:

K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии

K86.1 Другие хронические панкреатиты

K86.3 Ложная киста поджелудочной железы

Клинические признаки и симптомы

Наиболее типичные клинические проявления ХП — боль в животе и симптомы недостаточности функции ПЖ, однако в ряде случаев клиническая картина заболевания может манифестировать клинической картиной осложнений.

Боль в животе — основной симптом ХП. Обычно боль локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливаясь после приема пищи и уменьшаясь в положении сидя или наклоне вперед. Наблюдается у 80–90% пациентов, в 10–20% случаев отмечается «безболевого панкреатит» [154]. Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы в течение до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов), иногда возможны постоянные боли (тип В: более тяжелые и продолжительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес, чаще наблюдаются при алкогольном ХП)

[48] (УД 2b — СНР В). Феномен «выгорания ПЖ», в основе которого лежит прогрессирующий фиброз как следствие множественных повторных приступов панкреатита, сопровождающихся постепенным спонтанным стиханием боли одновременно с развитием экзокринной недостаточности, пока не является доказанным.

Недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ, проявляющаяся клинически, возникает только при снижении функциональной активности железы более чем на 90%. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм, потеря массы тела (у 30–52% пациентов). У больных алкогольным панкреатитом признаки мальдигестии возникают в среднем через 10 лет от появления первых клинических симптомов. Также может встречаться мальабсорбция жирорастворимых витаминов и витамина В₁₂, но клинически гиповитаминозы проявляются редко.

У 70% пациентов с ХП со временем нарушается толерантность к глюкозе. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности начинает постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания [45]. Панкреатогенный СД отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза вследствие ухудшения секреции глюкагона и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП [53, 64]. Такие осложнения, как макро-/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия являются столь же частыми, как и при диабете 1-го типа [117]. На сегодняшний день панкреатогенный сахарный диабет в исходе развития ХП следует относить к типу 3с [64].

Определение стадий хронического панкреатита

Стадии развития ХП определены на основании проспективных наблюдательных исследований [2, 111]. Установление стадии ХП признается достаточно важным, поскольку стадия болезни может определять выбор лечебной тактики и влиять на прогноз (табл. 3).

Таблица 3

Определение клинической стадии ХП с оценкой прогноза [20]

Стадия	Признаки	Прогноз
I — доклиническая	Признаки ХП до данным лучевых методов диагностики	Неизвестен
II — начальных проявлений	Боль типа «А». Повторные приступы острого панкреатита. Снижение качества жизни. Длительность: 4–7 лет	↑ Риск панкреонекроза, осложнений острого панкреатита
III — персистирующая симптоматика	Боль типа «В». Эндо- и/или экзокринная недостаточность	Трофологическая недостаточность
IV — атрофия ПЖ	Выраженная недостаточность ПЖ. Интенсивность боли снижается, отсутствуют эпизоды острого панкреатита	Сахарный диабет, трофологическая недостаточность. Повышен риск рака ПЖ

I стадия ХП характеризуется отсутствием клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют характерные для ХП изменения данных КТ или ЭРПХГ. Прогноз на данной стадии не известен, поскольку зависит от выраженности обнаруженных изменений, возраста пациента, этиологии болезни, продолжения воздействия триггерного фактора (курения, например) и многих других факторов. На *стадии II* — начальных проявлений — наблюдаются частые эпизоды обострения, которые могут быть ошибочно расценены как острый панкреатит. Со временем рецидивы становятся менее тяжелыми, но симптоматика сохраняется в периоды между приступами. На этой стадии (обычно продолжается 4–7 лет) может существенно ухудшаться качество жизни. На *стадии III* типична персистирующая симптоматика ХП, прежде всего — абдоминальная боль. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли, ярко проявляются признаки экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности. *Стадия IV* характеризуется атрофией железы, развитием экзо- и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похуданием и сахарным диабетом. У многих больных снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения и рак ПЖ.

Следует отметить, что вопрос о стадиях ХП достаточно дискуссионный, в первую очередь ввиду того, что стадийность построена только на модели заболевания токсической этиологии. Течение, например АИП, будет подчиняться иным законам. Кроме того, последовательное развитие стадий ХП прослеживается не у всех пациентов. В ряде случаев уже при первичной диагностике, выявляются осложнения и признаки панкреатической недостаточности.

Осложнения

Одним из частых осложнений ХП является формирование псевдокист. Как правило, они образуются на месте некроза ткани вследствие разрушения протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза и последующего скопления секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у $\frac{1}{3}$ пациентов с ХП [44, 159]. Кисты могут быть разных размеров, бессимптомными или проявляются сдавлением соседних органов, вызывая боли в верхней половине живота. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при остром панкреатите, у пациентов с алкогольным ХП она описана в 25,7% случаев, а персистирование без клинических проявлений — в 23% [87]. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет <10% [159].

Отек и фиброз ПЖ могут вызывать сдавление общего желчного протока с развитием желтухи (у 16–33% пациентов). В некоторых случаях желтуха может быть постоянной или носить рецидивирующий характер с незначительным риском развития вторичного билиарного цирроза печени.

Воспаление и фиброз перипанкреатической клетчатки могут приводить к сдавлению и тромбозу селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина подпеченочной портальной гипертензии наблюдается редко.

Возможные осложнения также включают в себя: эрозивный эзофагит, синдром Мэллори–Вейса, гастродуоденальные язвы (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ), хроническую дуоденальную непроходимость и абдоминальный ишемический синдром.

Обострение ХП может сопровождаться панкреонекрозом с развитием инфекционных осложнений (воспалительные инфильтраты, абсцессы, гнойные холангиты, септические состояния).

К осложнениям панкреатита можно отнести и возникновение протоковой аденокарциномы железы [22]. Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком ПЖ [102, 149]. Риск развития последнего увеличивается по мере длительности анамнеза ХП, с возрастом пациента, а также у лиц с семейным анамнезом ХП и пациентов с тропическим панкреатитом (УД 3 — СНР В).

Следствием прогрессирующего фиброза ПЖ и панкреатической мальдигестии, не контролируемой заместительной ферментной терапией, является синдром мальабсорбции с развитием дефицита микронутриентов. Поэтому признаки дефицита незаменимых макро- и микронутриентов также относят к осложнениям ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [90, 113]. Пациенты с ХП в первую очередь подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и витамина В₁₂. Остеопороз является установленным осложнением ХП [30, 90, 113].

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз ХП можно заподозрить на основании условно-специфичных приступов абдоминальной боли и/или клинических признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь, и/или у курильщика. В пользу диагноза ХП может быть факт семейного анамнеза заболевания.

В отличие от острого панкреатита, при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокисты или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать пред-

положение о макроамилаземии (при этом амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, а в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или о наличии внепанкреатических источников гиперамилаземии.

Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии

- Почечная недостаточность
- Болезни слюнных желез (эпидемический паротит, конкременты, радиационный сиаладенит)
- Осложнения челюстно-лицевой хирургии
- «Опухолевая» гиперамилаземия (рак легкого, рак пищевода, рак яичников)
- Макроамилаземия
- Ожоги
- Диабетический кетоацидоз
- Беременность
- Трансплантация почки
- Травма головного мозга
- Лекарственные препараты (морфин)
- Болезни органов брюшной полости: болезни желчных путей (холецистит, холедохолитиаз), осложнения язвенной болезни (перфорация или пенетрация язв, непроходимость или инфаркт кишечника), внематочная беременность, перитонит, аневризма аорты, послеоперационная гипер-амилаземия.

Методы лучевой диагностики

Выбор методики визуализации должен быть основан на ее доступности, наличии соответствующих навыков у персонала и на степени инвазивности конкретного исследования.

Обзорная рентгенография брюшной полости дает возможность выявить только выраженную кальцификацию в проекции ПЖ. Указанный метод является устаревшим, имеющим скорее историческое значение. Согласно результатам проведенных исследований, обзорная рентгенография в 30–40% случаев позволяла обнаружить кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Формально такая находка ранее исключала необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза хронического панкреатита [97]. При этом следует помнить, что кальциноз железы чаще всего встречается при алкогольном, наследственном ХП и редко — при идиопатическом панкреатите [23]. Более того, кальцификация характерна и для рака ПЖ, что в сочетании с низкой чувствительностью не позволяет рекомендовать данный метод как конкурентоспособный и имеющий диагностическую ценность.

Ультразвуковая эхография. Трансабдоминальное ультразвуковое исследование (УЗИ), как правило, всегда выступает в качестве метода первичного скрининга по поводу необъяснимой

боли в животе. Этот метод позволяет выявить свободную жидкость в брюшной полости, оценить состояние печени, билиарного тракта, почек, патология которых может имитировать ХП или сопутствовать ему, в некоторых случаях — исключить хирургическую и гинекологическую патологию.

При использовании УЗИ в качестве первичного метода скрининга в пользу диагноза ХП следует отнести следующие признаки:

- псевдокисты,
- кальцификация и вирсунголитиаз,
- выраженная дилатация ГПП в сочетании с уплотнением его стенок,
- показатели осложнений ХП — псевдокисты, расширение общего желчного протока, воротной и селезеночной вен.

Такие изолированные или сочетанные признаки, как диффузные изменения ПЖ, ее контур и изменение размеров не являются сколько-нибудь надежными признаками ХП. Их наличие в сочетании с клинической картиной, аномальными результатами функциональных тестов ПЖ позволяют клиницисту рассматривать диагноз ХП как возможный или неопределенный (т. е. клиническое подозрение на ХП), что требует использования более точных лучевых методов исследования.

Безусловно, трансабдоминальное УЗИ способно подтвердить диагноз ХП на поздней стадии, выявить кальцификацию ПЖ и внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, атрофию паренхимы [53, 85]. Однако трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты железы только в том случае, если их размер превышает 5 мм, в особенности при их локализации в головке.

Благодаря высокой чувствительности к жидкостным образованиям УЗИ является методом выбора для наблюдения за пациентами с псевдокистами ПЖ.

В целом, УЗИ имеет невысокую чувствительность и специфичность при диагностике ХП. Даже в специально спланированных исследованиях с высоким уровнем специалистов и используемого оборудования, при отсутствии ограничений в длительности процедуры, стандартизированном подходе к исследованию и высокой согласованности между разными исследователями чувствительность и специфичность трансабдоминального УЗИ не превышают 70–80%, что определенно является недостаточным для диагностики ХП [51]. Экстраполируя результаты научных исследований на практическое здравоохранение, чувствительность и специфичность УЗИ в диагностике ХП может оказаться во многом ниже за счет низкой воспроизводимости, поскольку в значительной степени результаты исследования зависят от того, кто и на каком аппарате это исследование выполняет.

На сегодняшний день можно утверждать, что трансабдоминальное УЗИ не способно выявить ХП

Таблица 4

Изменения ПЖ при ХП по данным лучевых методов диагностики

Показатель	Изменения
Размер органа	Обычно увеличение части или всего органа, редко — уменьшение размеров ПЖ
Плотность ткани	Как правило, повышена, носит негетерогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией
Контур	Неровный
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока >5 мм)
Желчные протоки	Расширены при увеличении головки ПЖ
Двенадцатиперстная кишка	Сдавлена при увеличении головки ПЖ
Селезеночная вена	Иногда тромбирована, в ряде случаев с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

на ранних стадиях [101], существенно уступая КТ и *эндоскопическому УЗИ* (ЭУЗИ) качеством изображения, пространственным и контрастным разрешением. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает даже наличие конкрементов ПЖ. Признаки «диффузных изменений ПЖ» по данным УЗИ не являются основанием для постановки диагноза хронического панкреатита.

Рекомендации

Трансабдоминальное УЗИ эффективно только для подтверждения диагноза тяжелого ХП с выраженными структурными изменениями (УД 4 — СНР С). Этот метод может использоваться для первичного скрининга и исключения иных причин боли в животе, а также в динамике для наблюдения за пациентом с установленным диагнозом ХП, при псевдокистах ПЖ (УД 2b — СНР В). Отсутствие признаков ХП при трансабдоминальном УЗИ не исключает диагноз ХП (УД 1b — СНР А).

Компьютерная томография. *Мультиспиральная компьютерная томография* (МСКТ) в настоящее время является методом выбора для первичной диагностики ХП. Чувствительность метода составляет 75–90%, специфичность 85–90% [40, 53]. Для эффективного использования всех возможностей МСКТ, надежной диагностики отека, некроза, опухолей ПЖ большое значение имеет строгое соблюдение панкреатического протокола.

Данными МСКТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены [110]. К другим признакам, свидетельствующим о ХП, относятся неоднородность структуры, нечеткость контуров и увеличение размеров ПЖ [23, 42]. Снижение интенсивности сигнала характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие. МСКТ

с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза ПЖ (отсутствие накопления контрастного вещества) — табл. 4.

При обострении ХП КТ с внутривенным контрастированием способна подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить осложнения, так же как при остром панкреатите [104].

Рекомендации

МСКТ является методом выбора для диагностики ХП, включая выявление панкреонекроза (УД 3 — СНР С), поскольку значимо превосходит диагностическую ценность трансабдоминального УЗИ, сегодня она более доступна в России по сравнению с другими методами — ЭУЗИ и *магнитно-резонансной панкреатохолангиографией* (МРПХГ) с секретинном. МСКТ является наиболее эффективным методом определения локализации и топографии конкрементов ПЖ (УД 3 — СНР С), а также может быть эффективна для дифференциальной диагностики ХП и опухолей ПЖ при их размере >5 мм (УД 2b — СНР В). Необнаружение изменений ПЖ при МСКТ не означает отсутствие ХП на ранней стадии (УД 2b — СНР В), однако подобная вероятность существенно ниже относительно применения трансабдоминального УЗИ (УД 1b — СНР А). Отрицательные результаты МСКТ при наличии рецидивирующей абдоминальной боли служат показанием к проведению ЭУЗИ (УД 2b — СНР В).

Эндоскопическое ультразвуковое исследование все чаще используется для диагностики ХП. ЭУЗИ сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм). Это — минимально инвазивный метод визуализации, который часто используется для определения показаний к эндоскопическому/хирургическому лечению [40].

ЭУЗИ, а также МРПХГ со стимуляцией секретинном представляют наиболее надежные методы

Таблица 5

Критерии диагностики Rosemont по результатам ЭУЗИ [60]

Паренхиматозные признаки ХП					
Признак	Определение	Критерии		Баллы	Гистологическая корреляция
		главные	дополнительные		
Гиперэхогенные очаги с тенью	Эхогенные структуры ≥ 2 мм в длину и ширину с тенью	Главный 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	Главный 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 или без перемычек		Да	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи ≥ 3 мм в длину, по крайней мере, в двух различных направлениях относительно плоскости изображения		Да	5	Неизвестно
Протоковые признаки ХП					
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 структур цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение ГПП
Расширение ГПП	$\geq 3,5$ мм в теле или $> 1,5$ мм в хвосте		Да	4	
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами $> 50\%$ ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

визуализации изменений паренхимы и протоков железы на ранних стадиях ХП, а также протоковых аномалий [40, 85, 123]. ЭУЗИ наиболее информативно для диагностики раннего ХП (минимальных изменений), особенно при использовании стимуляции панкреатической секреции, контрастировании и эластографии ПЖ, однако этот метод требует высокой квалификации специалиста и строго стандартизированного подхода (УД 2а – СНР В). Существенно повышают надежность и воспроизводимость данных эндоУЗИ диагностические критерии Rosemont [60], которые включают в себя пять признаков, отражающих состояние паренхимы органа (ячеистость, гиперэхогенные очаги с тенью, гиперэхогенные очаги без тени, кисты, тяжистость), и пять протоковых критериев (дилатация ГПП, расширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока, наличие конкрементов) – табл. 5.

Выделяют четыре группы признаков по достоверности диагноза ХП: определенный, предпо-

жительный, неопределенный и норма. Критерии на настоящее время еще не валидизированы, но их появление должно повысить надежность исследования. Использование эластографии и/или контрастирования в ходе ЭУЗИ может повышать чувствительность метода в диагностике ХП и дифференциальной диагностике с опухолями [94].

Согласно критериям диагностики ХП по данным ЭУЗИ выделяют:

Определенный ХП:

– один главный А признак (+), ≥ 3 дополнительных признака;

– один главный А признак (+), главный В признак;

– два главных А признака

Предположительный ХП*:

– один главный А признак (+), < 3 дополнительных признаков;

* Диагностика ХП методом ЭУЗИ должна проводиться в соответствующих клинических условиях.

Таблица 6

Классификация панкреатограмм при ХП

Терминология	ГПП	Измененные боковые ветви	Дополнительные признаки
Норма	Норма	Нет	—
Сомнительные данные	Норма	<3	—
Легкий ХП	Норма	≥3	—
Умеренно тяжелый ХП	Изменен	>3	—
Тяжелый ХП	Изменен	>3	Один и более: большая полость, обструкция, дефекты наполнения, выраженное расширение или неравномерность

Таблица 7

Кембриджская классификация ХП по данным КТ и УЗИ

Тяжесть	Изменения
Норма	ГПП <2 мм Нормальный размер и форма ПЖ Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Один признак из следующих: – ГПП 2–4 мм; – небольшое увеличение (до 2 норм); – гетерогенность паренхимы
Легкий	Необходимы два или более признаков: – ГПП 2–4 мм; – небольшое увеличение (до 2 норм); – гетерогенность паренхимы
Умеренно тяжелый	Мелкие полости <10 мм Неравномерность диаметра протоков Очаговый острый панкреатит Повышенная эхогенность стенки протоков Неровность контуров
Тяжелый	См. выше + один и более признаков: – большие полости (>10 мм); – значительное увеличение железы (>2 норм); – дефекты наполнения внутри протоков или камни; – обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра; – поражение соседних органов

– один главный В признак (+), ≥3 дополнительных признака;

– ≥5 дополнительных признака (любые)

Неопределенный ХП:**

– три–четыре дополнительных признака, отсутствие главных признаков;

– один главный В признак или в сочетании с <3 дополнительными признаками

Норма:

– <2 дополнительных признаков***, отсутствие главных признаков

Дифференциальная диагностика между воспалительным и злокачественным образованием, а также раннее выявление злокачественных опухолей у пациентов с диагностированным ХП оста-

ются трудной задачей для всех методов визуализации, однако методом, дающим наиболее точную характеристику тканей, является ЭУЗИ с тонкоигольной пункционной биопсией [122].

МРТ и МРПХГ. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. Комбинация этого метода и МРПХГ с секретинной стимуляцией служит наиболее точным методом верификации панкреатита при минимальных изменениях поджелудочной железы. Использование контрастирования (гадолиний) существенно повышает чувствительность метода при дифференциальной диагностике ХП и опухолей железы. При выполнении МРПХГ можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры: ГПП и псевдокисты.

Поскольку при МРПХГ боковые ветви визуализируются только в 10–25% случаев [158], дан-

** Требуется подтверждение дополнительным методом визуализации (ЭРПХГ, КТ, МРТ или с помощью функциональных проб поджелудочной железы – ФППЖ).

*** За исключением кист, дилатации ГПП, гиперэхогенных очагов без тени, дилатации боковых протоков.

ный вид исследования без стимуляции секретинном имеет ограниченную диагностическую ценность для обнаружения ХП на ранних стадиях. МРПХГ без стимуляции не обладает чувствительностью и специфичностью, сопоставимыми с ЭРПХГ, и поэтому не имеет решающего значения при оценке состояния протоков ПЖ. МРПХГ с использованием секретина, напротив, имеет очень высокую чувствительность [105] и может быть ценной у небольшой группы пациентов с начальными стадиями протоковых изменений при ХП, предположиваемыми состояниями (PanIN, внутрипротоковая папиллярная опухоль) и аденокарциномой ПЖ.

Рекомендации

МРПХГ и ЭУЗИ со стимуляцией секретинном являются лучшими методами визуализации для диагностики изменений паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП (УД 2а – СНР В). Динамическая МРПХГ с секретинным тестом – основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва ПЖ (УД 2а – СНР В). Однако на сегодняшний день секретин не производится на территории Российской Федерации и не лицензирован для импорта. Проведение МРТ без контрастирования и МРПХГ без стимуляции секретинном не имеет преимуществ в диагностике ХП по сравнению с МСКТ (УД 2а – СНР В).

МРПХГ и ЭУЗИ являются наиболее точными методами диагностики аномалий развития ПЖ у пациентов с ХП (УД 3 – СНР В).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография – инвазивная процедура с риском осложнений, позволяет выявить изменения структуры протоков, псевдокисты, достоверно установить диагноз ХП. ЭРХПГ дает возможность обнаружить изменения ГПП и его ветвей (нерегулярное расширение протоков – «цепь озер»). Она может быть наиболее ценной при отсутствии ЭУЗИ или сомнительных результатах МРПХГ. Критерии оценки тяжести ХП по Кэмбриджской классификации приведены в табл. 6 и 7.

Функциональные методы исследования

Прямые методы

Классические зондовые методы определения объема панкреатического сока, концентрации в нем ферментов и бикарбонатов имеют крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие инвазивности, высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов (до настоящего времени препараты не зарегистрированы для медицинского применения в РФ), из-за трудоемкости и плохой переносимости пациентами. По

данным этих методов невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП. В целом, прямые методы могут использоваться только в рамках клинических исследований в высокоспециализированных клиниках. В отдельных сложных случаях применимы для дифференциальной диагностики стеатореи [40].

Совершенствование метода ЭУЗИ со стимуляцией секретинном позволяет помимо осмотра протоков ПЖ осуществлять повременную эвакуацию дуоденального содержимого после введения секретина, воспроизводя таким образом классический секретинный тест с помощью эндоскопии. Проблемой является небольшой опыт таких исследований и отсутствие валидации, в результате этот метод не нашел отражения во всех национальных зарубежных рекомендациях по диагностике панкреатической недостаточности на сегодняшний день. В России главным ограничением к его использованию является отсутствие зарегистрированного секретина.

Непрямые методы

Непрямые ФППЖ косвенно оценивают нарушение внешнесекреторной функции ПЖ и более доступны по сравнению с прямыми методами. Однако они имеют меньшую чувствительность и обнаруживают главным образом поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

Определение содержания жира в кале

Стандартное копрологическое исследование с микроскопией капелек нейтрального жира отличается низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи и оценки эффективности лечения, необходимо проводить анализ трехкратно и учитывать рацион питания больного [40].

Метод количественного определения содержания жира в кале разработан еще в 1949 г. [67], он чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях [23]. Тест проводится на фоне соблюдения в течение 5 дней диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 ч. В норме коэффициент абсорбции жира составляет не менее 92% [75].

Определение активности эластазы-1 в кале

Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность по сравнению с другими ферментами ПЖ при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Наибольшие преимущества имеет определение эластазы в кале иммуноферментным методом (с помощью моноклональных антител): данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Исследование

неинвазивное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности ПЖ и низкую специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, не связанной с ПЖ [89]. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

Диагностическая точность определения эластазы в кале резко снижается при ускорении пассажа, диарее, полифекалии, приводя к ложноположительным результатам (низким значениям эластазы) за счет разведения фермента; аналогичная ситуация, только с другим механизмом, может отмечаться при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке за счет бактериального гидролиза эластазы. Поэтому уточнять степень экзокринной панкреатической недостаточности более надежно после купирования/минимизации ее основных проявлений (диареи, стеатореи) на фоне начальной терапии современными полиферментными препаратами [25].

Снижение содержания эластазы в кале свидетельствует о первичной экзокринной недостаточности ПЖ (0–100 мкг/г — тяжелая; 101–200 — средняя или легкая), что является показанием для пожизненной, чаще всего для так называемой высокодозной заместительной ферментной терапии. Определять уровень эластазы в динамике практически не имеет смысла, так как количество оставшихся клеток ПЖ, функционально готовых к секреции, не может увеличиться [25].

Дыхательный тест

Дыхательный тест заключается в пероральном приеме ^{13}C -меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизует в просвете кишки в степени, пропорциональной активности панкреатической липазы. Выдыхаемый $^{13}\text{CO}_2$ определяется путем масс-спектрометрии или методом инфракрасной спектроскопии, но, как и при других непрямых тестах, этот анализ имеет переменную чувствительность и специфичность, зависящую от большого числа факторов, в связи с чем мы можем наблюдать противоречивые результаты исследований последних лет. Следует признать, что совершенствование и унификация данной методики, использование стандартной валидизированной аппаратуры, строгое соблюдение методологии теста в совокупности открывают широкие перспективы к его повсеместному применению [75]. Отсутствие разрешенного к применению на территории России субстрата (^{13}C -смешанные триглицериды) пока делает это невозможным.

Диагностика эндокринной недостаточности

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем

регулярного определения концентрации *гликозилированного гемоглобина* (Hb_{A1c}), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной [53]. Международный экспертный комитет рекомендовал использовать для диагностики диабета Hb_{A1c} (при уровне $\geq 6,5\%$), а не концентрацию глюкозы в крови [129]. Преимущество Hb_{A1c} заключается в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови [53, 129].

Оценка нутритивного статуса

Клиническая оценка нутритивного статуса должна проводиться всем больным ХП при поступлении в стационар, а также при амбулаторном обращении для оценки тяжести течения болезни и прогнозирования риска развития осложнений и неблагоприятных исходов. Оценка базируется на расчете *индекса массы тела* (ИМТ), констатации факта потери веса и ее выраженности, наличии косвенных симптомов трофологической недостаточности при общем осмотре больного (признаки анемии, трофические расстройства кожи, признаки квашиоркора и т. п.) [18, 19].

Поскольку у 90% и более больных ХП с наличием различных маркеров трофологической недостаточности имеется редукция массы тела [18, 30], то практикующему врачу необходимо знать, что даже у больных ХП с нормальным или повышенным ИМТ часто развивается трофологическая недостаточность, а редукция массы тела служит наиболее значимым потенциальным маркером риска ее развития.

Лабораторная оценка нутритивного статуса является для большинства российских клиник общедоступной и показательной даже при использовании сочетания простых тестов — определение общего белка, альбумина, абсолютного числа лимфоцитов периферической крови, уровня гемоглобина [30]. Расширение спектра биохимических маркеров трофологической недостаточности до определения концентраций ретинол-связывающего белка, витамина B_{12} , фолиевой кислоты, трансферрина, магния, цинка позволяет детально оценить пищевой статус у больного ХП [113].

Доказано, что учет отклонений нутритивного статуса и его своевременная коррекция существенно улучшают прогноз, способствуют сокращению сроков госпитализации и уменьшению прямых затрат на лечение, что необходимо учитывать практикующим врачам в своей рутинной практике [18, 19] (УД 3 — СНР В).

Поскольку остеопороз в результате панкреатогенной мальабсорбции является доказанным осложнением ХП [90], рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) [53, 85] (УД 4 — СНР С). Научно обоснован-

ный, в том числе и с экономической точки зрения, динамический скрининг кальциевого обмена у больных без гиперпаратиреоза не разработан (УД 5 – СНР D).

Рекомендации

Диагноз ХП может быть поставлен только на основании достоверных морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев. Однако, несмотря на наличие различных методов визуализации, диагностика заболевания на ранних стадиях остается сложной задачей. Обзорная рентгенография брюшной полости и УЗИ имеют невысокую чувствительность и не рекомендуются для подтверждения или исключения диагноза ХП. МСКТ, а также МРПХГ и ЭУЗИ являются методами выбора для верификации диагноза (УД 3 – СНР С). В отдельных случаях играет роль и ЭРХПГ. Для верификации диагноза может потребоваться выполнение одного или всех наиболее точных методов, включая динамические исследования через 6–12 мес при недостаточном соответствии обнаруживаемых признаков диагнозу ХП.

ФППЖ могут использоваться для диагностики при неопределенных результатах визуализации (УД 1b – СНР В), когда экзокринная панкреатическая недостаточность будет служить косвенным признаком заболевания. По показателям многих ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции ПЖ без ХП, данные исследования показаны для дифференциальной диагностики синдромов мальдигестии/мальабсорбции. Метод количественного определения содержания жира в кале применяется только в рамках клинических исследований, в рутинной клинической практике его использование неуместно (УД 2b – СНР В).

Наиболее доступным методом определения панкреатической недостаточности в России сегодня является эластазный тест – определение эластазы-1 кала с помощью моноклональных антител (УД 3 – СНР В).

Диагностика эндокринной недостаточности осуществляется путем определения концентрации Hb_{A1c} (УД 4 – СНР С).

У пациентов с ХП рекомендовано оценивать состояние нутритивного статуса с использованием клинических и биохимических методов (УД 3 – СНР В).

Примеры формулировки диагноза

Основной диагноз: хронический кальцифицирующий панкреатит токсической этиологии (этанол, курение), персистирующая болевая форма с экзокринной и эндокринной недостаточностью поджелудочной железы, панкреатогенный сахар-

ный диабет, легкое течение, субкомпенсация. *Осложнения:* нутритивная недостаточность.

Основной диагноз: хронический идиопатический панкреатит, редко рецидивирующая болевая форма с экзокринной панкреатической недостаточностью. *Осложнения:* панкреатогенный сахарный диабет средней степени тяжести, инсулинопотребный, мелкая псевдокиста головки поджелудочной железы, не требующая дренирования, трофологическая недостаточность (снижение ИМТ, гипопро-теинемия, B_{12} -дефицитная анемия легкой степени).

Консервативное лечение

Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений, при этом выделяют 6 главных задач [20, 40, 53]:

1) прекращение приема алкоголя и отказ от курения независимо от предполагаемой этиологии заболевания, суточных доз алкоголя и количества выкуриваемых сигарет в сутки, стажа употребления спиртных напитков и табакокурения;

2) определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности;

3) лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ;

4) выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений;

5) нутритивная поддержка;

6) скрининг аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном (семейном) панкреатите, отягощенном наследственном анамнезе по раку железы, длительном анамнезе доказанного ХП, возрасте старше 60 лет.

Изменение поведения (модификация образа жизни)

Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты серьезных осложнений и смертности (УД 2b – СНР В). Кроме того, в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания [46, 47, 53, 63, 85, 87, 88, 92, 109, 124]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от приема алкоголя [88]. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли [46–48, 57, 88, 92, 109, 149, 157]. Тем не менее, отказ от употребления спиртных напитков не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения приема алкоголя необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по алкогольной зависимости с последующим наблюдением психологом [53].

В целом, очень сложно выделить роль курения при злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фактора, влияющего на течение ХП, поскольку курение часто сопутствует злоупотреблению алкоголем [63, 124, 136]. Кроме того, воздержание от приема спиртных напитков часто не связано с отказом от курения [85]. Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП [116] (УД 3 – СНР С). В любом случае рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития болезни [40, 116, 157].

Диетотерапия

Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и при этом носит многофакторный характер вследствие ограничения количества принимаемой пищи, мальабсорбции, СД, нарушения перистальтики кишечника и сопутствующего хронического алкоголизма [18, 19, 140]. Рекомендуется дробный прием пищи – небольшими порциями 5–6 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания [9, 23]. Желательно высокое содержание в ней белка и углеводов, если это не усиливает боль и диспепсические симптомы.

Степень ограничения жиров при экзокринной панкреатической недостаточности зависит от тяжести стеатореи, в большинстве случаев жиры не ограничиваются, особенно нерафинированные растительные. Купирование стеатореи достигается не за счет ограничения приема жира (что необходимо для нормального всасывания жирорастворимых витаминов), а посредством назначения ферментной заместительной терапии в адекватной дозе. Лишь в тяжелых случаях, когда выраженная стеаторея, несмотря на использование адекватной заместительной терапии, вызывает сильный дискомфорт, приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки (УД 5 – СНР D).

Интервенционные исследования по изучению ограничения употребления жиров у пациентов с недостаточностью ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой экзокринной недостаточностью железа включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500–3000 калорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сутки белков [140].

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД, профилактики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Прием пищевых волокон часто ограничен при ХП на основании убеждения в том, что в эксперименте волокна адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым влияя на их действие [145]. Однако подобное представление основывается на косвенных данных (например, триолеиновых дыхательных

пробах, на результаты которых может влиять замедленная эвакуация желудочного содержимого под действием волокон) [80].

Среднецепочечные триглицериды в качестве пищевой добавки не показаны пациентам с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ (УД 1b – СНР В), поскольку до сих пор не получено убедительных доказательств их эффективности [40]. Кроме того, малоприятный вкус и высокая стоимость среднецепочечных триглицеридов снижают приверженность к лечению. Имеются данные, что для их нормального переваривания и всасывания все же требуется назначение ферментных препаратов [144].

У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [79]. При этом клинические симптомы гиповитаминозов проявляются редко [90, 121]. Поэтому больные с неконтролируемой внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет) нуждаются в скрининге на предмет выявления дефицита жирорастворимых витаминов, при необходимости показано их парентеральное введение [85] (УД 1b – СНР В).

При ХП может развиваться недостаточность витамина В₁₂ из-за нарушения расщепления комплекса витамина В₁₂ с гапнокорином (фактор Кастла) протеазами ПЖ. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, также есть риск развития тиаминовой (витамин В₁), рибофлавиновой (витамин В₂) и пиридоксиновой (витамин В₆) недостаточности. В случае выявления недостаточности уровня витаминов в сыворотке крови следует проводить заместительную витаминотерапию [40, 113].

Рекомендации

Всем пациентам с ХП следует рекомендовать отказ от курения и воздерживаться от употребления алкоголя (УД 2b – СНР В).

Больные ХП в силу комплекса причин подвержены высокому риску нутритивной недостаточности (УД 3 – СНР С). Научно обоснованной «панкреатической» диеты нет, что диктует необходимость индивидуального подхода к каждому пациенту с максимально возможным расширением рациона питания в сочетании с современной заместительной ферментной терапией для профилактики дефицита макро- и микронутриентов (УД 3 – СНР С). В идеальном случае диета больного ХП не должна отличаться по составу и количеству от рациона здорового человека (УД 4 – СНР С).

Купирование боли в животе

Нередкими причинами боли являются крупные псевдокисты, стеноз холедоха, двенадцатиперстной кишки, выраженная протоковая обструкция

за счет внутрипротоковых конкрементов и стриктур. В том случае, если клинико-инструментальное обследование подтверждает подобные находки и обоснована их связь с наличием упорной абдоминальной боли, на первом этапе необходимо использовать эндоскопические и хирургические методы лечения. Подобные случаи должны обсуждаться врачами разных специальностей для выработки оптимальной этапности в рамках комбинированной (комплексной) терапии.

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопических или хирургических вмешательств, должно проводиться последовательное консервативное лечение. Начальная терапия заключается в назначении полноценного питания с ограничением раздражающих и экстрактивных компонентов, полным исключением курения и употребления алкоголя.

При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков, например парацетамола 1000 мг 3 раза в день (УД 4 – СНР С), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу (800 мг/сут). Длительность постоянной терапии парацетамолом – не более 3 мес с контролем состояния больного, биохимических показателей крови (УД 4 – СНР С). За этот, а скорее всего значительно меньший период времени боль должна прекратиться или беспокоить существенно реже, когда будет возможен прием парацетамола по требованию. В том случае, если наблюдается усиление боли после приема пищи, анальгетики нужно принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления болевых ощущений после приема пищи [53, 85]. Если у пациента нет указанной зависимости, анальгетики следует принимать после еды для уменьшения риска повреждения слизистой оболочки желудка (УД 4 – СНР С).

Антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность болей и потенцировать эффект анальгетиков [34] (УД 2b – СНР В). Данные препараты могут изменять чувствительность центральной нервной ткани и висцеральных нервов, чья роль предполагается в развитии боли при ХП [40, 112] (УД 2b – СНР В). Трициклические антидепрессанты в связи с потенциальной кардиотоксичностью и холинолитическими свойствами имеют широкий профиль нежелательных явлений (УД 1b – СНР А). Поскольку анальгетические эффекты антидепрессантов являются классически специфичными, в качестве альтернативы можно рассматривать препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [41], однако в настоящее время отсутствуют РКИ, демонстрирующие их эффективность.

Хороший результат по купированию упорной панкреатической боли показал прегабалин – противосудорожное средство, применяемое и при

лечении нейропатической боли (УД 1b – СНР А) [54, 128]. Препарат, кроме того, обладает противотревожным действием, что может оказывать дополнительное положительное влияние для некоторых больных.

В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [53, 85, 130, 148, 154] о пробной терапии высокими дозами ферментов ПЖ длительностью 6 нед (в форме таблеток без защитной оболочки) [45, 154] ввиду отсутствия у нас подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке. При этом доказательства эффективности такой терапии в контролируемых исследованиях получено недостаточно [40, 55], главным образом вследствие противоречивости результатов [43], отчасти обусловленных коротким периодом наблюдения (УД 4 – СНР С). Рандомизированные исследования последних лет свидетельствуют о достоверном уменьшении абдоминальной боли у больных, принимающие *минимикросферы панкреатина* (ММСП) в суточной дозе более 240 тыс. ед. липазы в течение одной [156] и 50 недель [135] (УД 1b – СНР А).

Зарегистрированный в РФ таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет свидетельств эффективности, так как не апробирован ни в одном плацебоконтролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено также преимуществ применения для купирования панкреатической боли микроtableток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. При использовании последних отмечено снижение боли по сравнению с плацебо [11, 38]. При этом следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение средств, подавляющих кислотную продукцию, таких как H_2 -блокаторы или *ингибиторы протонной помпы* (ИПП), вероятно, способных влиять на выраженность панкреатической боли [12] и повышать эффективность панкреатина [15, 23, 37] (УД 4 – СНР С).

Опубликовано большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности применения только микроtableтированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [1, 3, 29], а также перекрестное исследование, показывающее преимущества ММСП над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [27]. Кроме того, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микроtableток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином [24, 26, 28]. В целом, ферментная терапия при ХП с выраженной болью в животе,

вероятно, наиболее результативна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [35, 112] (УД 3 – СНР С).

Доказана эффективность октреотида для угнетения секреции желез, однако в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли [45] ввиду неоднозначности имеющихся данных и невозможности длительного применения (высокая стоимость, частые побочные явления) [40].

Назначение антиоксидантов может быть полезным для профилактики приступов боли при ХП (УД 1а – СНР А). Опубликовано несколько РКИ и один мета-анализ, продемонстрировавших эффективность их перорального применения в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения болевых приступов [52, 58, 151]. Добавление антиоксидантов к комплексной терапии приводит к сокращению числа дней, когда пациенты испытывают боль, и снижению потребности в анальгетиках (УД 1b – СНР А).

При недостаточной эффективности консервативных мероприятий выбор инвазивных методов лечения боли должен проводиться совместно с квалифицированными хирургами и эндоскопистами, которые могут предложить щадящие методики для купирования/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое лечение [8, 40].

Рекомендации

Следует установить причину хронической боли для исключения патологии, требующей эндоскопического и/или хирургического вмешательства (УД 2b – СНР В).

Пациенту назначают дробный прием пищи с равномерным распределением жира во все порции, количество последнего ограничивают только при неуправляемой стеаторее; обязательны полный отказ от алкоголя и прекращение курения (УД 4 – СНР С).

При интенсивной боли необходимо назначение анальгетиков – парацетамола или НПВС (УД 4 – СНР С) с последующим переходом в случае недостаточной эффективности к трамадолу. В отдельных случаях может потребоваться постоянный прием наркотических анальгетиков или дополнительное пробное 6–12-недельное лечение высокими дозами минимикросфер или микротаблеток панкреатина в сочетании с антисекреторными препаратами (ИПП), витаминноминеральными комплексами либо дополнительное назначение антидепрессантов (УД 4 – СНР С) [147] или прегабалина (УД 1b – СНР А) [54, 128], уменьшающих проявления сопутствующей депрессии, снижающих выраженность боли и потенцирующих эффект ненаркотических анальгетиков.

При неэффективности консервативной терапии в течение 3 мес или наличии положительных результатов от назначения наркотических анальгетиков (ввиду высокого риска зависимости – в течение 2 нед) показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли с использованием методик эндоскопического или хирургического лечения.

Лечение при недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [45]. Хирургическое вмешательство на ПЖ (резекция) также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности [74, 119] и необходимость проведения пожизненной заместительной ферментной терапии. Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

Заместительная ферментная терапия.

Целью заместительной терапии является обеспечение пациенту возможности принимать, переваривать и усваивать нормальное количество основных пищевых веществ и микроэлементов. Заместительная ферментная терапия строго показана больным ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ (УД 1а – СНР А).

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

- улучшает переваривание и всасывание жиров у пациентов с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ [153] (УД 1b – СНР А);
- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе у больных без явной стеатореи [74, 75], предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D [90, 121] (УД 2а – СНРВ);

- улучшает качество жизни при ХП [2, 26, 29, 65] (УД 3 – СНР С); установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом [65].

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии при ХП:

- верифицированная стеаторея;
- хроническая диарея, полифекалия;
- нутритивная недостаточность;
- перенесенный панкреонекроз, тяжелый ХП (кальцификация паренхимы ПЖ или внутрипротоковые кальцинаты в сочетании с расширением ГПП) [77];
- перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ с нарушением нормального пассажа пищи (классическая панкреатодуоденальная резек-

ция, латеральная панкреатоэюностомия с петлей, выключенной по Ру);

— состояние после любых хирургических вмешательств на железе с признаками внешнесекреторной недостаточности.

Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментов ПЖ на основании клинических данных [85]. При ХП с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи [77, 85].

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [107]. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микросферами или микротаблетками размером 1,8–2,0 мм [36, 74, 91] (УД 1b — СНР А).

Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определенно будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы неодинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. на промежуточный прием [40, 53, 85] (УД 2b — СНР В). Эффективность заместительной ферментной терапии более высока при назначении ферментов во время или сразу после еды [72] (УД 2b — СНР В).

В качестве критериев оценки эффективности ферментов ПЖ часто используют клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспепсических симптомов [85]. В то же время у многих больных нормализация стула происходит при дозах ферментов, которые недостаточны для нормализации переваривания жира (УД 2a — СНР В). Для контроля эффекта от лечения в мире используются лабораторные методы оценки переваривания жира: количественное определение нейтрального жира в кале (в клинических исследованиях), дыхательные пробы с ^{13}C -смешанными триглицеридами (в исследованиях и рутинной практике) [75]. К сожалению, оба метода в России пока недоступны. Между тем не менее эффективно и более доступно использовать ИМТ и лабораторные показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, витамина B_{12} , трансферрина, магния, цинка, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) [18, 19, 23]. Назначение в среднем

40–50 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 20 тыс. ед. приводит к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП [75].

Пациентам с сохраняющимися симптомами несмотря на прием начальных доз современных ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. — на промежуточный), следует удвоить дозы микротаблеток или минимикросфер панкреатина либо назначать средства, подавляющие кислотную продукцию желудка [40, 107] для улучшения эмульсации жира [15, 73, 74] (УД 2a — СНР С). Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах. Имеются отдельные небольшие исследования, демонстрирующие результативность подобной тактики у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью [13, 66, 73] (УД 3 — СНР С), однако систематизация исследований, в которых применялись H_2 -блокаторы или ИПП вместе с ММСП [139], не продемонстрировала увеличения эффективности, что, возможно, имеет отношение только к минимикросферическому панкреатину, или же совокупное действие кислотосупрессивной терапии нивелировалось относительно невысоким эффектом H_2 -блокаторов.

При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП [118], инвазию простейших, целиакию [17] (УД 3 — СНР С).

Рекомендации

- Показан дробный прием пищи с высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии (УД 3 — СНР С).

- Пациентам с клиническими проявлениями недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ рекомендуется заместительная ферментная терапия (УД 1a — СНР А).

- При лечении мальабсорбции микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами и таблетированным энтеросолюбильным панкреатином (УД 1b — СНР А).

- Минимальная доза для начальной терапии составляет 25–40 тыс. ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ед. — на промежуточный (УД 1b — СНР А).

- Результаты лечения могут определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов, любые сомнения в его

эффективности следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии (УД 2а — СНР В).

- При недостаточной эффективности заместительной терапии в начальных дозах рекомендуется удвоить дозу ММСП или микроtabletок панкреатина (УД 4 — СНР С).

- Пациентам с сохраняющимися симптомами несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию, — ИПП (УД 4 — СНР С).

- Тяжелая панкреатическая недостаточность после перенесенного панкреонекроза у больных кальцифицирующим панкреатитом, у пациентов со значительно сниженной эластазой-1 кала (менее 200 мкг/г) свидетельствует о значимом снижении возможностей ПЖ к образованию эндогенных панкреатических ферментов (менее 5–10% от исходного), что определяет необходимость пожизненной заместительной терапии ММСП или микроtabletками панкреатина в подобранной дозе (УД 1а — СНР А).

Лечение при эндокринной недостаточности ПЖ

Диета при панкреатогенном сахарном диабете соответствует таковой при СД 1-го типа за исключением необходимости коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов. Назначение дробного питания обеспечивает профилактику гипогликемии [85]. При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли [53, 129]. Большинству пациентов с панкреатогенным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина [40, 64].

При назначении инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1-го типа за исключением небольшого увеличения при эпизодах выраженной гипогликемии. Важно обучать пациентов профилактике возникновения тяжелой гипогликемии, уделять внимание необходимости отказа от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. Лицам, находящимся на инсулинотерапии, следует избегать гипогликемии [40].

Рекомендации

При лечении СД на фоне ХП необходимо стремиться улучшить контроль уровня глюкозы для предотвращения осложнений, избегая развития гипогликемии.

Инвазивные вмешательства

При осложненном течении заболевания, а также в отдельных случаях с некупирующейся болью в животе показано проведение эндоскопического или хирургического вмешательства. Такое решение должно приниматься в центре, специализирующемся на консервативных и хирургических методах лечения заболеваний ПЖ [5].

При *неосложненном течении* заболевания инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры, конкременты), а также воспалительных изменений паренхимы или выполнение неврoлиза.

Решение на проведение вмешательства должно быть тщательно взвешено с учетом оценки риска развития ранних и отдаленных осложнений. Необходимо исключить другие причины боли в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Выполнение вмешательства требуется в случае отсутствия адекватного купирования боли в течение 3 мес [5] при последовательном применении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, терапия ММСП или микроtabletками панкреатина, антиоксидантами, ненаркотическими анальгетиками и трамаолом, антидепрессантами, прегабалином), при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности [53].

Эндоскопические вмешательства

Эндоскопическое лечение не показано при бессимптомном расширении ГПП (УД 1b — СНР А). Исследования по оценке влияния эндоскопических методов терапии на эндокринную и внешнесекреторную функции ПЖ у таких пациентов отсутствуют [85].

Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения при болях и дилатации ГПП [78, 86] (УД 1b — СНР А). Это касается также сочетания эндоскопических вмешательств с литотрипсией при панкреатолитиазе [85] (УД 1b — СНР А), что обеспечивает улучшение качества жизни у 70% пациентов на период 5–9 мес, снижение частоты госпитализаций по поводу тяжелой абдоминальной боли и уменьшение потребности в анальгетиках [68]. Для улучшения дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных процедур, таких как сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, установка стента. При рецидиве болей повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность [132]. Эндоскопическое дренирование может быть предложено как метод выбора у больных с противопоказаниями к хирургическому вмешательству или отказом от него, а также являться предварительным этапом для оценки эффективности планируемого хирургического лечения [71].

У пациентов с частыми болевыми приступами может выполняться сфинктеротомия для улучшения оттока секрета ПЖ (УД 3 — СНР С). Однако данные об эффективности этого метода для купирования боли у больных без дилатации протока и обструкции отсутствуют.

В настоящее время имеются две стратегии стентирования ПЖ:

- удаление стента спустя 6–12 мес независимо от разрешения стриктуры ГПП;
- последующие замены стента вплоть до исчезновения стриктуры.

Купирование боли в течение 12 мес после стентирования отмечается у $\frac{2}{3}$ больных, однако исчезновение стриктур обнаружено у небольшой части пациентов [132]. Перспективным подходом является точное измерение стриктуры дистальной части ГПП с поэтапной установкой стентов увеличивающегося диаметра (увеличение размера на 2–4 единицы каждые 6 мес). После окончательного удаления стента, установленного по такой методике, исчезновение стриктур наблюдалось в 95% случаев [62].

Эндоскопические вмешательства показаны в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита у пациентов с ХП [85] (УД 3 — СНР С). Кратковременность нахождения стента в холедохе определяется частыми осложнениями — окклюзией, миграцией стентов, нагноительными и септическими состояниями. Разрешение стеноза холедоха в проспективных исследованиях отмечалось не более чем у 10% пациентов [99]. Более агрессивное эндоскопическое лечение с последовательной установкой нескольких пластиковых стентов может привести к разрешению стриктуры в 44–90% случаев с последующим безрецидивным течением в сроки 13–48 мес после удаления стента [59, 133].

Эндоскопическое лечение рекомендуется при псевдокистах ПЖ с наличием клинических проявлений, а также при осложненных негеморрагических псевдокистах (УД 1b — СНР А). При бессимптомных и неосложненных псевдокистах оно не показано независимо от их размера [159].

Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучший профиль польза/риск, является менее инвазивным методом, обеспечивающим дренирование аналогичной эффективности [85] (УД 2a — СНР В).

Хирургическое лечение: показания и методы

Показания к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП включают в себя [5, 85]:

- нарушение трудоспособности, вызванное интенсивной некупирующейся болью в животе;

- отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3 мес с риском или фактом наркотической зависимости;

- осложнения ХП, требующие хирургического вмешательства (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.);

- подозрение на рак ПЖ.

Купирование боли. Проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности консервативного и хирургического лечения боли при ХП не проводились. Вероятно, что хирургическое вмешательство, выполненное по поводу предполагаемой причины болей (этиотропное лечение), приведет к их стойкому купированию [5]. В исследованиях, оценивающих динамику болевых ощущений после оперативного лечения, отмечена большая вариабельность эффекта (от 47 до 80% больных) [48, 109].

В 7 рандомизированных исследованиях [56, 57, 71, 82, 95, 96, 106] после выполнения резекций ПЖ в общей сложности у 302 пациентов было зарегистрировано достоверное уменьшение боли, что подтверждается результатами двух недавних мета-анализов [115, 160] (УД 1a — СНР А).

У пациентов с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (>7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обязательна, однако она может проводиться для профилактики прогрессирования внешнесекреторной и эндокринной недостаточности [85].

Показания к проведению хирургического вмешательства при осложнениях ХП:

- симптоматические псевдокисты;
- обструкция общего желчного протока;
- геморрагические осложнения;
- непроходимость ДПК.

При наличии симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы [44]. В случае хирургического лечения может быть наложен анастомоз с петлей тощей кишки по Ру или с желудком, а также проводится латеральная панкреатоеюностомия при дилатации ГПП (>7 мм) [125].

Обструкция общего желчного протока встречается приблизительно у 6% пациентов с клиническими проявлениями ХП. Она может быть эффективно устранена проведением гепатоеюностомии. Тактика лечения в значительной степени определяется длительностью желтухи, состоянием стриктуры, клиническими симптомами (например, болями), а также подозрением на злокачественный процесс. Консервативный подход показан при минимальных проявлениях существенных нарушений функции печени [5]. Рецидивирующая желтуха или клиническая картина с холангитом служат показанием для эндоскопической установки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частота осложнений от 4 до 7%) [50].

Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после постановки стента, полного разрешения стриктуры желчного протока удается достичь лишь у небольшой части пациентов, особенно при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты получены при поэтапной постановке нескольких стентов [59].

Хирургическое дренирование желчных путей показано при стойкой желтухе (более одного месяца), гнойном холангите, сепсисе, вторичном холедохолитиазе, выраженном увеличении головки ПЖ (воспалительного характера) и/или невозможности исключения рака [5].

Непроходимость ДПК возникает редко (до 1% пациентов с ХП) [152], в случае ее изолированного появления проводится гастроеюностомия. При сочетании непроходимости с другими осложнениями (боль и/или обструкция желчных протоков) выполняются резекции ПЖ с сохранением ДПК/привратника.

РКИ по сравнению эффективности хирургического и эндоскопического дренирования желчных путей при ХП не проводились.

Таким образом, при отсутствии данных за рак ПЖ хирургическое вмешательство должно быть лечением выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями желтухи длительностью более одного месяца. Оптимальная процедура все еще не определена. Проводятся различные операции от создания обходного желчного анастомоза (холедохо- или гепатоеюностомия) до панкреатодуоденэктомии. При наличии воспалительного образования и/или подозрении на рак обязательно выполняется частичная или тотальная резекция головки ПЖ [85].

Подозрение на рак ПЖ. Применение всего доступного арсенала методов предоперационной диагностики (ЭУЗИ с биопсией, МСКТ, МРТ, патоморфологические и клинико-лабораторные исследования) при подозрении на злокачественный процесс в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз. Однако при невозможности исключения рака показана резекция для получения необходимого материала для гистологического исследования — идеально интраоперационное срочное гистологическое исследование для определения объема резекции (УД 2а — СНР В). Несвоевременно установленный диагноз рака существенно ухудшает прогноз [138].

Профилактика

Профилактика ХП базируется на экстраполяции данных когортных эпидемиологических исследований, согласно результатам которых можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения (категорический запрет при перенесенном остром панкреатите или установленном диагнозе ХП) может быть факто-

ром, снижающим риск прогрессирования заболевания (УД 3 — СНР С). У лиц с симптомной желчнокаменной болезнью, атаками хронического калькулезного холецистита и билиарного панкреатита средством профилактики последующих атак панкреатита можно считать своевременную холецистэктомию (УД 1b — СНР А) [3].

Эмпирические рекомендации о диетической профилактике, необходимости отказа практически от всего, включая кофе, шоколад, жиры любого происхождения, на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно изучено), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием, — ожирение, переизбыток и гипокинезия после приема пищи (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия, сочетанное действие пищевых факторов, этанола, компонентов табачного дыма и т. п. В то же время надо помнить об обратной стороне медали, когда некоторые больные скрупулезно соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных приступов панкреатита (это, как правило, лица без алкогольного анамнеза, некурильщики) и доводят себя до нутритивной недостаточности с явлениями поливитаминодефицита, квашиоркора, анемии и др. [3].

Таким образом, опираясь на результаты ряда экспериментальных, эпидемиологических и пилотных исследований, многолетний эмпирический опыт, для предупреждения обострений ХП в первую очередь можно рекомендовать следующие мероприятия по модификации образа жизни с целью профилактики ХП [3] (УД 4 — СНР С):

◇ дробное питание (4–5 раз в день, равными порциями с одинаковым распределением жиродержащих продуктов в рационе), отказ от переизбытка;

◇ употребление разнообразной пищи с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина (нерафинированные растительные жиры несколько ограничиваются только у лиц с избыточной массой тела),

◇ выбор рациона с достаточным количеством пищевых волокон, содержащихся в зерновых продуктах, овощах и фруктах;

◇ найти баланс между количеством принимаемой пищи и физической активностью (для стабилизации массы тела со стремлением к идеальному показателю с поправкой на возраст).

Для эффективной первичной профилактики ХП можно надеяться на состоятельность идеи о тотальном диспансерном наблюдении населения с целью своевременного выявления патологии желчевыводящих путей, гиперлипидемии, стигматов скрытого злоупотребления алкоголем и т. п. Но до сих пор ни в одной из стран мира эта идея не нашла практического применения, поскольку за ее реализа-

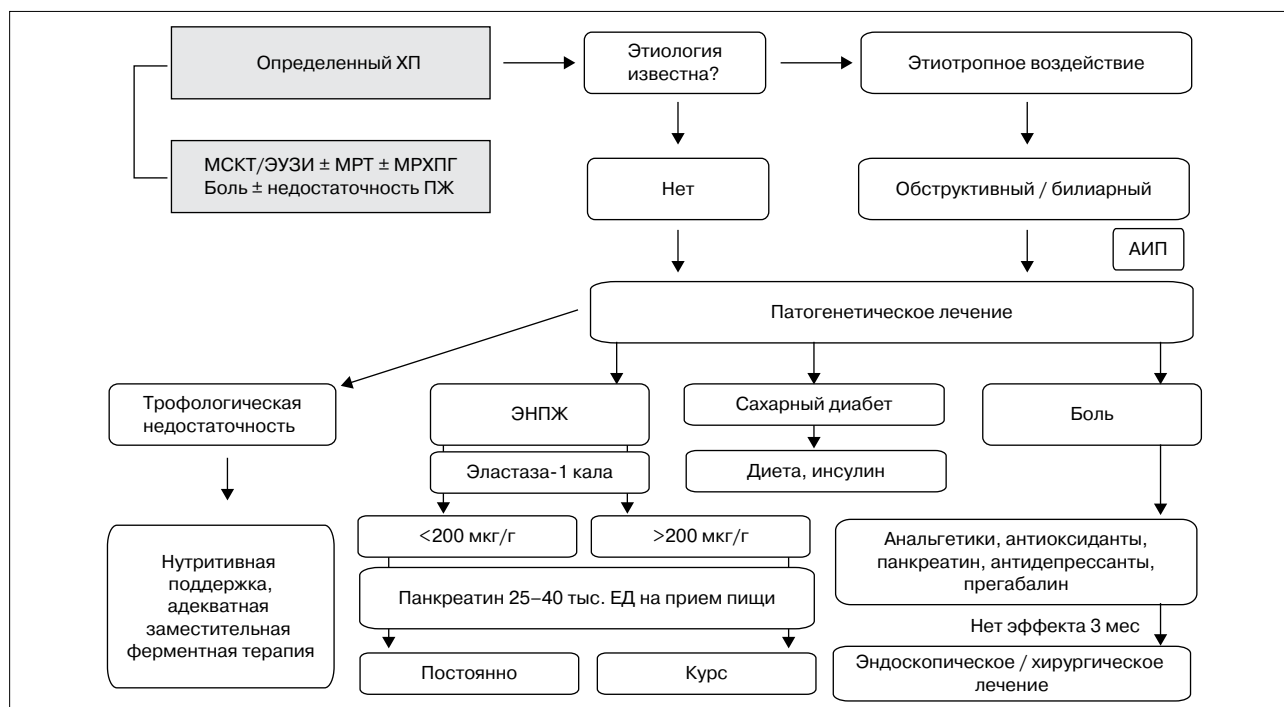


Рис. 1. Тактика ведения больного ХП с установленным диагнозом (определенный ХП) [20 с доп., изм.]

цией стоят большие материальные затраты. Ответ на вопрос о целесообразности такой тактики могут дать фармакоэкономические исследования, однако ожидать их инициацию с учетом пусть и растущей, но сравнительно невысокой частоты ХП в популяции следует признать пока малореальной.

Прогноз

Прогноз для жизни больного при ХП определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция и которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью. Стандартизированный показатель смертности 3,6:1 (т. е. больные с любой формой ХП умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции) [114]. Выживаемость при ХП сокращают:

- возраст;
- курение и алкогольная этиология панкреатита (при продолжающемся приеме алкоголя – на 60%).

Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.

Тактика ведения больного ХП для врача общей практики и гастроэнтеролога

Тактика ведения рассматриваемой категории больных базируется на нескольких важных составляющих [20]:

- определение диагноза, т. е. подтверждение или исключение ХП, вызывающее трудности на ранних стадиях болезни;
- попытка определения этиологии ХП (поскольку этиотропное воздействие наиболее эффективно);
- определение стадии ХП (что обуславливает выбор лечебной тактики и влияет на прогноз);
- диагностика панкреатической недостаточности (является основой для выбора схемы заместительной ферментной терапии и инсулинотерапии, доз препаратов или признание необходимости хирургического лечения);
- разработка плана лечения (в ряде случаев коллегиальное решение с хирургами, эндоскопистами, эндокринологами);
- определение прогноза с учетом исходной ситуации и выбранной врачебной тактики.

Основные этапы тактики ведения больного ХП представлены на рис. 1 и 2. Диагноз «определенного ХП» (см. рис. 1) устанавливается с использованием высокоинформативных лучевых методов по морфологическим признакам в сочетании с клиническими проявлениями (при недостаточной информативности УЗИ – как минимум МСКТ). В том случае, если ни УЗИ, ни МСКТ не дают подтверждения диагноза, пациент может наблюдаться и лечиться с предположительным диагнозом ХП (см. рис. 2, обсуждение ниже).

Итак, если диагноз ХП убедительно доказан, на первом этапе осуществляется попытка этиотропного (наиболее эффективного) воздействия. В первую очередь, это касается этиологических форм, требующих своевременного и специфиче-

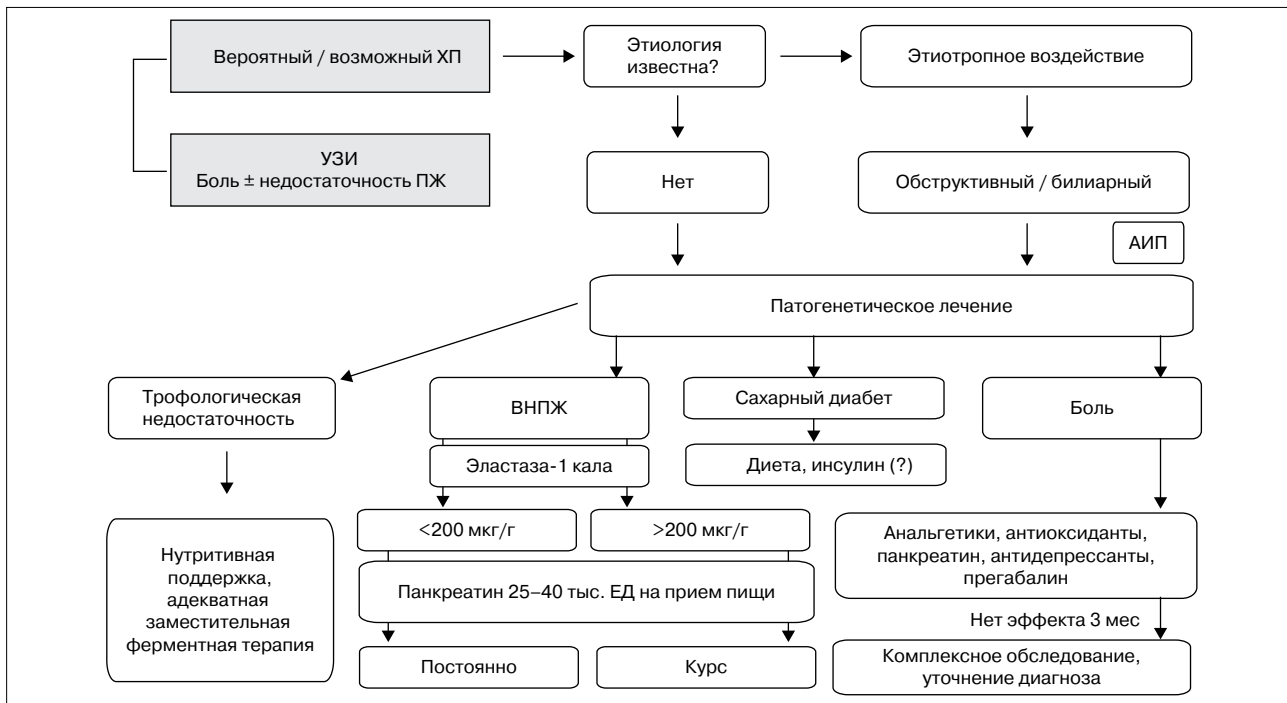


Рис. 2. Тактика ведения больного ХП с предполагаемым диагнозом (вероятный или возможный ХП) [20 с доп., изм.]

ского воздействия: при АИП — кортикостероиды, при обструкции — хирургическая или эндоскопическая декомпрессия и т. д. В случае экзокринной недостаточности ПЖ целесообразно установление ее вида — первичная (со снижением эластазы-1 при соблюдении условий забора) или вторичная (с нормальным уровнем эластазы), что повлияет на длительность заместительной ферментной терапии. Длительность курса применения ММСП или микропланшетов панкреатина при вторичной панкреатической недостаточности определяется сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин недостаточности (например, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке).

При рецидиве стеатореи после отмены или уменьшения дозы панкреатина, несмотря на нормальные значения эластазы-1 кала, необходима пожизненная заместительная ферментная терапия [20]. Пациенту с низкими значениями эластазы-1 при отсутствии условий для ложноположительного результата также показана пожизненная заместительная ферментная терапия. При наличии упорных болей, резистентных к комбинированной фармакотерапии с использованием препаратов панкреатина, анальгетиков, прегабалина в течение 3 мес, целесообразно коллегиальное обсуждение тактики лечения совместно с хирургами и эндоскопистами на предмет эндоскопического или хирургического вмешательства. При назначении наркотических анальгетиков развивается высокий риск зависимости, что диктует в более сжатые сроки принимать решение о возможной необхо-

димости эндоскопического и/или хирургического лечения.

При невозможности по разным причинам адекватной морфологической верификации ХП, а также в соответствии с тем фактом, что наиболее распространенным методом оценки состояния паренхимы ПЖ в России сегодня является УЗИ, у некоторых больных диагноз «хронический панкреатит» является вероятным или возможным в зависимости от данных анамнеза и клинической картины (см. рис. 2). Аналогичная ситуация складывается при недостаточности данных МСКТ, а в ряде случаев даже ЭУЗИ для постановки диагноза (неопределенный, возможный ХП или клиническое подозрение на него). В связи с неуверенностью в диагнозе верификация АИП малореальна, вследствие чего эта форма «выпадает» из перечня этиологических форм, на которые можно целенаправленно воздействовать.

При наличии/подозрении на экзокринную недостаточность ПЖ также целесообразно определение ее вида — первичная (со снижением уровня эластазы-1) или вторичная (с нормальными ее показателями), что определит длительность заместительной ферментной терапии и позволит с большей уверенностью утверждать наличие ХП (комбинация малоубедительных лучевых критериев и панкреатической недостаточности). Курс приема панкреатина при вторичной панкреатической недостаточности определяется также сроком разрешения симптоматики, возможностью поиска и элиминации вторичных причин данной патологии (напри-

мер, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке).

При отсутствии уверенности в «панкреатическом» типе диабета выбор гипогликемического средства следует решать совместно с эндокринологом. В случае отсутствия эффекта от консервативных методов, направленных на купирование боли, в отличие от ситуации с «определенным ХП» до консультации хирурга целесообразно, в первую очередь, уточнить диагноз ХП с использованием

достоверных методов оценки морфологии ПЖ (ЭУЗИ, МСКТ, МРХПГ) [20].

Заключение

Представленные утверждения отражают первые согласованные всесторонние практические рекомендации по лечению ХП. Они являются результатом критической оценки лучших имеющихся доказательств с учетом практического опыта.

Список литературы

1. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Цодиков Г.В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами. Фарматека 2008; 13:103-8.
1. Belousova E.A., Nikitin N.V., Tsodikov G.V. Optimization of chronic pancreatitis treatment by enzyme preparations. Farmateka 2008; 13:103-8.
2. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2006; 16(6):79-86.
2. Buklis E.R., Ivashkin V.T. Chronic pancreatitis: etiology, pathophysiology and conservative treatment. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2006; 16(6):79-86.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство. Изд. 2-е, перераб. и доп. / Под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Латиной. М.: ГЭОТАР, 2014.
3. Gastroenterology: national manual. 2 ed., revised and extended edition / Ed.: V.T. Ivashkin, T.L. Lapina. M.: GEOTAR, 2014.
4. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямлиханова А.Ю. и др. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности. Бюлл Сибирского отд Рос академии мед наук 2009; 3:42-7.
4. Grigoryeva I.N., Nikitenko T.M., Yamlikhanova A.Yu., et al., Alcoholic pancreatitis: gender, age, genetic features. Bull Siberian dep. Russian academy of medical sciences, 2009; 3:42-7.
5. Егоров В.И., Кучерявый Ю.А., Петров Р.В., Ванькович А.Н. Обзор международных рекомендаций по подходам к хирургическому лечению хронического панкреатита: взгляд терапевта и хирурга. Эксперим клин гастроэнтерол 2013; 4:54-65.
5. Yegorov V.I., Kucheryavyy Yu.A., Petrov R.V., Van'kovich A.N. Review of international guidelines on approaches to chronic pancreatitis surgical treatment: physician's and surgeon's points of view. Ekspierim klin gastroenterol 2013; 4:54-65.
6. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. и др. О классификации хронического панкреатита. Клини мед 1990; 10:96-9.
6. Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G., et al., Classification of chronic pancreatitis. Klin med 1990; 10:96-9.
7. Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии. Рос журн гастроэнтерол гепатол 1993; 1:4-12.
7. Ivashkin V.T. Horizons of clinical gastroenterology. Ros zhurn gastroenterol gepatol 1993; 1:4-12.
8. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2001; 5:15-9.
8. Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N. Efficacy of microcapsulated enteric coated enzymes at chronic pancreatitis. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2001; 5:15-9.
9. Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005. 352 с.
9. Ivashkin V.T., Shevchenko V.P. Nutrition at digestive diseases. M.: «GEOTAR-Media», 2005. 352 p.
10. Ивашкин В.Т., Шифрин О.С., Соколина И.А. и др. Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2007; 17(1):20-4.
10. Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A., et al., Clinical features of chronic pancreatitis at calcific mesenteric atherosclerosis. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2007; 17(1):20-4.
11. Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Купирование боли при хроническом панкреатите препаратами панкреатина. Фарматека 2007; 6:54-8.
11. Kazulin A.N., Kucheryavyy Yu.A. Pains relief at chronic pancreatitis by pancreatin drugs. Farmateka 2007; 6:54-8.
12. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2004; 14(2):78-83.
12. Kucheryavyy Yu.A. Estimation of efficacy of combined antisecretory and polyenzyme therapy at chronic pancreatitis with severe exocrine insufficiency. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2004; 14(2):78-83.
13. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2005; 6:35-41.
13. Kucheryavyy Yu.A. Experience of esomeprazole application in complex therapy of chronic pancreatitis relapse. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2005; 6:35-41.
14. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2010; 6:3-10.
14. Kucheryavyy Yu.A., Oganesyans T.S. Autoimmune pancreatitis: algorithms of diagnostics and treatment approaches. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2010; 6: 3-10.
15. Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит как кислотозависимое заболевание. Эксперим клин гастроэнтерол 2010; 9:107-11.
15. Kucheryavyy Yu.A. Chronic pancreatitis as acid-related disease. Ekspierim klin gastroenterol 2010; 9:107-11.
16. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. и др. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом. Эксперим клин гастроэнтерол 2011; 7:7-12.
16. Kucheryavyy Yu.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F., et al., N34S mutation of pancreatic secretory trypsin inhibitor gene at chronic idiopathic pancreatitis. Ekspierim klin gastroenterol 2011; 7:7-12.
17. Кучерявый Ю.А., Джаватханова Р.Т., Смирнов А.В., Устинова Н.Н. Наиболее частые ошибки ведения больных хроническим панкреатитом. Мед совет 2012; 2:43-7.
17. Kucheryavyy Yu.A., Dzhatkhanova R.T., Smirnov A.V., Ustinova N.N. The most common mistakes of chronic pancreatitis management. Med council, 2012; 2: 43-7.

18. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б.* и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. Мед совет 2012; 2:100-4.
18. *Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V., Moskaleva A.B., et al.*, Effect of nutritional status on the course of chronic pancreatitis. Med council 2012; 2:100-4.
19. *Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б., Свиридова А.В.* Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности. Эксперим клин гастроэнтерол 2012; 7:10-6.
19. *Kucheryavyy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V.* Nutritional status as the risk factor for chronic pancreatitis complications and pancreatic insufficiency. Ekspерim klin gastroenterol 2012; 7:10-6.
20. *Кучерявый Ю.А., Маев И.В.* Тактика ведения больного хроническим панкреатитом через призму проекта рекомендаций Российской гастроэнтерологической ассоциации 2013 года. Доктор Ру 2014; 2(90):23-32.
20. *Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V.* Management approach to chronic pancreatitis patient through a prism of the the Russian gastroenterological association guidelines project-2013. Doctor Ru 2014; 2(90):23-32.
21. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Роль мутации гена катионического трипсиногена (PRSS1-гена) в патогенезе хронического панкреатита. Клин мед 2004; 10:12-7.
21. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A.* The role of cationic trypsinogen (PRSS1-gene) gene mutation in pathogenesis of chronic pancreatitis. Klin med 2004; 10:12-7.
22. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Острый и хронический панкреатит, рак поджелудочной железы — цепь последовательных событий или самостоятельное заболевание? Клин мед 2005; 2:12-6.
22. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A.* Acute and chronic pancreatitis, pancreatic cancer - a circuit of consecutive events or independent diseases? Klin med 2005; 2:12-6.
23. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А.* Болезни поджелудочной железы. В 2 т. М.: ОАО Изд-во «Медицина», изд-во «Шико», 2008. 976 с.
23. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A.* Disease of the pancreas. 2 vol. M.: Open Society Publishing house «Medicine», publishing house «Shiko», 2008. 976 p.
24. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Заместительная ферментная терапия экзокринной панкреатической недостаточности различными препаратами панкреатина: ретроспективное фармакоэкономическое исследование. Фарматека 2010; 10:68-75.
24. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyant T.S.* Enzyme supplementation therapy of exocrine pancreatic insufficiency by various pancreatin drugs: retrospective pharmacoeconomical study. Farmateka 2010; 10:68-75.
25. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Москалева А.Б.* Хронический панкреатит: мифы и реалии. Фарматека 2010; 12:24-31.
25. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Moskaleva A.B.* Chronic pancreatitis: myths and realities. Farmateka 2010; 12:24-31.
26. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* и др. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью. Фарматека 2010; 15:98-104.
26. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyant T.S., et al.*, Pharmacoeconomical efficacy of replacement treatment by various pancreatin drugs at patients chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. Farmateka 2010; 15:98-104.
27. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Свиридова А.В.* и др. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2010; 6:29-37.
27. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Sviridova A.V., et al.*, Efficacy of treatment of exocrine pancreatic insufficiency by various pancreatin drugs. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2010; 6:29-37.
28. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Трошина И.В.* и др. Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2011; 4:18-25.
28. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Troshina I.V., et al.*, Pharmacoeconomical features of enzyme supplementation therapy of exocrine pancreatic insufficiency. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2011; 4:18-25.
29. *Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А.* и др. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы. Фарматека 2011; 2:32-9.
29. *Maev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavyy Yu.A., et al.*, The Long-term enzyme supplementation therapy by various pancreatin drugs at chronic pancreatitis with exocrine pancreatic insufficiency. Farmateka 2011; 2:32-9.
30. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Баранская Е.К.* и др. Нарушения питания как причинный фактор развития и усугубления панкреатита. Фарматека 2011; 12:38-45.
30. *Maev I.V., Kazyulin A.N., Baranskaya E.K., et al.*, Nutrition disorders of as the causal factor of development and progression of pancreatitis. Farmateka 2011; 12:38-45.
31. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Аутоиммунный панкреатит: Учебное пособие для системы последипломного образования врачей по специальности гастроэнтерология. М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011. 80 с.
31. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyant T.S.* Autoimmune pancreatitis: Manual for postgraduate education of doctors in gastroenterology. M.: Federal state institution «FIRO», Ministry of education and science of the Russian Federation, 2011. 80 p.
32. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Аутоиммунный панкреатит: современное состояние проблемы. Тер арх 2012; 2:56-61.
32. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyant T.S.* Autoimmune pancreatitis: state-of-the-art. Ter arkh 2012; 2:56-61.
33. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Казюлин А.Н., Самсонов А.А.* Современные рекомендации по диагностике хронического панкреатита в общеклинической практике. Тер арх 2013; 4:84-9.
33. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Kazyulin A.N., Samsonov A.A.* Up-to-date guidelines on diagnostics of chronic pancreatitis in general practice. Ter arkh 2013; 4:84-9.
34. *Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т.* Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом. Consilium Medicum 2000; 7:22-3.
34. *Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T.* Algorithms of management of patients with acute and chronic pancreatitis. Consilium Medicum 2000; 7:22-3.
35. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии. Клин перспективы гастроэнтерол гепатол 2001; 2:38.
35. *Okhlobystin A.V.* Application of digestive enzymes drugs in gastroenterology. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2001; 2:38.
36. *Охлобыстин А.В., Буклис Э.Р., Каленская Е.А.* Лечение экзокринной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Врач 2011; 14:44-8.
36. *Okhlobystin A.V., Buklis E.R., Kalenskaya E.A.* Treatment of exocrine pancreatic insufficiency at chronic pancreatitis. Vrach, 2011; 14:44-8.
37. *Охлобыстин А.В.* Боль при панкреатите: проблема и пути решения. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2012; 22(1):64-70.
37. *Okhlobystin A.V.* Pain at pancreatitis: problem and ways out. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2012; 22(1):64-70.
38. *Охлобыстин А.В., Каленская Е.А.* Применение пищеварительных ферментов при заболеваниях поджелудочной железы. Рус мед журн 2012; 12:615-20.
38. *Okhlobystin A.V., Kalenskaya E.A.* Application of digestive enzymes at pancreatic diseases. Rus med zhurn 2012; 12:615-20.
39. *Охлобыстин А.В.* Аутоиммунный панкреатит: новые

- представления о патогенезе, диагностике и лечении. Доказат гастроэнтерол 2013; 1:22-7.
39. *Okhlobystin A.V.* Autoimmune pancreatitis: new concepts on pathogenesis, diagnostics and treatment. Dokazat gastroenterol 2013; 1:22-7.
 40. *Охлобыстин А.В., Кучерявый Ю.А.* Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект). Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2013; 23(1):66-87.
 40. *Okhlobystin A.V., Kucheryavyy Yu.A.* Guideline of the Russian gastroenterological association on diagnostics and treatment of chronic pancreatitis (draft). Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2013; 23(1):66-87.
 41. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей / Под ред. *В.И. Симаненкова*. СПб.: СпецЛит, 2008. 335 с.
 41. *Psychosomatic disorders in practice of physician: manual for doctors / Ed. V.I. Simanenkova*. SPb.: SpetsLit, 2008. 335 p.
 42. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / Под ред. *В.Т. Ивашкина, О.С. Шифрина, И.А. Соколиной*. М.: Литтерра, 2012. 128 с.
 42. *Chronic pancreatitis and steatosis of the pancreas / Ed. V.T. Ivashkin, O.S. Shifrin, I.A. Sokolina*. M.: Litterra, 2012. 128 p.
 43. *Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита. Клини перспективы гастроэнтерол гепатол 2009; 3:3-8.
 43. *Shifrin O.S., Ivashkin V.T.* The role of enzyme preparations in treatment of pain-predominant type of chronic pancreatitis. Klin perspektivy gastroenterol gepatol 2009; 3:3-8.
 44. *Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M., et al.* Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis. Pancreas 2008; Vol. 36:105-12.
 45. *Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L., et al.* Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges. Curr Probl Surg 2006; 43:127-238.
 46. *Ammann R.W., Muellhaupt B.* Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. Gut 1994; 35(4):552-6.
 47. *Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G.* Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study. Gastroenterology 1996; 111(1):224-31.
 48. *Ammann R.W., Muellhaupt B.* The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. Gastroenterology 1999; 116(5):1132-40.
 49. *Andriulli A., Botteri E., Almasio P.L., et al.* Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. Pancreas 2010; 39(8):1205-10.
 50. *Arslanlar S., Jain R.* Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery. Curr Treat Options Gastroenterol 2007; 10(5):369-75.
 51. *Badea R., Diaconu B.* Contribution of ultrasound to the diagnosis of chronic pancreatitis and to evaluating its main complications. Rom J Gastroenterol 2005; 14(2):183-9.
 52. *Bhardwaj P., Garg P.K., Maulik S.K., et al.* A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. Gastroenterology 2009; 136(1):149-59.
 53. *Bornman P.C., Botha J.F., Ramos J.M., et al.* Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis. S Afr Med J 2010; 100(12; Pt. 2):845-60.
 54. *Bouwense S.A., Olesen S.S., Drewes A.M., et al.* Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. PLoS One 2012; 7(8):42096.
 55. *Brown A., Hughes M., Tenner S., et al.* Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. Am J Gastroenterol 1997; 92(11):2032-5.
 56. *Buchler M.W., Friess H., Muller M.W., et al.* Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis. Am J Surg 1995; 169(1):65-69; discussion 69-70.
 57. *Cahen D.L., Gouma D.J., Nio Y., et al.* Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. N Engl J Med 2007; 356(7):676-84.
 58. *Cai G.H., Huang J., Zhao Y., et al.* Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis. Pain Physician 2013; 16(6):521-32.
 59. *Catalano M.F., Linder J.D., George S., et al.* Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents. Gastrointest Endosc 2004; 60(6):945-52.
 60. *Catalano M.F., Sahai A., Levy M., et al.* EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. Gastrointest Endosc 2009; 69(7):1251-61.
 61. *Chari S.T., Takahashi N., Levy M.J., et al.* A diagnostic strategy to distinguish autoimmune pancreatitis from pancreatic cancer. Clin Gastroenterol Hepatol 2009; 7(10):1097-103.
 62. *Costamagna G., Bulajic M., Tringali A., et al.* Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results. Endoscopy 2006; 38(3):254-9.
 63. *Coté G.A., Yadav D., Slivka A., et al.* Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011; 9(3):266-73.
 64. *Cui Y., Andersen DK.* Pancreatogenic diabetes: special considerations for management. Pancreatology 2011; 11(3):279-94.
 65. *Czako L., Takacs V., Hegyi P., et al.* Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis. Can J Gastroenterol 2003; 17(10):597-603.
 66. *Damborg F., Damborg S.B., Schaffalitzky de Muckadell O.B.* Does intake of gastric acid pump inhibitor affect the evaluation of the Lundh test?. Ugeskr Laeger 2002; 164(35):4070-3.
 67. *De Kamer JH van, Huinink H.T.B., Weyers H.A.* Rapid method for the determination of fat in faces. J Biol Chem 1949; 177:347-55.
 68. *Delhaye M., Arvanitakis M., Verset G., et al.* Longterm clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2(12):1096-106.
 69. *de-Madaria E., Abad-González Á., Aparicio J.R., et al.* Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2(treatment). Gastroenterol Hepatol 2013; 36(6):422-36.
 70. *DiMagno M.J., DiMagno EP.* Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol 2010; 26(5):490-8.
 71. *Dite P., Ruzicka M., Zboril V., et al.* A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. Endoscopy 2003; 35(7):553-8.
 72. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., et al.* Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21(8):993-1000.
 73. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., et al.* Optimizing the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. Gut 2006; 55(7):1056-7.
 74. *Dominguez-Munoz JE.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency. Curr Gastroenterol Rep 2007; 9(2):116-22.
 75. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., et al.* ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007; 5(4):484-8.
 76. *Duggan S.N., Smyth N.D., Murphy A., et al.* High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014; 12(2):219-28.

77. *Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., et al.* Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99(7):1350-4.
78. *Dumonceau J.M., Deviere J., Le Moine O., et al.* Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest Endosc* 1996; 43(6):547-55.
79. *Dutta S.K., Bustin M.P., Russell R.M., et al.* Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med* 1982; 97(4):549-52.
80. *Dutta S.K., Hlasko J.* Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes. *Am J Clin Nutr* 1985; 41(3):517-25.
81. *Etemad B., Whitcomb DP.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120(3):682-707.
82. *Farkas G., Leindler L., Daroczi M., et al.* Prospective randomized comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2006; 391(4):338-42.
83. *Fleming M.F., Barry K.L., MacDonald R.* The alcohol use disorders identification test (AUDIT) in a college sample. *Int J Addict* 1991; 26(11):1173-85.
84. *Frulloni L., Castellani C., Bovo P., et al.* Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations. *Dig Liver Dis* 2003; 35(3):179-85.
85. *Frulloni L., Falconi M., Gabbriellini A., et al.* Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2010; 42(suppl. 6):381-406.
86. *Gabbriellini A., Pandolfi M., Mutignani M., et al.* Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct. *Gastrointest Endosc* 2005; 61(4):576-81.
87. *Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P., et al.* Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 1997; 41(6):821-5.
88. *Gullo L., Barbara L., Labo G.* Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis. *Gastroenterology* 1988; 95(4):1063-8.
89. *Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P., et al.* Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44(1):210-3.
90. *Haaber A.B., Rosenfalck A.M., Hansen B., et al.* Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. *Int J Pancreatol* 2000; 27(1):21-7.
91. *Halm U., Löser C., Löhr M., et al.* A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13(7):951-7.
92. *Hayakawa V., Kondo V., Shibata V., et al.* Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci* 1989; 34(1):33-8.
93. *Hoffmeister A., Mayerle J., Beglinger C., et al.* Chronic Pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). S3-Consensus guidelines on definition, etiology, diagnosis and medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis German Society of Digestive and Metabolic Diseases (DGVS). *Z Gastroenterol* 2012; 50(11):1176-224.
94. *Iglesias-Garcia J., Domínguez-Muñoz J.E., Castiñeira-Alvarino M., et al.* Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2013; 45(10):781-8.
95. *Izbicki J.R., Bloechle C., Knoefel W., et al.* Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study. *Chirurg* 1997; 68(4):369-77.
96. *Izbicki J.R., Bloechle C., Broering D.P., et al.* Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg* 1998; 228(6):771-9.
97. *James O., Agnew J.E., Bouchier IA.* Chronic pancreatitis in England: a changing picture? *Br Med J* 1974; 2(5909):34-8.
98. *Jupp J., Fine D., Johnson PD.* The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24(3):219-31.
99. *Kahl S., Zimmermann S., Genz I., et al.* Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11):2448-53.
100. *Kalb B., Martin D.R., Sarmiento J.M., et al.* Paraduodenal pancreatitis: clinical performance of MR imaging in distinguishing from carcinoma. *Radiology* 2013; 269(2):475-81.
101. *Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V., et al.* Current status of imaging in pancreatic diseases. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26(5):661-75.
102. *Kamisawa V., Tu Y., Egawa N., et al.* The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2007; 54(77):1579-81.
103. *Kamisawa V., Anjiki H., Takuma K., et al.* The natural course of autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(91-92):866-70.
104. *Kim D.H., Pickhardt PJ.* Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis. *Surg Clin North Am* 2007; 87(6):1341-58.
105. *Kimney V.P., Punjabi G., Freeman M.* Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease of the pancreas. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007; 4(3):148-59.
106. *Klempa I., Spatny M., Menzel J., et al.* Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple's operation. *Chirurg* 1995; 66(4):350-9.
107. *Krishnamurthy D.M., Rabiee A., Jagannath S.B., et al.* Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5(3):507-20.
108. *Kucheryavyi YuA., Tibilova Z.F., Andreev D.N., et al.* The role of SPINK1 gene mutation in chronic pancreatitis development and progression. *Eur J Med* 2013; 1:37-47.
109. *Lankisch P.G., Seidensticker F., Lohr-Happe A., et al.* The course of pain is the same in alcohol and nonalcohol induced chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995; 10(4):338-41.
110. *Lankisch PG.* Diagnosis of chronic pancreatitis. *Lancet* 1998; 351(9102):599-600.
111. *Lankisch PG.* Natural course of chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2001; Vol. 1(1):3-14.
112. *Lieb J.G., 2nd, Forsmark PE.* Review article: pain and chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(7):706-19.
113. *Lindkvist B., Domínguez-Muñoz J.E., Luaces-Regueira M., et al.* Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatology* 2012; 12(4):305-10.
114. *Lowenfels A.B., Maisonneuve P., Cavallini G., et al.* Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. *International Pancreatitis Study Group. Am J Gastroenterol* 1994; 89(9):1467-71.
115. *Lü W.P., Shi Q., Zhang W.Z., et al.* A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreaticoduodenectomy. *Chin Med J(Engl)* 2013; 126(1):147-53.
116. *Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B., et al.* Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 2005; 54(4):510-4.
117. *Malka D., Hammel P., Maire F., et al.* Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 51(6):849-52.
118. *Mancilla A.C., Madrid S.A.M., Hurtado HC., et al.* Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis. *Rev Med Chil* 2008; 136(8):976-80.
119. *Matsumoto J., Traverso LW.* Exocrine function

- following the whipple operation as assessed by stool elastase. *J Gastrointest Surg* 2006; 10(9):1225-9.
120. *Mayfield D., McLeod G., Hall P.* The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974; 131(10):1121-3.
 121. *Moran P.E., Sosa E.G., Martinez S.M., et al.* Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92(5):867-71.
 122. *Morris-Stiff G., Webster P., Frost B., et al.* Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic. *JOP* 2009; 10(3):280-3.
 123. *Mortele K.J., Rocha V.C., Streeter J.L., et al.* Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies. *Radiographics* 2006; 26(3):715-31.
 124. *Nakamura Y., Kobayashi Y., Ishikawa A., et al.* Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics. *J Gastroenterol* 2004; 39(9):879-87.
 125. *Nealon W.H., Walser E.* Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis. *Ann Surg* 2003; 237(5):614-20; discussion 620-2.
 126. *Ohmuraya M., Yamamura K.* Roles of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) in pancreatic diseases. *Exp Anim* 2011; 60(5):433-44.
 127. *Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M.* Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol* 2013; 48(3):303-14.
 128. *Olesen S.S., Bouwense S.A., Wilder-Smith O.H.* Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 2011; 141(2):536-43.
 129. *Olson D.E., Rhee M.K., Herrick K., et al.* Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria. *Diabetes Care* 2010; 33(10):2184-9.
 130. Pancreas Study Group, Chinese Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005). *Chin J Dig Dis* 2005; 6(4):198-201.
 131. *Patton R., Hilton C., Crawford M.J., et al.* The Paddington Alcohol Test: a short report. *Alcohol Alcohol* 2004; 39(3):266-8.
 132. *Ponchon V., Bory R.M., Hedelius F., et al.* Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol. *Gastrointest Endosc* 1995; 42(5):452-6.
 133. *Pozsar J., Sahin P., Laszlo F., et al.* Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38(2):118-23.
 134. *Raman S.P., Salaria S.N., Hruban R.H., Fishman E.K.* Groove pancreatitis: spectrum of imaging findings and radiology-pathology correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2013; 201(1):29-39.
 135. *Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., et al.* A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013; 13:133-9.
 136. *Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D., et al.* Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40(6):697-704.
 137. *Rustemović N., Krznarić Z., Bender D.V., et al.* Croatian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Lijec Vjesn* 2012; 134(5-6):141-7.
 138. *Sakorafas G.H., Sarr M.G.* Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2003; 35(7):482-5.
 139. *Sander-Struckmeier S., Beckmann K., Janssen-van Solingen G., Pollack P.* Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON®) in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreas* 2013; 42(6):983-9.
 140. *Scolapio J.S., Malhi-Chowla N., Ukjeja A.* Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28(3):695-707.
 141. *Sharer N., Schwarz M., Malone G., et al.* Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339(10):645-52.
 142. *Shimizu K., Shiratori K.* Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2010; 99(1):36-40.
 143. *Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L., et al.* International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011; 40(3):352-8.
 144. *Singh S., Midha S., Singh N., et al.* Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(3):353-9.
 145. *Sommer H., Kasper H.* Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat. *Hepatogastroenterology* 1984; 31(4):176-9.
 146. *Spanier B.W., Dijkgraaf M.G., Bruno M.J.* Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2008; 22(1):45-63.
 147. *Spitaels J.M.* Psychotropic drugs in the treatment of pain in chronic pancreatitis. *S Afr Med J* 1982; 62(22):797-8.
 148. *Tandon R.K., Sato N., Garg P.K., et al.* Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(4):508-18.
 149. *Thuluvath P.J., Imperio D., Nair S., et al.* Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality. *J Clin Gastroenterol* 2003; 36(2):159-65.
 150. *Toouli J., Biankin A.V., Oliver M.R., et al.* Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust* 2010; 193(8):461-7.
 151. *Uden S., Schofield D., Miller P.F., et al.* Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: Biochemical profiles in a placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1992; 6:229-40.
 152. *Vijungco J.D., Prinz R.A.* Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis. *World J Surg* 2003; 27(11):1258-70.
 153. *Waljee A.K., Dimagno M.J., Wu B.U., et al.* Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29(3):235-46.
 154. *Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo P.* AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1998; 115(3):765-76.
 155. *Whitcomb D.C., Gorry M.C., Preston R.A., et al.* Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14(2):141-5.
 156. *Whitcomb D.C., Lehman G.A., Vasileva G., et al.* Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial. *Am J Gastroenterol* 2010; 105(10):2276-86.
 157. *Witt H., Apte M.V., Keim V., et al.* Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology* 2007; 132(4):1557-73.
 158. *Yamaguchi K., Chijiwa K., Shimizu S., et al.* Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiopancreatography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases. *Am J Surg* 1998; 175(3):203-8.
 159. *Yeo P.J., Bastidas J.A., Lynch-Nyhan A., et al.* The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170(5):411-7.
 160. *Yin Z., Sun J., Yin D., Wang J.* Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Arch Surg* 2012; 147(10):961-8.