

УДК 616.37-002.2

Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита

(Проект)

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ.
ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава РФ

Координатор проекта: академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин

Координатор работы: член-корреспондент РАМН, профессор И.В. Маев

Научный совет: академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин, член-корреспондент РАМН, профессор И.В. Маев, профессор О.С. Шифрин, профессор А.А. Шептулин, доцент А.В. Охлобыстин, доцент Ю.А. Кучерявый

Рабочая группа: доцент А.В. Охлобыстин, доцент Ю.А. Кучерявый

The Recommendations of the Russian Gastroenterological Association on the Diagnostics and the Treatment of Chronic Pancreatitis (Draft)

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov*

The Project Coordinator: Academician of the Russian Academy for Medical Sciences, professor V.T. Ivashkin

The Work Coordinator: Corresponding member of the Russian Academy of Medical Sciences, professor I.V. Mayev.

The Research Council: Professor V.T. Ivashkin, professor I.V. Mayev, professor O.S. Shifrin, professor A.A. Sheptulin, associate professor A.V. Okhlobystin, associate professor Yu. A. Kucheryavyy

The Working Group: associate professor A.V. Okhlobystin, associate professor Yu. A. Kucheryavyy

Охлобыстин Алексей Викторович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова. Контактная информация: okhlobystin@mail.ru; 119991, Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1.

Okhlobystin Alexey V. – MD, associate professor of the chair of the internal diseases propedeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Contact information: pancreat_guidelines@mail.ru; 119991, Moscow, Pogodinskaya Street, 1, bld. 1

Кучерявый Юрий Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ГБОУ ВПО МГМСУ. Контактная информация: proped@mail.ru; 127473, Москва, ул. Делегатская, 20/1

Kucheryavyy Yury A. – MD, associate professor of the chair of the propedeutics of internal diseases and gastroenterology, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov. Contact information: proped@mail.ru; 127473, Moscow, Delegatskaya street, 20/1.

В данном документе представлен проект практических рекомендаций по диагностике и консервативному лечению *хронического панкреатита* (ХП). Положения разработаны рабочей группой в ходе поиска и анализа литературы с последующим согласованием.

Хронический панкреатит — заболевание с выраженной неоднородностью патологического процесса и клинических проявлений. База доказательности уровня I для диагностики и терапии отсутствует. Несмотря на недостаточную научную обоснованность, в рекомендациях собраны воедино основные современные данные, касающиеся мировых стандартов лечения ХП. Даны рекомендации относительно клинического и диетического подхода, по оценке функции *поджелудочной железы* (ПЖ), лечению при внешнесекреторной недостаточности последней и вторичном *сахарном диабете* (СД), по медикаментозному купированию боли и профилактике болевых приступов. В разделе фармакотерапии приведены *уровни доказательности* — УД и *степени надежности рекомендаций* — СНР (табл. 1 и 2). Представлены рекомендации по применению наиболее подходящих методов лучевой диагностики.

Цель данных рекомендаций состоит в разработке практического руководства по диагностике и лечению ХП для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе строгого методического подхода. Благодаря использованию методов лучевой диагностики и разработок молекулярной биологии описаны специфические формы

ХП: аутоиммунный панкреатит [24, 40, 47, 75, 90], парадуоденальный панкреатит [108, 151] и панкреатит, связанный с мутациями генов [49, 73, 131, 151]. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо международные соглашения относительно их определения и/или лечения. По этой причине детальные положения, касающиеся указанных специфических форм заболевания, не рассматривались.

Определение

Хронический панкреатит — длительное воспалительное заболевание поджелудочной железы, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции [4, 48].

Эпидемиология

Распространенность в Европе составляет 25,0–26,4 случая на 100 тыс. населения, в России — 27,4–50,0 случая на 100 тыс. населения. В мире возникла тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза. 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 [56, 87, 132, 136].

Обычно ХП развивается в среднем возрасте (35–50 лет). В развитых странах средний возраст с момента установления диагноза снизился

Таблица 1

Уровни доказательности согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

Уровень	Тип данных
1a	Мета-анализ <i>рандомизированных контролируемых исследований</i> (РКИ)
1b	Хотя бы одно РКИ
2a	Хотя бы одно хорошо выполненное контролируемое исследование без рандомизации
2b	Хотя бы одно методически правильно выполненное квазиэкспериментальное исследование
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

с 50 до 39 лет, среди заболевших увеличилась доля женщин (на 30%), первичная инвалидизация достигает 15% [87, 132].

Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% — через 20 лет (в среднем 11,9%). В 15–20% случаев больные погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие — вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений [56, 87, 132, 136].

Этиология

Современные представления об этиологии заболевания отражает классификация TIGAR-O [69], согласно которой выделяют:

Токсический/метаболический ХП, связанный со злоупотреблением алкоголем; табакокурением (риск повышается в 8–17 раз); гиперкальциемией; гиперпаратиреозом; гиперлипидемией; хронической почечной недостаточностью; действием медикаментов и токсинов.

Идиопатический:

- раннего начала (боль),
- позднего начала (боль отсутствует у 50%; быстрое развитие кальцификации, экзо- и эндокринной недостаточности),
- тропический,
- тропический кальцифицирующий панкреатит,
- фиброкалькулезный панкреатический диабет.

Наследственный:

аутосомно-доминантный:

- мутации катионического трипсиногена (в кодонах 29 и 122),

аутосомно-рецессивный:

- мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator),
- мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1),
- мутации катионического трипсиногена (кодоны 16, 22, 23),
- мутации α_1 -антитрипсина.

Аутоиммунный:

- изолированный аутоиммунный,
- аутоиммунный в рамках системного IgG₄-ассоциированного заболевания,
- ассоциированный с синдромом Шегрена,
- ассоциированный с воспалительными заболеваниями толстой кишки,
- ассоциированный с первичным билиарным циррозом.

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита:

- постнекротический (тяжелый *острый панкреатит* — ОП),
- рецидивирующий ОП,
- сосудистые заболевания / ишемический,
- лучевой.

Обструктивный:

- расстройства сфинктера Одди (стеноз или дискинезия),
- обструкция протока (например, опухоль),
- периапулярные кисты *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, в результате чего термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем [3]. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и прогрессирования ХП.

Существует несколько способов выявления лиц, злоупотребляющих алкоголем. Тест на выявление нарушений, связанных с употреблением алкоголя (AUDIT), позволяет провести достоверную оценку, но требует перевода традиционных величин в стандартные дозы приема. *Паддингтонский алкогольный тест* (ПАТ) [122] занимает мало времени и сопоставим по чувствительности с AUDIT.

Курение

Отношение вероятности развития ХП для курильщиков по сравнению с некурящими колеблется от 7,8 до 17,3, риск повышается с увеличением числа выкуренных сигарет. Курение — независимый фактор риска развития ХП.

Диета

Зависимость между белково-калорийной недостаточностью, присутствием в диете каких-либо определенных продуктов, а также гипертриглицеридемией, другими гиперлипидемиями и ХП не установлена.

Наследственные факторы

Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию *наследственного панкреатита* (НП) [148]. У больных НП симптомы обычно возникают в возрасте до 20 лет, на этом фоне заметно повышается риск развития аденокарциномы поджелудочной железы. У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена CFTR [131] и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1) [123]. В смешанной российской попу-

Паддингтонский алкогольный тест

1. Вы употребляете алкоголь?		
Да – переход к пункту 2		
Нет		
2. Сколько максимально Вы можете выпить в любой день? (в скобках указано соответствующее объему напитка число порций)		
Пиво / сидр	Кружки (2)	Банки (1,5)
Крепкое пиво / сидр	Кружки (5)	Банки (4)
Вино	Стаканы (1,5)	Бутылки (9)
Крепленое вино	Стаканы (1)	Бутылки (12)
Крепкие спиртные напитки	Однократно (1)	Бутылки (30)
Общее количество		
3. Как часто Вы употребляете 8/6 (для мужчин и женщин соответственно) стандартных порций алкогольных напитков в день:		
• один раз в неделю или чаще = ПАТ статус+		
• или, если менее часто:		
• по крайней мере один раз в месяц = ПАТ статус+		
• менее одного раза в месяц = ПАТ статус– (переход к пункту 4)		
4. Как Вы считаете, этот осмотр Вас врачом связан с приемом алкоголя?		
Да = ПАТ статус+		
Нет = ПАТ статус–		

ляции 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 составляет 4,6. Мутация N34S статистически достоверно чаще встречалась у больных кальцифицирующим панкреатитом ($p < 0,01$) и у пациентов с наличием псевдокист ($p < 0,05$). Отношение шансов развития кальцификации у лиц с наличием N34S составляет 13,4, что свидетельствует о немалой роли в развитии заболевания мутации N34S, определяющей 10% и более случаев идиопатического ХП [14].

Обструкция протоков

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

Иммунологические факторы

Аутоиммунный панкреатит (АИП) может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями [13].

Клинически значимые показатели сыворотки крови для диагностики АИП включают гипергаммаглобулинемию, повышение уровня IgG₄ и наличие определенных аутоантител (антинуклеарные анти-

тела, антитела к лактоферрину, к карбоангидразе II и гладкой мускулатуре). Важным моментом является выявление данного состояния, поскольку оно хорошо поддается лечению кортикостероидами.

Диагностические критерии АИП – система HiSort – включают в себя следующие группы признаков:

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

- результаты методов лучевой диагностики («Imaging») – диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность *главного панкреатического протока* (ГПП);

- серологические маркёры («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 1 мес.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности выявления АИП.

Уровень А — типичные гистологические признаки

Наличие одного или более из следующих признаков:

— участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмочитарного склерозирующего панкреатита;

— ≥ 10 IgG₄⁺ 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 панкреатокографии (ЭРПГ);

— повышение содержания IgG₄ в сыворотке 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⁺ 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 [8], тогда как роль лекарственных средств и токсических веществ остается точно не доказанной.

Морфология

Для хронического панкреатита 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 внутридольковый фиброз не специфичен для ХП. При алкогольном ХП возникают белковые пробки, камни ПЖ [15].

При аутоиммунной этиологии морфологически выявляют склерозирующий панкреатит с лимфо-

плазмочитарной инфильтрацией; обнаруживается обильная (более 10 клеток в п/з) инфильтрация ткани ПЖ IgG₄-позитивными клетками с двумя или более из следующих признаков: перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация, облитерирующий флебит, вихревидный фиброз [55]. АИП подразделяют на два варианта: тип 1 — панкреатит с преобладанием склерозирования при участии лимфо- и плазмочитов и тип 2 — с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При 1-м типе АИП (лимфоплазмочитарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При 2-м типе (идиопатический продуктоцентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация; характерна инфильтрация стенки протоков нейтрофилами.

При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ. Гистологические изменения, приводящие в результате к раку, развиваются медленно и постепенно. Предшественником рака ПЖ может быть панкреатическая интраэпителиальная неоплазия (*pancreatic intraepithelial neoplasia* — PanIN) — специфические морфологические изменения в стенках протоков. Различают 3 степени PanIN. При PanIN-1 определяется плоский (PanIN-1A) или папиллярный (PanIN-1B) слизистый эпителий без признаков клеточной атипии, при PanIN-2 — атипия клеток с преобладанием папиллярного эпителия. При PanIN-3 наблюдаются значительные аномалии в строении клеточных ядер, аномальные митозы и отшнуровывание клеток в просвет протоков (соответствует раку *in situ*).

Классификация ХП [6]

1. По этиологии:

- билиарнозависимый,
- алкогольный,
- дисметаболический,
- инфекционный,
- лекарственный,
- аутоиммунный,
- идиопатический.

2. По клиническим проявлениям:

- болевой,
- диспептический,
- сочетанный,
- латентный.

3. По морфологическим признакам:

- интерстициально-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 СД,
 - 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

Клинические проявления

Первичные клинические признаки ХП — боль в животе и недостаточность функции ПЖ, но у пациентов могут проявляться также последствия осложнений.

Боль в животе — основной симптом ХП. Обычно локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливается после приема пищи и уменьшается в положении сидя или наклоне вперед. Наблюдается у 80–90% пациентов, у 10–20% отмечается «безболевого панкреатит» [147]. Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы длительностью до 10 дней на фоне длительных безболевого периодов), иногда пациенты испытывают постоянную боль (тип В: более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1–2 мес, чаще наблюдается при алкогольном ХП) [101] (УД 2b — СНР В). Существование феномена «выгорания ПЖ» при панкреатите, сопровождающегося спонтанным стиханием боли и развитием экзокринной недостаточности, пока не доказано.

Недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы. Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90%. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм. Потеря массы тела наблюдается у 30–52% больных. У пациентов с 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 выраженные гиповитаминозы развиваются редко.

У 70% больных ХП со временем нарушается толерантность к глюкозе. Вероятность возникновения *эндокринной недостаточности* начинается постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания [28]. Панкреатогенный СД отличается от диабета 1-го и 2-го типа более высоким риском развития гипогликемии и сниженной частотой кетоацидоза вследствие ухудшения секреции глюкагона [110] и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП [35]. Такие осложнения, как макро-/микроангиопатия, нефропатия, нейропатия и ретинопатия столь же часты, как и при диабете 1-го типа [110]. Они в значительной степени зависят от длительности заболевания, редко влияя на продолжительность жизни, поскольку определяющими факторами прогноза для больных ХП являются исходы алкогольной и никотиновой зависимости (сердечно-сосудистые заболевания, злокачественные опухоли).

Определение стадий хронического панкреатита [2, 97]

Стадия I. Преклиническая стадия, которая характеризуется отсутствием клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют типичные для ХП изменения данных КТ или ЭРХПГ.

Стадия II. Начальные проявления, характеризующиеся частыми эпизодами обострения ХП, которые могут быть ошибочно расценены как ОП.

С течением времени рецидивы становятся менее тяжелыми, но симптоматика сохраняется в периоды между приступами. На этой стадии может существенно ухудшаться качество жизни.

Стадия обычно продолжается 4–7 лет.

Стадия III. Постоянно присутствует симптоматика ХП, прежде всего абдоминальная боль. Пациенты значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли. Отмечаются признаки экзо- и эндокринной панкреатической недостаточности.

Стадия IV. Атрофия ПЖ, развитие экзо- и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похуданием и сахарным диабетом. Снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения ХП и рак ПЖ.

Осложнения

Возможно формирование псевдокист вследствие разрывов протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза ткани и последующего скопления секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с ХП [31]. Кисты могут быть

бессимптомными или вызывать боли в верхней половине живота, нередко проявляются сдавлением соседних органов. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при ОП [126]; у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7% случаев, а персистенция без клинических проявлений – в 23% [77]. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет менее 10% [145, 154].

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

Воспаление и фиброз перипанкреатической клетчатки могут приводить к сдавлению и тромбозу селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина портальной гипертензии наблюдается редко. Возможны подпеченочная форма портальной гипертензии, эрозивный эзофагит, синдром Маллори–Вейсса, возникновение гастродуоденальных язв (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ), хроническая непроходимость двенадцатиперстной кишки, развитие рака ПЖ, абдоминального ишемического синдрома, остеопороза.

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

Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком ПЖ [91, 120] (УД 1b – СНР В)

Рекомендации

- Пациенты с ХП подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и витамина В₁₂. Требуется устранение дефицита.

- Остеопороз – установленное осложнение ХП. Рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) [80]. Научно обоснованный, в том числе с экономической точки зрения, динамический скрининг кальциевого обмена у больных без гиперпаратиреоза не разработан.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз устанавливают на основании характерных приступов абдоминальной боли, признаков недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ у пациента, регулярно принимающего алкоголь.

В отличие от острого панкреатита при ХП редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче, поэтому если это происходит, можно подозревать формирование псевдокист или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать предположение о макроамилаземии (при этом амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, а в моче наблюдается ее нормальная активность) или допустить наличие внепанкреатических источников гиперамилаземии.

Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии

- Почечная недостаточность
- Болезни слюнных желез:
 - эпидемический паротит
 - конкремент
 - 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:
 - желчных путей (холецистит, холедохолитиаз)
 - осложнения язвенной болезни – перфорация или пенетрация язв
 - непроходимость или инфаркт кишечника
 - внематочная беременность
 - перитонит
 - аневризма аорты
 - послеоперационная гиперамилаземия

Выбор метода визуализации должен быть основан на его доступности, наличии соответствующих навыков у персонала и степени инвазивности исследования.

Методы лучевой диагностики

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

- Рентгенография области ПЖ
- Трансабдоминальное УЗИ (расширение протоков, псевдокисты, кальцификация, расширение общего желчного протока, воротной, селезеночной вен, асцит)
- Компьютерная томография с внутривенным контрастированием

Таблица 3

Изменения ПЖ при ХП по данным лучевых методов диагностики

Показатель	Изменения
Размер органа	Обычно увеличение части или всего органа, редко сморщивание ПЖ
Плотность ткани	Как правило, слегка повышена, носит неомогенный 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, иногда с увеличением селезенки
Другие признаки	Утолщение брюшины и почечной фасции вблизи ПЖ. Атрофия ретроперитонеальной жировой клетчатки

- *Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ)*

- ЭРХПГ (изменение структуры протоков, псевдокисты)

- Магнитно-резонансная томография.

Изменения ПЖ, выявляемые с помощью методов лучевой диагностики, приведены в табл. 3.

Рентгенография брюшной полости.

В 30–40% случаев обзорная рентгенография выявляет кальцификацию ПЖ или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Это исключает необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза ХП. Кальциноз ПЖ чаще всего встречается при алкогольном панкреатите, наследственном и редко при идиопатическом.

Ультразвуковая эхография. Трансабдоминальное УЗИ имеет недостаточную чувствительность и специфичность и редко дает информацию, достаточную для диагностики ХП. Основное значение метода заключается в исключении других причин боли в животе. С его помощью можно выявлять ХП на ранних стадиях, подтвердить диагноз на поздней стадии [89], обнаружить атрофию паренхимы, дилатацию ГПП и его боковых ветвей, внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты [26, 69, 142]. Трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты размером >5 мм, особенно при их локализации в головке железы. Однако получаемое изображение имеет более низкое пространственное и контрастное разрешение, чем при КТ. Таким образом, отрицательный результат УЗИ не исключает наличие конкрементов.

Трансабдоминальное УЗИ эффективно для подтверждения диагноза прогрессирующего хронического панкреатита (УД 4 – СНР С).

Компьютерная томография. Чувствительность КТ при диагностике ХП составляет 75–90%, специфичность – 85% [109]. В настоящее время это метод выбора для первичной диагностики и при обострении заболевания. Стандартом исследова-

ния является мультidetекторная (мультиспиральная) КТ.

Данными КТ, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация ГПП, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены [99]. К другим признакам относятся неоднородность структуры и увеличение размеров ПЖ [23]. Снижение интенсивности изображения характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие.

КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза железы (отсутствие накопления контрастного вещества).

КТ – наиболее эффективный метод определения локализации и топографии конкрементов поджелудочной железы (УД 3 – СНР С).

Эндоскопическое ультразвуковое исследование. ЭУЗИ все чаще используется для диагностики ХП. Оно сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ даже мелких размеров (<3 мм). Этот минимально инвазивный метод визуализации применяется и с лечебной целью [68].

ЭУЗИ, а также *магнитно-резонансная панкреатохолангиография* (МРПХГ) с секретинным тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях заболевания [111, 115]. Однако интерпретация данных затруднена отсутствием «золотого стандарта» и диагностических критериев, большой вариабельностью пороговых величин и результатов у разных исследователей, а также отсутствием стандартной терминологии.

После проведения конференции по согласованию относительно критериев ЭУЗИ были опубликованы *критерии Rosemont* (табл. 4), которые включают в себя 4 признака, отражающих состояние паренхимы органа (гиперэхогенные очаги, гиперэхогенные тяжи, гипоэхогенные участки, кисты) и 5 протоковых критериев (дилатация ГПП, рас-

Таблица 4

Критерии диагностики по данным ЭУЗИ (критерии Rosemont)

Паренхиматозные признаки ХП					
Признак	Определение	Критерии		Ранг	Гистологическая корреляция
		главные	дополнительные		
А. 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	Не известно
А. С ячеистостью	Наличие смежных ≥ 3 долек	Главный В			
В. Без ячеистости	Наличие несмежных долек		Да		
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры (фокусы) ≥ 2 мм в длину и ширину без тени		Да	3	Не известно
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	Не известно
Протоковые признаки ХП					
Конкременты в ГПП	Эхогенные структура(ы) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура главного протока ПЖ	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Не известно
Расширение боковых протоков	≥ 3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥ 1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение главного протока ПЖ	$\geq 3,5$ мм в теле или $>1,5$ мм в хвосте		Да	4	Расширение главного протока железы
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами $>50\%$ ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

ширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока и наличие конкрементов) [128]. Выделяют 4 группы признаков по достоверности диагноза ХП: определенный ХП, предположительный ХП, неопределенный ХП и норма. Критерии на настоящее время еще не валидизированы, но их появление, должно повысить надежность исследования.

Критерии диагностики ХП по данным ЭУЗИ:

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 признака

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 очагом, а также раннее выявление злокачественного образования у пациентов с диагностированным хроническим

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

** Требуется подтверждение дополнительным методом визуализации – ЭРПХГ, КТ, МРТ или функциональные пробы ПЖ (ФППЖ).

*** За исключением кист, дилатации главного протока ПЖ, гиперэхогенных очагов без тени, дилатации боковых протоков.

Таблица 5

Классификация панкреатограмм при ХП

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

Таблица 6

Кембриджская классификация ХП по данным КТ и УЗИ

Тяжесть	Изменения
Норма	ГПП <2 мм Нормальный размер и форма железы Гомогенность паренхимы
Сомнительный ХП	Один признак из следующих: ГПП 2–4 мм; небольшое увеличение (до 2 норм); гетерогенность паренхимы
Легкий ХП	Необходимы два или более признаков: ГПП 2–4 мм; небольшое увеличение (до 2 норм); гетерогенность паренхимы
Умеренно тяжелый ХП	Мелкие полости <10 мм Неравномерность диаметра протоков Очаговый острый панкреатит Повышенная эхогенность стенки протоков Неровность контуров
Тяжелый ХП	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

панкреатитом остается трудной задачей для всех методов визуализации, однако методом, дающим наиболее точную характеристику тканей, является ЭУЗИ с тонкоигольной пункционной биопсией [114].

МРТ/МРПХГ с секретинным тестом и ЭУЗИ считаются лучшими методами визуализации для диагностики изменений паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП. (УД 3а – СНР В).

МРПХГ и ЭУЗИ – наиболее точные методы выявления аномалий развития ПЖ (УД 4 – СНР С).

Магнитно-резонансная томография. Данными МРТ, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении МРПХГ можно с высокой точностью определить заполненные жидкостью структуры – ГПП и псевдокисты. Поскольку боковые ветви визуализируются только

в 10–25% случаев [152], данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое значение на ранних стадиях ХП. В настоящее время МРПХГ не обладает такой же чувствительностью и специфичностью, как ЭРХПГ, и поэтому не играет решающей роли при оценке состояния протока ПЖ.

МРПХГ с использованием секретина имеет очень высокую чувствительность [93] и может быть ценной у небольшой группы пациентов, у которых иначе невозможно подтвердить предполагаемый диагноз ХП.

Динамическая МРПХГ с секретинным тестом – основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических изменений системы протоков ПЖ, жидкостных стриктур, а также оценки внешнесекреторного резерва железы. (УД 3а – СНР В).

Трансабдоминальное УЗИ, КТ и МРТ способны диагностировать заболевание на поздних стадиях (УД 3а – СНР В).

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография. ЭРХПГ позволяет выявить большую часть пациентов с хроническим панкреатитом. Этот метод дает возможность обнаружить изменения протока ПЖ и его ветвей (нерегулярное расширение протоков — «цепь озер»). Наибольшую ценность представляет при отсутствии данных ЭУЗИ или сомнительных результатах МРПХГ.

Критерии оценки тяжести ХП по Кембриджской классификации приведены в табл. 5 и 6.

Функциональные методы исследования

Функциональные пробы поджелудочной железы могут использоваться для диагностики хронического панкреатита при неопределенных результатах методов визуализации (УД 1с — СНР В).

Прямые методы

Имеют крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие низкой доступности стимуляторов, плохой переносимости пациентами и неопределенными результатами исследований. По их данным невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП. ФППЖ имеют значение для дифференциальной диагностики стеатореи.

Непрямые методы

Непрямые ФППЖ косвенно оценивают нарушение внешнесекреторной функции железы, они более доступны по сравнению с прямыми функциональными пробами. Однако эти методы имеют меньшую чувствительность и главным образом обнаруживают поздние стадии внешнесекреторной недостаточности.

Определение содержания жира в кале. Стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрального жира характеризуется низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи, оценки эффективности лечения, необходимо проводить тест трехкратно и учитывать рацион питания больного.

Метод количественного определения содержания жира в кале чувствителен для диагностики недостаточности функции ПЖ на поздних стадиях [106]. Он применяется на фоне диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии; сбор кала осуществляется в течение 72 ч. Данный тест используется только в рамках клинических исследований [61], его применение в рутинной клинической практике не уместно (УД 2б — СНР В).

Определение активности эластазы-1 в кале. Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность при прохождении по желудочно-

кишечному тракту (ЖКТ). Наибольшие преимущества имеет выявление эластазы в кале иммуноферментным методом: с его помощью определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Данное исследование неинвазивное и сравнительно недорогое, но для него характерны низкая чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности железы и низкая специфичность при патологии ЖКТ, не связанной с ПЖ [79]. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

Дыхательный тест. Дыхательный тест заключается в пероральном приеме ^{13}C -меченного субстрата (смесь триглицеридов), который гидролизуется 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 низкую чувствительность и специфичность.

Диагностика эндокринной недостаточности

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина A1c (Hb_{A1c}), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной [35]. Международный экспертный комитет с членами, назначенными Американской ассоциацией диabetологов, Европейской ассоциацией по изучению сахарного диабета и Международной федерацией диабета, рекомендовал использовать Hb_{A1c} (при уровне $\geq 6,5\%$), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета [86]. Преимущества Hb_{A1c} заключаются в отсутствии строгой зависимости определения не натощак, а также в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови [35].

Рекомендации

Таким образом, диагноз ХП может быть поставлен только на основании морфологических критериев или сочетания морфологических и функциональных критериев; однако, несмотря на наличие различных методов визуализации, диагностика ХП на ранних стадиях остается сложной задачей.

Обзорная рентгенография брюшной полости и УЗИ имеют невысокую чувствительность и не рекомендуются для подтверждения диагноза ХП. КТ, а также МРПХГ и все чаще ЭУЗИ стали методами выбора для верификации диагноза. В отдельных случаях играет роль и ЭРПГ. Одно

или все эти исследования могут понадобиться для верификации диагноза.

По результатам ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП, данное исследование ограничено применимо для диагностики ХП.

Консервативное лечение

Цель консервативного лечения пациентов с ХП направлена на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений. При этом существует 6 главных задач [35]: 1) прекращение употребления алкоголя и отказ от курения; 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 по поводу аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном панкреатите.

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 спиртных напитков способствует прогрессированию заболевания [35, 74, 78]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от этой вредной привычки [78]. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли [29, 30, 41, 78, 81, 117, 140, 150]. Тем не менее, отказ от употребления алкоголя не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения злоупотребления алкоголем необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по вопросам алкогольной зависимости, с последующим наблюдением психологом [35].

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 [36, 103, 105, 116, 118, 127, 137, 138, 153]. Кроме того, воздержание от употребления алкоголя часто не связано с отказом от курения [74]. Ретроспективные данные указывают на благоприятное воздействие отказа от курения для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП [82, 108] (УД 4 – СНР С). В любом случае, пациентам с ХП рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [108, 150].

Рекомендации

Всем пациентам с ХП следует принимать меры для отказа от курения и воздерживаться от употребления алкоголя.

Купирование боли в животе

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопического или хирургического лечения, должно проводиться последовательное консервативное лечение. Начальная терапия заключается в назначении диеты с низким содержанием жира. При интенсивной боли показано периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков – парацетамола или *нестероидных противовоспалительных средств* (НПВС) (УД 4 – СНР С), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты следует принимать за 30 мин до еды для минимизации усиления боли после приема пищи [35, 74].

В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [35, 74, 121, 139, 147] о пробной, длительностью 6 нед терапии высокими дозами ферментов ПЖ (в форме таблеток без защитной оболочки) [28, 38, 147, 149] ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке в России. Причем доказательств эффективности подобной терапии в контролируемых исследованиях недостаточно.

В отношении купирования боли при ферментной терапии в рандомизированных исследованиях получены противоречивые результаты [24]. Зарегистрированный в России таблетированный панкреатин, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет никаких свидетельств эффективности, так как не апробирован ни в одном плацебоконтролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и микро таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Для сравнения, в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено снижение боли по сравнению с плацебо. При этом следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих кислотную продукцию, – Н₂-блокаторов или *ингибиторов протонной помпы* (ИПП).

Есть большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения только микро таблетированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [1, 5, 19], а также перекрестное исследование, показывающее преимущества минимикросфер

панкреатина над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [17]. Кроме того, имеются убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микротаблеток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином [16, 18]. В целом, ферментная терапия при ХП с интенсивной болью в животе, вероятно, наиболее эффективна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [20, 102].

Доказана эффективность октреотида для угнетения секреции ПЖ, однако в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли [28] ввиду неоднозначности имеющихся данных и невозможности длительного применения (высокая стоимость, частые побочные явления).

У пациентов со стойкой болью в животе может потребоваться назначение анальгетиков. Начинать следует с препаратов с наименьшей активностью и в дальнейшем, в случае необходимости, переходить на сильнодействующие средства. Опиоидные анальгетики назначают первоначально только при сильных болях. Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии, могут снижать выраженность болей и потенцировать эффект анальгетиков [21]. Данные препараты могут изменять чувствительность ткани центральной нервной системы и висцеральных нервов, роль которых предполагается в развитии боли при ХП [102].

Постоянное назначение внутрь антиоксидантов может быть эффективным для профилактики приступов боли (УД 1b – СНР С). Только одно рандомизированное контролируемое клиническое исследование продемонстрировало эффективность перорального назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения болевых приступов. В целом, введение антиоксидантов привело к значительному сокращению числа дней, когда пациенты испытывали боль, и снижению потребности в анальгетиках. К 3-му месяцу уже отмечалось статистически значимое благоприятное воздействие антиоксидантов на купирование боли [34].

Выбор инвазивных методов лечения боли при ХП должен проводиться совместно с квалифицированными хирургами и эндоскопистами, которые могут предложить щадящие методики для устранения/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое вмешательство [22].

Рекомендации

- Следует установить причину хронической боли для исключения патологии, требующей эндоскопического и/или хирургического лечения.

- Пациенту назначают дробный прием пищи, диету с низким содержанием жира, обязательны полный отказ от алкоголя и прекращение курения.

- В случае отсутствия эффективности от приема простых анальгетиков, по возможности, проводят пробное 6-недельное лечение высокими дозами ферментов ПЖ: микротаблетки/минимикросферы в сочетании с антисекреторными препаратами (ИПП).

- У пациентов с интенсивной болью к терапии добавляют анальгетические препараты: парацетамол или НПВС с последующим переходом, в случае необходимости, к сильнодействующим средствам – трамадолу, в отдельных случаях может потребоваться прием наркотических анальгетиков.

- Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность боли и потенцировать эффект наркотических анальгетиков.

- При неэффективности консервативной терапии показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли после хирургического лечения.

Лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [28]. Хирургическое вмешательство на ПЖ (резекция) также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности железы [58, 107, 112] и потребовать проведения пожизненной заместительной ферментной терапии.

Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

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 [12, 130]. Рекомендуется дробный прием пищи: небольшими порциями 5–10 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания [7]. Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боль и диспептические симптомы.

Степень ограничения жиров зависит от тяжести стеатореи. Основной задачей является купирование стеатореи 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 вызывает сильный дискомфорт и приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки (УД 5 – СНР D). Экспериментальные исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с недостаточностью функции ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелыми нарушениями включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500–3000 калорий, потребление 1,0–1,5 г/кг/сут белков при уровне потребления жиров <30–40% суточного калоража [130].

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД. Прием пищевых волокон часто ограничен при ХП на основании убеждения в том, что они адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым ослабляя их действие [83, 135]. Однако такое представление основывается на косвенных данных (например, дыхательных пробах с триолеином, на результаты которых может влиять замедленная эвакуация желудочного содержимого под действием волокон) [66].

Среднецепочечные триглицериды не показаны пациентам с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ (УД 1b – СНР B), поскольку до сих пор не получено убедительных доказательств их эффективности. Кроме того, малоприятный вкус и высокая стоимость снижают приверженность к лечению. Имеются данные, что для их нормального переваривания и всасывания все же необходимо назначение ферментных препаратов [43, 44, 133].

У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (А, D, E и K), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [65]. При этом клинически гиповитаминозы проявляются редко [71, 80, 113]. 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 [74] (УД 1c – СНР B).

При ХП вследствие нарушения расщепления комплекса витамина B₁₂ с гаптокоррином (фактор Кастла) протеазами ПЖ может развиваться недостаточность его содержания в крови. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, есть также риск развития тиаминовой (витамина B₁), рибофлавиновой (витамина B₂) и пиридоксиновой (витамина B₆) недостаточности. В перечисленных случаях следует проводить заместительную витаминотерапию.

Заместительная ферментная терапия.

Строго показана пациентам с ХП при наличии внешнесекреторной недостаточности ПЖ (УД 1a – СНР A).

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

- улучшает всасывание жиров [146];
- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровень жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в том числе и у больных без явной стеатореи [58, 61], предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D [80, 113];
- улучшает качество жизни при ХП (УД 4 – СНР D).

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии:

- выраженная стеаторея;
- потеря массы тела;
- диарея;
- длительное (более 5 лет) течение ХП [63];
- состояние после хирургических вмешательств на ПЖ с признаками внешнесекреторной недостаточности (УД 5 – СНР B).

Пациентам с выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначать ферменты ПЖ на основании клинических данных [74]. При ХП с признаками нутритивной недостаточности (снижение массы тела, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи с использованием количественной оценки потери жира с калом [63, 74].

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и обеспечивается улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [95]. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микротаблетками размером 1,8–2,0 мм [58, 96] (УД 1b – СНР A).

Таким образом, на прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определено будет влиять выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина содержание липазы, протеазы и амилазы не одинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 000 ед. липазы на основной прием пищи и 10–25 000 ед. – на промежуточный прием [35, 74, 100] (УД 2b – СНР B). Эффективность заместительной терапии более высока при назначении ферментов во время или сразу после еды [59] (УД 2b – СНР B).

Критериями для оценки эффективности назначения ферментов ПЖ обычно являются клиниче-

ские показатели: купирование диареи, нормализация диспептических симптомов и трофологического статуса [74]. У пациентов с отсутствием положительных результатов лечения могут применяться лабораторные методы контроля — количественное определение нейтрального жира в кале и дыхательная проба с меченым C^{13} -триолеином [61, 71]. Можно использовать также показатели трофологического статуса (уровень ретинолсвязывающего белка, транстиретина, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) [11]. Назначение в среднем 40 000 ед липазы на прием пищи в течение одного года приводит к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинолсвязывающего белка и преальбумина у большинства больных ХП [61].

Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием высоких доз ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать препараты, подавляющие кислотную продукцию желудка [95] для улучшения эмульсации жира [58, 60] (УД 2а — СНР С). Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах. Несколько предварительных исследований демонстрируют эффективность подобной тактики [8, 9]. При персистирующей стеаторее нужно также исключить другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, нередко имеющим место при ХП [141], инвазию простейших, целиакию.

Адекватная заместительная терапия ферментами ПЖ значительно улучшает качество жизни у пациентов с внешнесекреторной недостаточностью функции ПЖ; установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателей качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом [52].

Рекомендации

- Рекомендуется дробный прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии.
- Пациентам с клиническими проявлениями недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ рекомендуется назначать заместительную ферментную терапию.
- При лечении мальабсорбции микропланкетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами.
- Рекомендуемая минимальная доза составляет 25 000–40 000 ед. липазы на основной прием пищи и 10 000–25 000 ед. — на промежуточный прием.

- Эффективность терапии может определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов; любые сомнения в эффективности проводимого лечения следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии.

- Для достижения максимального эффекта заместительной ферментной терапии необходимо тщательно подбирать дозу.

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

Лечение эндокринной недостаточности ПЖ

Диета при панкреатогенном сахарном диабете соответствует таковой при СД 1-го типа, исключая необходимость коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов; дробное питание обеспечивает профилактику гипогликемии [74]. Большинству пациентов с вторичным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина. При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли [35, 86].

В процессе инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1-го типа за исключением небольшого увеличения при эпизодах тяжелой гипогликемии. Для профилактики возникновения тяжелой гипогликемии следует обучать больных уделять внимание отказу от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. В случаях нахождения на инсулинотерапии важно избегать гипогликемии.

Рекомендации

- При лечении СД на фоне ХП следует стремиться улучшить контроль за содержанием глюкозы, избегая развития гипогликемии.

Инвазивные вмешательства

При *осложненном* течении заболевания, а также в отдельных случаях с некупирующейся болью в животе показано проведение эндоскопического или хирургического лечения. Решение о выполнении вмешательства должно приниматься в центре, специализирующемся на консервативных и хирургических методах лечения заболеваний ПЖ.

При *неосложненном* течении заболевания инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры, конкременты), вос-

палительных изменений паренхимы или выполнение невролиза.

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 ЖКТ. Выполнение вмешательства требуется в случае отсутствия в течение 3–6 мес адекватного купирования боли при последовательном применении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, высокодозная терапия панкреатином, блокаторы желудочной секреции, ненаркотические анальгетики и трамадол, трициклические антидепрессанты), при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности [35].

Эндоскопические вмешательства

Эндоскопическое лечение не показано при бессимптомном расширении ГПП. Исследования по оценке влияния эндоскопических методов лечения на эндокринную и внешнесекреторную функции ПЖ у таких пациентов отсутствуют [74].

Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения при наличии болей и дилатации ГПП [64, 76]. Это касается также сочетания эндоскопического лечения с литотрипсией при панкреатолитиазе [74], что обеспечивает улучшение качества жизни у 70% пациентов в период 5–9 мес, снижение частоты госпитализаций по поводу интенсивной боли и уменьшение потребности в анальгетиках [37, 54]. Для улучшения дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных вмешательств, таких как сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, установка стента. При рецидиве боли повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность [51, 124].

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 [53, 57].

У пациентов с частыми приступами боли может выполняться сфинктеротомия для улучшения оттока секрета ПЖ. Однако данные об эффективности этого метода для устранения 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 $\frac{2}{3}$ пациентов, однако исчезновение стриктур наблюдалось у неболь-

шой части больных [124, 134]. 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 [50].

Эндоскопическое вмешательство при ХП показано в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита [74]. 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% больных [42, 67, 88]. 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 [45, 62, 125].

Эндоскопическое лечение показано при псевдокистах ПЖ с наличием клинических проявлений, а также при осложненных негеморрагических псевдокистах. Применение данного метода при бессимптомных и неосложненных псевдокистах не показано независимо от их размера [154].

Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучшее соотношение польза/риск, отличается меньшей инвазивностью, обеспечивает дренирование аналогичной эффективности [74].

Хирургическое лечение: показания и методы

Показаниями к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП служат [74]:

- нарушение трудоспособности, вызванное интенсивной некупирующейся болью в животе;
- отсутствие эффекта от консервативного лечения в течение 3–6 мес;
- осложнения ХП, требующие хирургического вмешательства (кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.);
- подозрение на рак ПЖ.

Купирование боли

Проспективные рандомизированные исследования по сравнению эффективности методов консервативного и хирургического устранения боли при ХП не проводились. Вероятно, хирургическое вмешательство, выполненное по поводу предполагаемой причины боли (этиотропное лечение), приведет к ее стойкому купированию. В исследованиях, оценивавших динамику боли после оперативного лечения, отмечена большая

вариабельность эффекта (от 47 до 80% больных) [31, 98].

В 7 рандомизированных исследованиях [39, 41, 57, 70, 84, 85, 94] после выполнения резекций ПЖ в общей сложности у 302 пациентов было зарегистрировано достоверное уменьшение боли.

У больных с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (>7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обязательна, однако она может проводиться для профилактики прогрессирования экзо- и эндокринной недостаточности [74].

Осложнения ХП

Показаниями к проведению хирургического вмешательства у пациентов с осложнениями ХП являются:

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

При лечении симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы [27]. При хирургическом лечении может быть наложен анастомоз по Ру с петлей тощей кишки или с желудком, проводится также латеральная панкреатоюностомия при дилатации ГПП (>7 мм) [119].

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, болью), а также подозрением на злокачественный процесс. Консервативный подход показан при минимальных проявлениях непродолжительной желтухи и отсутствии существенных нарушений функции печени [25].

Рецидивирующая желтуха или клиническая картина с холангитом служат показанием для эндоскопической установки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частота осложнений от 4 до 7%) [32, 33]. Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после установки 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 [45].

Хирургическое дренирование желчных путей показано при стойкой желтухе (более одного месяца), гнойном холангите, сепсисе, вторичном холедохолитиазе, выраженном увеличении головки ПЖ (воспалительного характера) и/или в связи с невозможностью исключения рака [72].

Непроходимость ДПК возникает редко (до 1% пациентов с ХП) [144]. В случае изолированного появления проводится гастроеюностомия. При сочетании непроходимости с другими осложнениями (боль и/или обструкция желчных протоков) выполняются резекции ПЖ с сохранением ДПК/привратника.

Рандомизированных контролируемых исследований по сравнению эффективности хирургического и эндоскопического дренирования желчных путей при ХП не проводилось.

Таким образом, при отсутствии признаков опухоли ПЖ хирургическое вмешательство должно быть методом выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями и желтухи длительностью более 1 мес. Оптимальная процедура все еще не определена. Выполняются различные операции – от создания обходного желчного анастомоза (холедохо- или гепатоеюностомия) до панкреатодуоденэктомии. При наличии воспалительного образования и/или подозрении на рак во всех случаях должна выполняться частичная или тотальная резекция головки ПЖ [74].

Подозрение на рак ПЖ

Применение всего доступного арсенала методов предоперационной диагностики (ЭУЗИ, КТ, 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 в целях получения необходимого материала для гистологического исследования (идеально интраоперационное срочное гистологическое исследование для определения объема резекции). Несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз [129, 143].

Прогноз

Прогноз для жизни больного при хроническом панкреатите определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция (и которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью).

Стандартизированный показатель смертности при ХП – 3,6:1 (больные с любой формой заболевания умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции) [104]. Выживаемость при ХП сокращают следующие факторы: возраст; курение и алкогольная этиология заболевания (продолжающийся прием алкоголя – на 60%). Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.

Заключение

Высказанные утверждения представляют собой первые практические рекомендации по лечению ХП в России. Они являются резуль-

татом критической оценки исследований выполненных по стандартам доказательной медицины 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. – С. 103–108.
1. *Belousova E.A., Nikitina N.V., Tzodikov G.V.* The Optimization of the Therapeutic Regimens of the Chronic Pancreatitis by Enzymatic Drugs // Farmateka. – 2008. – N 13. – P. 103–108. [in Russian]
2. Буклис Э.Р., Ивашкин В.Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2006. – Т. 16, № 6. – С. 79–86.
2. *Buklis E.R., Ivashkin V.T.* Chronic Pancreatitis: Etiology, Pathology and Conservative Therapy // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. – 2006. – Vol. 16, N 6. – P. 79–86. [in Russian]
3. Григорьева И.Н., Никитенко Т.М., Ямликханова А.Ю. и др. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности // Бюлл. Сибирского отд. Рос. академии мед. наук. – 2009. – № 3. – С. 42–47.
3. *Grigorieva I.N., Nikitenko T.M., Yamlikhanova A.Yu et al.* The Alcoholic Pancreatitis: The Gender, Age-dependent and Genetic Peculiarities // The Bulletin of Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences – 2009. – N 3. – P. 42–47. [in Russian]
4. Ивашкин В.Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. – 1993. – Т. 3, № 1. – С. 4–12.
4. *Ivashkin V.T.* The Horizons of the Clinical Gastroenterology // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. – 1993. – T. 3, N 1. – P. 4–12. [in Russian]
5. Ивашкин В.Т., Охлобыстин А.В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2001. – № 5. – С. 15–19.
5. *Ivashkin V.T., Okhlobystin A.V., Bayarmaa N.* The efficiency of microencapsulated enzymes covered with enteric coating in chronic pancreatitis // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. – 2001. – N 5. – P. 15–19. [in Russian]
6. Ивашкин В.Т., Хазанов А.И., Пискунов Г.Г. и др. О классификации хронического панкреатита // Клин. мед. – 1990. – Т. 68, № 10. – С. 96–99.
6. *Ivashkin V.T., Khazanov A.I., Piskunov G.G. et al.* On classification of the Chronic Pancreatitis // Clin. Med. – 1990. – Vol. 68, N 10. – P. 96–99. [in Russian]
7. Ивашкин В.Т., Шевченко В.П. Питание при болезнях органов пищеварения. – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2005.
7. *Ivashkin V.T., Shevchenko V.P.* The nutrition in the digestive diseases – M.: «GEOTAR-Media», 2005. [in Russian]
8. 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. – Т. 17, № 1. – С. 20–24.
8. *Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A. et al.* Clinical features of chronic pancreatitis in patients with calcification of mesenteric blood vessels // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. – 2007. – Vol. 17, N 1. – P. 20–24. [in Russian]
9. Кучерявый Ю.А. Опыт применения эзомерпазола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2005. – № 6. – С. 35–41.
9. *Kucheryavyy Yu.A.* The Experience of the Use of Ezo-merpazole in Complex Therapy of Relapse of Chronic Pancreatitis // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. – 2005. – N 6. – P. 35–41. [in Russian]
10. Кучерявый Ю.А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2004. – Т. 14, № 2. – С. 78–83.
10. *Kucheryavyy Yu.A.* The Assessment of the Efficiency of the Combined Antisecretory and Enzyme Therapy during the Chronic Pancreatitis with Heavy Exocrine Failure // Rus. J. Gastroenterol. Hepatol. Coloproctol. – 2004. – Vol. 14, N 2. – P. 78–83. [in Russian]
11. Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Москалева А.Б. и др. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита. – 2012. – № 2. – С. 100–104.
11. *Kucheryavyy Yu.A., Maev I.V., Moskaleva A.B. et al.* The Impact of Alimentary State on the Course of Chronic Pancreatitis. – 2012. – N 2. – P. 100–104. [in Russian]
12. 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. – С. 10–16.
12. *Kucheryavyy Yu.A., Moskaleva A.B., Sviridova A.V.* The Alimentary State as the Factor of the Risk of Chronic Pancreatitis Complications and the Development of the Pancreatic Failure // Experiment. Clin. Gastroenterol. – 2012. – N 7. – P. 10–16. [in Russian]
13. Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению // Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол. – 2010. – № 6. – С. 3–10.
13. *Kucheryavyy Yu.A., Oganesyana T.S.* Autoimmune Pancreatitis: The Algorithms of Diagnosis and Approaches to the Treatment // Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol. – 2010. – N 6. – P. 3–10. [in Russian]
14. Кучерявый Ю.А., Петрова Н.В., Тибилова З.Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом // Эксперим. клин. гастроэнтерол. – 2011. – № 7. – С. 7–12.
14. *Kucheryavyy Yu.A., Petrova N.V., Tibilova Z.F.* The N34S pancreatic secretory inhibitor tripsin's gene mutations among the patients with chronic idiopathic pancreatitis // Experiment. Clin. Gastroenterol. – 2011. – N 7. – P. 7–12 [in Russian]
15. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Болезни поджелудочной железы: В 2 т. – 2008. – С. 976.
15. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A.* The Pancreatic Diseases: In 2 volumes – 2008. – P. 976. [in Russian]
16. 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. – С. 98–104.
16. *Maev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Oganesyana T.S. et al.* Pharmacoeconomic efficiency of the substitution therapy by the different pancreatin drugs in the patients suffering from chronic pancreatitis with exocrine pancreatic failure // Farmateka. – 2010. – N 15. – P. 98–104. [in Russian]

17. *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. — С. 29–37.
17. *Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Sviridova A.V.* et al. The efficiency of the treatment of pancreas exocrine failure by different pancreatin drugs // *Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — N 6. — P. 29–37. [in Russian]
18. *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. — С. 18–25.
18. *Mayev I.V., Kucheryavyy Yu.A., Troshina I.V.* et al. Pharmacoeconomic indicators of the substitution enzymatic therapy of the exocrine pancreatic failure // *Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — N 4. — P. 18–25. [in Russian]
19. *Маев И.В., Свиридова А.В., Кучерявый Ю.А.* Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы // *Фарматека.* — 2011. — № 2. — С. 32–39.
19. *Mayev I.V., Sviridova A.V., Kucheryavyy Yu.A.* The long-lasting substitution enzymatic therapy by different pancreatin drugs among the patients suffering from chronic pancreatitis with pancreas exocrine failure // *Farmateka.* — 2011. — N 2. — P. 32–39. [in Russian]
20. *Охлобыстин А.В.* Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2001. — № 2. — С. 38.
20. *Okhlobystin A.V.* The administration of the alimentary enzymes drugs in gastroenterology // *Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol.* — 2001. — N 2. — P. 38. [in Russian]
21. *Охлобыстин А.В., Ивашкин В.Т.* Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом // *Consilium-Medicum.* — 2000. — Т. 2, № 7.
21. *Okhlobystin A.V., Ivashkin V.T.* The Algorithms of the Management of Patients with Acute and Chronic Pancreatitis // *Consilium-Medicum.* — 2000. — Vol. 2, N 7. [in Russian]
22. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Руководство для практикующих врачей / Под ред. *Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л., Баранской Е.К.* и др. — М.: Литтерра, 2003. — 1046 с.
22. *Rationale for drug therapy of gastrointestinal and liver diseases. A guidebook for medical practitioners* / Eds. *Ivashkin V.T., Lapina T.L., Baranskaya E.K.* et al. — Moscow: Litterra, 2003. — 1046 p. [in Russian]
23. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы / Под ред. *Ивашкина В.Т., Шифрина О.С., Соколовой И.А.* — М.: Литтерра, 2012.
23. *The chronic Pancreatitis and Steatosis of the Pancreas* / Eds. *Ivashkin V.T., Shifrin O.S., Sokolina I.A.* — Moscow: Litterra, 2012. [in Russian]
24. *Шифрин О.С., Ивашкин В.Т.* Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита // *Клин. перспективы гастроэнтерол. гепатол.* — 2009. — № 3. — С. 3–8.
24. *Shifrin O.S., Ivashkin V.T.* The role of enzymatic drugs in the treatment of patients with algetic form of the chronic pancreatitis // *Clin. Perspectives Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — N 3. — P. 3–8. [in Russian]
25. *Abdallah A.A., Krige J.E., Bormann P.P.* Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis // *HPB (Oxford).* — 2007. — Vol. 9, N 6. — P. 421–428.
26. *Adamek H.E., Jakobs R., Buttman A.* et al. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy // *Gut.* — 1999. — Vol. 45, N 3. — P. 402–405.
27. *Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M.* et al. Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 2008. — Vol. 36, N 2. — P. 105–112.
28. *Ahmed S.A., Wray C., Rilo H.L.* et al. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // *Curr. Probl. Surg.* — 2006. — Vol. 43, N 3. — P. 127–238.
29. *Ammann R.W., Heitz P.U., Kloppel G.* Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // *Gastroenterology.* — 1996. — Vol. 111, N 1. — P. 224–231.
30. *Ammann R.W., Muellhaupt B.* Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis // *Gut.* — 1994. — Vol. 35, N 4. — P. 552–556.
31. *Ammann R.W., Muellhaupt B.* The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* — 1999. — Vol. 116, N 5. — P. 1132–1140.
32. *Arslanlar S., Jain R.* Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery // *Curr. Treat. Options Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 10, N 5. — P. 369–375.
33. *Bartoli E., Delcenserie R., Yzet V.* et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2005. — Vol. 29, N 5. — P. 515–521.
34. *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. — Vol. 136, N 1. — P. 149–159.
35. *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. — Vol. 100, N 12 (Pt. 2). — P. 845–860.
36. *Bourliere M., Barthet M., Berthezene P.* et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? // *Gut.* — 1991. — Vol. 32, N 11. — P. 1392–1395.
37. *Brand B., Kahl M., Sidhu S.* et al. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, N 12. — P. 3428–3438.
38. *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. — Vol. 92, N 11. — P. 2032–2035.
39. *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. — Vol. 169, N 1. — P. 65–69; discussion 69–70.
40. *Buscarini E., Frulloni L., de Lisi S.* et al. Autoimmune pancreatitis: a challenging diagnostic puzzle for clinicians // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42, N 2. — P. 92–98.
41. *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. — Vol. 356, N 7. — P. 676–684.
42. *Cahen D.L., van Berkel A.M., Oskam D.* et al. Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17, N 1. — P. 103–108.
43. *Caliari S., Benini L., Bonfante F.* et al. Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 28, N 8. — P. 749–752.
44. *Caliari S., Benini L., Sembenini P.* et al. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31, N 1. — P. 90–94.
45. *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. – Vol. 60, N 6. – P. 945–952.
46. *Catalano M.F., Sahai A., Levy M.* et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification // *Gastrointest. Endosc.* – 2009. – Vol. 69, N 7. – P. 1251–1261.
 47. *Chari S., Longnecker D.S., Kloppel G.* The diagnosis of autoimmune pancreatitis: a Western perspective // *Pancreas.* – 2009. – Vol. 38, N 8. – P. 846–848.
 48. *Clain J.E., Pearson R.K.* Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? // *Surg. Clin. North Am.* – 1999. – Vol. 79, N 4. – P. 829–845.
 49. *Cohn J.A., Friedman K.J., Noone P.G.* et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 10. – P. 653–658.
 50. *Costamagna G., Bulajic M., Tringali A.* et al. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results // *Endoscopy.* – 2006. – Vol. 38, N 3. – P. 254–259.
 51. *Cremer M., Deviere J., Delhaye M.* et al. Stenting in severe chronic pancreatitis: results of medium-term follow-up in seventy-six patients // *Endoscopy.* – 1991. – Vol. 23, N 3. – P. 171–176.
 52. *Czako L., Takacs V., Hegyi P.* et al. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // *Can. J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol. 17, N 10. – P. 597–603.
 53. *Delhaye M., Arvanitakis M., Bali M.* et al. Endoscopic therapy for chronic pancreatitis // *Scand J. Surg.* – 2005. – Vol. 94, N 2. – P. 143–153.
 54. *Delhaye M., Arvanitakis M., Verset G.* et al. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 2, N 12. – P. 1096–1106.
 55. *Deshpande V., Mino-Kenudson M., Brugge W.* et al. Autoimmune pancreatitis: more than just a pancreatic disease? A contemporary review of its pathology // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 129, N 9. – P. 1148–1154.
 56. *DiMaggio M.J., DiMaggio E.P.* Chronic pancreatitis // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 26, N 5. – P. 490–498.
 57. *Dite P., Ruzicka M., Zboril V.* et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis // *Endoscopy.* – 2003. – Vol. 35, N 7. – P. 553–558.
 58. *Dominguez-Munoz J.E.* Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2007. – Vol. 9, N 2. – P. 116–122.
 59. *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. – Vol. 21, N 8. – P. 993–1000.
 60. *Dominguez-Munoz J.E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M.* et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // *Gut.* – 2006. – Vol. 55, N 7. – P. 1056–1057.
 61. *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. – Vol. 5, N 4. – P. 484–488.
 62. *Draganov P., Hoffman B., Marsh W.* et al. Long-term outcome in patients with benign biliary strictures treated endoscopically with multiple stents // *Gastrointest. Endosc.* – 2002. – Vol. 55, N 6. – P. 680–686.
 63. *Dumasy V., Delhaye M., Cotton F.* et al. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, N 7. – P. 1350–1354.
 64. *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. – Vol. 43, N 6. – P. 547–555.
 65. *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. – Vol. 97, N 4. – P. 549–552.
 66. *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. – Vol. 41, N 3. – P. 517–525.
 67. *Eickhoff A., Jakobs R., Leonhardt A.* et al. Endoscopic stenting for common bile duct stenoses in chronic pancreatitis: results and impact on long-term outcome // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2001. – Vol. 13, N 10. – P. 1161–1167.
 68. *Elmas N.* The role of diagnostic radiology in pancreatitis // *Eur. J. Radiol.* – 2001. – Vol. 38, N 2. – P. 120–132.
 69. *Etemad B., Whitcomb D.P.* Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // *Gastroenterology.* – 2001. – Vol. 120, N 3. – P. 682–707.
 70. *Farkas G., Leindler L., Daroczi M.* et al. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // *Langenbecks Arch Surg.* – 2006. – Vol. 391, N 4. – P. 338–342.
 71. *Forsmark P.E.* Chronic pancreatitis and malabsorption // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, N 7. – P. 1355–1357.
 72. *Frey P.F., Suzuki M., Isaji S.* Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum // *World J. Surg.* – 1990. – Vol. 14, N 1. – P. 59–69.
 73. *Frulloni L., Castellani C., Bovo P.* et al. Natural history of pancreatitis associated with cystic fibrosis gene mutations // *Dig. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 35, N 3. – P. 179–185.
 74. *Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A.* et al. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* – 2010. – Vol. 42 (suppl. 6). – P. 381–406.
 75. *Frulloni L., Scattolini C., Falconi M.* et al. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients // *Am. J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 104, N 9. – P. 2288–2294.
 76. *Gabbrielli 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. – Vol. 61, N 4. – P. 576–581.
 77. *Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P.* et al. Predictive factors on the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis // *Gut.* – 1997. – Vol. 41, N 6. – P. 821–825.
 78. *Gullo L., Barbara L., Labo G.* Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis // *Gastroenterology.* – 1988. – Vol. 95, N 4. – P. 1063–8.
 79. *Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P.* et al. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1999. – Vol. 44, N 1. – P. 210–213.
 80. *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. – Vol. 27, N 1. – P. 21–27.
 81. *Hayakawa V., Kondo V., Shibata V.* et al. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis // *Dig. Dis. Sci.* – 1989. – Vol. 34, N 1. – P. 33–38.
 82. *Imoto M., DiMaggio E.P.* Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis // *Pancreas.* – 2000. – Vol. 21, N 2. – P. 115–119.

83. *Isaksson G., Lilja P., Lundquist I.* et al. Influence of dietary fiber on exocrine pancreatic function in the rat // *Digestion*. – 1983. – Vol. 27, N 2. – P. 57–62.
84. *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 pancreatoduodenectomy // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 228, N 6. – P. 771–779.
85. *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. – Vol. 68, N 4. – P. 369–377.
86. *Joffe B.I., Jackson W.P., Bank S.* et al. Effect of oral hypoglycaemic agents on glucose tolerance in pancreatic diabetes // *Gut*. – 1972. – Vol. 13, N 4. – P. 285–288.
87. *Jupp J., Fine D., Johnson P.D.* The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* – 2010. – Vol. 24, N 3. – P. 219–231.
88. *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. – Vol. 98, N 11. – P. 2448–2453.
89. *Kalra M.K., Maher M.M., Sahani D.V.* et al. Current status of imaging in pancreatic diseases // *J. Comput. Assist. Tomogr.* – 2002. – Vol. 26, N 5. – P. 661–675.
90. *Kamisawa V., Anjiki H., Takuma K.* et al. The natural course of autoimmune pancreatitis // *Hepato-gastroenterology*. – 2009. – Vol. 56, N 91–92. – P. 866–870.
91. *Kamisawa V., Tu Y., Egawa N.* et al. The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis // *Hepato-gastroenterology*. – 2007. – Vol. 54, N 77. – P. 1579–1581.
92. *Kim D.H., Pickhardt P.J.* Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis // *Surg. Clin. North Am.* – 2007. – Vol. 87, N 6. – P. 1341–1358.
93. *Kinney 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. – Vol. 4, N 3. – P. 148–159.
94. *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. – Vol. 66, N 4. – P. 350–359.
95. *Krishnamurty 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. – Vol. 5, N 3. – P. 507–520.
96. *Kuhmelt P., Mundlos S., Adler G.* Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity // *Z. Gastroenterol.* – 1991. – Vol. 29, N 9. – P. 417–421.
97. *Lankisch P.G.* Klinik der chronischen Pankreatitis Stadieneinteilung und Prognose // *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas* / Moessner J. et al. – Jena: Gustav Fischer, 1995. – P. 334–345.
98. *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. – Vol. 10, N 4. – P. 338–341.
99. *Lankisch P.G., Staritz M., Freise J.* Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis // *Z. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 28, N 5. – P. 253–258.
100. *Layer P., Keller J., Lankisch P.G.* Pancreatic enzyme replacement therapy // *Curr. Gastroenterol. Rep.* – 2001. – Vol. 3, N 2. – P. 101–108.
101. *Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L.* et al. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1994. – Vol. 107, N 5. – P. 1481–1487.
102. *Lieb J.G., 2nd, Forsmark P.E.* Review article: pain and chronic pancreatitis // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2009. – Vol. 29, N 7. – P. 706–719.
103. *Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa V.* et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases // *Pancreas*. – 2000. – Vol. 21, N 2. – P. 109–114.
104. *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. – Vol. 89, N 9. – P. 1467–1471.
105. *Lowenfels A.B., Zwiemer F.L., Jhangiani S.* et al. Pancreatitis in a native American Indian population // *Pancreas*. – 1987. – Vol. 2, N 6. – P. 694–697.
106. *Luk G.D.* Same questions, different answers // *Gastroenterology*. – 1979. – Vol. 76, N 4. – P. 891–892.
107. *Maartense S., Ledeboer M., Bemelman W.A.* et al. Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: pancreaticojejunostomy and duodenum-preserving resection of the head of the pancreas // *Surgery*. – 2004. – Vol. 135, N 2. – P. 125–130.
108. *Maisonneuve P., Lowenfels A.B., Mullhaupt B.* et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, N 4. – P. 510–514.
109. *Malfertheiner P., Buchler M.* Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis // *Radiol. Clin. North Am.* – 1989. – Vol. 27, N 1. – P. 51–64.
110. *Malka D., Hammel P., Maire F.* et al. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis // *Gut*. – 2002. – Vol. 51, N 6. – P. 849–852.
111. *Matos C., Metens V., Deviere J.* et al. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation // *Radiology*. – 1997. – Vol. 203, N 2. – P. 435–441.
112. *Matsumoto J., Traverso L.W.* Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase // *J. Gastrointest. Surg.* – 2006. – Vol. 10, N 9. – P. 1225–1229.
113. *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. – Vol. 92, N 5. – P. 867–871.
114. *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. – Vol. 10, N 3. – P. 280–283.
115. *Mortele K.J., Rocha V.C., Streeter J.L.* et al. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies // *Radiographics*. – 2006. – Vol. 26, N 3. – P. 715–731.
116. *Morton C., Klatsky A.L., Udaltsova N.* Smoking, coffee, and pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 99, N 4. – P. 731–738.
117. *Mullhaupt B., Truninger K., Ammann R.* Impact of etiology on the painful early stage of chronic pancreatitis: a long-term prospective study // *Z. Gastroenterol.* – 2005. – Vol. 43, N 12. – P. 1293–1301.
118. *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. – Vol. 39, N 9. – P. 879–887.
119. *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. – Vol. 237, N 5. – P. 614–620; discussion 620–622.
120. *Otsuki M., Tashiro M.* Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases // *Intern. Med.* – 2007. – Vol. 46, N 2. – P. 109–113.

121. Pancreas Study Group p. S. o. G. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005) // *Chin. J. Dig. Dis.* – 2005. – Vol. 6, N 4. – P. 198–201.
122. *Patton R., Hilton C., Crawford M.J.* et al. The Paddington Alcohol Test: a short report // *Alcohol Alcohol.* – 2004. – Vol. 39, N 3. – P. 266–268.
123. *Pfutzer R.H., Barmada M.M., Brunskill A.P.* et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* – 2000. – Vol. 119, N 3. – P. 615–623.
124. *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. – Vol. 42, N 5. – P. 452–456.
125. *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. – Vol. 38, N 2. – P. 118–123.
126. *Rosso E., Alexakis N., Ghaneh P.* et al. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment // *Dig. Surg.* – 2003. – Vol. 20, N 5. – P. 397–406.
127. *Rothbacher 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. – Vol. 40, N 6. – P. 697–704.
128. *Sahai A.V., Zimmerman M., Aabakken L.* et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Gastrointest. Endosc.* – 1998. – Vol. 48, N 1. – P. 18–25.
129. *Sakorafas G.H., Sarr M.G.* Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis // *Dig. Liver Dis.* – 2003. – Vol. 35, N 7. – P. 482–485.
130. *Scolapio J.S., Malhi-Chowla N., Ukleja A.* Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. North Am.* – 1999. – Vol. 28, N 3. – P. 695–707.
131. *Sharer N., Schwarz M., Malone G.* et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 339, N 10. – P. 645–652.
132. *Shimizu K., Shiratori K.* Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* – 2010. – Vol. 99, N 1. – P. 36–40.
133. *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. – Vol. 6, N 3. – P. 353–359.
134. *Smits M.E., Badiga S.M., Rauws E.A.* et al. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.* – 1995. – Vol. 42, N 5. – P. 461–467.
135. *Sommer H., Kasper H.* Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat // *Hepatogastroenterology.* – 1984. – Vol. 31, N 4. – P. 176–179.
136. *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. – Vol. 22, N 1. – P. 45–63.
137. *Talamini G., Bassi C., Falconi M.* et al. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis // *Pancreas.* – 1996. – Vol. 12, N 2. – P. 131–137.
138. *Talamini G., Vaona B., Bassi P.* et al. Alcohol intake, cigarette smoking, and body mass index in patients with alcohol-associated pancreatitis // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 31, N 4. – P. 314–317.
139. *Tandon R.K., Sato N., Garg P.K.* et al. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17, N 4. – P. 508–518.
140. *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. – Vol. 36, N 2. – P. 159–165.
141. *Trespi E., Ferrieri A.* Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1999. – Vol. 15, N 1. – P. 47–52.
142. *Tsao V.F., Kang R.J., Tyan Y.S.* et al. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification // *Acta Radiol.* – 2006. – Vol. 47, N 6. – P. 547–548.
143. *Van Gulik V.M., Moojen V.M., van Geenen R.* et al. Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer // *Ann. Oncol.* – 1999. – Vol. 10 (suppl. 4). – P. 85–88.
144. *Vijungco J.D., Prinz R.A.* Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis // *World J. Surg.* – 2003. – Vol. 27, N 11. – P. 1258–1270.
145. *Vitas G.J., Sarr M.G.* Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management // *Surgery.* – 1992. – Vol. 111, N 2. – P. 123–130.
146. *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. – Vol. 29, N 3. – P. 235–246.
147. *Warshaw A.L., Banks P.A., Fernandez-Del Castillo P.* AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* – 1998. – Vol. 115, N 3. – P. 765–776.
148. *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. – Vol. 14, N 2. – P. 141–145.
149. *Winstead N.S., Wilcox P.M.* Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis—a review // *Pancreatol.* – 2009. – Vol. 9, N 4. – P. 344–350.
150. *Witt H., Apte M.V., Keim V.* et al. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy // *Gastroenterology.* – 2007. – Vol. 132, N 4. – P. 1557–1573.
151. *Witt H., Luck W., Hennies H.P.* et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis // *Nat. Genet.* – 2000. – Vol. 25, N 2. – P. 213–216.
152. *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. – Vol. 175, N 3. – P. 203–208.
153. *Yen S., Hsieh P.C., MacMahon B.* Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis // *Am. J. Epidemiol.* – 1982. – Vol. 116, N 3. – P. 407–414.
154. *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. – Vol. 170, N 5. – P. 411–417.