

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация

Клинические рекомендации
по диагностике и лечению хронического панкреатита

Москва 2013

Координатор проекта: академик РАМН проф. Ивашкин В.Т. Координатор работы: член-корр. РАМН проф. Маев И.В. Научный Совет: проф. Ивашкин В.Т., проф. Маев И.В., проф. Шифрин О.С., проф. Шептулин А.А., проф. Сайфутдинов Р.Г., доцент Охлобыстин А.В., доцент Кучерявый Ю.А. Рабочая группа: доцент Охлобыстин А.В., доцент Кучерявый Ю.А.

Сокращения:

CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, SPINK1 — serine protease inhibitor, Kazal type 1, ГПП — главный панкреатический проток, ПЖ — поджелудочная железа, РКИ — рандомизированное контролируемое клиническое исследование, СД — сахарный диабет, УД — уровень доказательности, ХП — хронический панкреатит, ФППЖ — функциональные пробы поджелудочной железы, ЭУЗИ — эндоскопическое ультразвуковое исследование

Краткий обзор

ХП – заболевание с выраженной неоднородностью патологического процесса и клинических проявлений. В положениях настоящих рекомендаций представлены рекомендации относительно клинического и диетического подхода, оценки функции поджелудочной железы (ПЖ), лечения внешнесекреторной недостаточности ПЖ и вторичного сахарного диабета (СД), медикаментозного купирования и профилактики болевых приступов. В вопросах фармакотерапии приведены уровни доказательности (Таблицы 1 и 2).

Таблица 1. Уровни доказательности согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

УД	Тип данных
1a	Метаанализ 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 экстраполяцию от исследований уровней 2 или 3
D	Уровень доказательности 5, противоречивые или незавершенные исследования любого уровня

Введение

Цель данных рекомендаций состоит в разработке практического руководства по диагностике и лечению ХП для гастроэнтерологов и врачей общей практики на основе строгого методологического подхода. Благодаря использованию методов лучевой диагностики и разработок молекулярной биологии были описаны специфические формы ХП, т.е. аутоиммунный панкреатит [24, 40, 47, 75, 90], парадюodenальный панкреатит [101, 151] и панкреатит, связанный с мутациями генов [49, 73, 131, 151]. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо международные соглашения об их определении и/или лечении. По этой причине детальные положения относительно данных 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 случаев на 100 тыс. населения, в России — 27,4-50 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5-10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом — 1,6-23 случаев на 100000 населения в год [56, 87, 132, 136]. В мире наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым и хроническим панкреатитом, за последние 30 лет — более чем в 2 раза. Обычно ХП развивается в среднем возрасте (35-50 лет). В развитых странах средний возраст с момента установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин; первичная инвалидизация больных достигает 15% [87, 132].

Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% - через 20 лет, составляя в среднем 11,9%. 15-20% больных ХП 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 ХП отражает классификация TIGAR-O [69], согласно которой выделяют:

Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголя; табакокурением; 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
- катионический трипсиноген (мутации 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 (кодона 16, 22, 23)
- α_1 -антитрипсин

Аутоиммунный

- изолированный аутоиммунный ХП
- аутоиммунный ХП в рамках системного IgG4-ассоциированного заболевания
- ХП, ассоциированный с синдромом Шегрена
- ХП, ассоциированный с воспалительными заболеваниями толстой кишки
- ХП, ассоциированный с ПБЦ

ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита

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

Обструктивный

- расстройства сфинктера Одди (стеноз или дискинезия)
- обструкция протока (напр. опухолью, периампулярными кистами двенадцатиперстной кишки)

- 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/сутки. Пол, наследственные и другие факторы могут играть базовую роль, и, вследствие этого, термин «токсический панкреатит» не обязательно подразумевает хронический алкоголизм или последствия злоупотребления алкоголем [3]. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и также 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, он считается положительным (злоупотребление алкоголем), при положительном ответе на 3-й и/или на 4-й вопрос.

Паддингтонский алкогольный тест

1. Вы употребляете алкоголь?

Да – переход к пункту 2.

Нет

2. Почти большинство людей иногда выпивают больше чем обычно, сколько максимально Вы могли выпить в такой день?

	Стандартная порция	Водка(мл) 40 об%	Крепленое вино(мл) 17-20 об%	Сухое вино 11-13 об%	Пиво(бут.) 5 об%
(0)	1 или 2	30-60	75-150	75-150	250мл-1 б
(1)	3 или 4	90-120	225-300	300-400	1,5 б.-2 б.
(2)	5 или 6	150-180	375-450	500-600	2,5 б.-3 б.
(3)	7 или 8	210-240	525-600	700-	3,5 б.-4 б.
(4)	10 или более	300 и более	750 и более	1000 и более	5 б. и более

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 4)

4. Как ВЫ считаете, этот осмотр Вас врачом связан с приемом алкоголя?

Да = ПАТ статус +

Нет = ПАТ статус -

Курение

Риск развития ХП для курильщиков по сравнению с некурящими колеблется от 7,8 до 17,3, он повышается с увеличением числа выкуренных сигарет и длительностью курения. 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 [148]. У больных НП симптомы обычно возникают гораздо раньше (в возрасте до 20 лет), заболевание быстро прогрессирует, на этом фоне повышается риск развития аденокарциномы поджелудочной железы.

У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) [131] и ингибитора трипсина (PST1 или SPINK1) [123]. В смешанной российской популяции мутация N34S в гене SPINK1 встречается достоверно чаще, чем в контроле (14,6 и 2,9%, соответственно; $p < 0,05$). Отношение шансов развития идиопатического ХП при наличии мутации N34S в этом исследовании составило 4,62 [16].

Обструкция протоков

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

Иммунологические факторы

Аутоиммунный панкреатит может возникать изолированно или в сочетании с синдромом Шегрена, воспалительными заболеваниями кишечника и многими другими аутоиммунными заболеваниями [15].

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

Диагностические критерии АИП: система HISORt включает в себя следующие группы признаков:

Морфологические признаки («**histology**») – перидуктальный лимфоплазматический инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений, и/или лимфоплазматический инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG4+ клеток (≥ 10 IgG4+ клеток в п/з).

Данные методов лучевой диагностики («**imaging**»): диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность ГПП.

Серологические маркеры («**serology**»): повышение уровня IgG4 сыворотки (8–140 мг%).

Вовлечение других органов («**other organ involvement**»): стриктуры желчных протоков, фиброзирование брюшинной 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 диагностики АИП:

уровень А: типичные гистологические признаки:

Наличие одного или более из следующих признаков:

участок ткани с характерными особенностями лимфоплазматического склерозирующего панкреатита;

≥ 10 IgG4+ клеток в п/з на фоне лимфоплазматической инфильтрации.

уровень В: типичные лабораторно-инструментальные данные.

Наличие всех признаков:

диффузное увеличение ПЖ по данным КТ/МРТ с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

диффузная неравномерность просвета ГПП при ЭРПГ;

повышение уровня IgG4 сыворотки.

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 [10], тогда как точная роль лекарственных средств и токсических веществ остается точно не доказанной.

Морфология

Для хронического панкреатита характерен 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 [17].

При аутоиммунной этиологии морфологически выявляют склерозирующий панкреатит с лимфоплазмочитарной инфильтрацией; обильная (более 10 клеток в поле зрения) 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 плазматитов и тип 2 — с преобладанием идиопатической деструкции протоков. При 1 типе АИП (лимфоплазматичарный склерозирующий панкреатит) протоковый эпителий сохранен, выражен облитерирующий флебит. При 2 типе АИП (идиопатический протоково-концентрический панкреатит) определяется гранулоцитарная деструкция протокового эпителия, характерны перидуктальная лимфоплазматическая инфильтрация; характерна инфильтрация стенки протоков нейтрофилами.

При длительном течении ХП возрастает риск развития аденокарциномы ПЖ. Предшественником рака ПЖ может быть панкреатическая интраэпителиальная неоплазия

(Pancreatic intraepithelial neoplasms - 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 определяется 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 [7]

1. По этиологии:

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

2. По клиническим проявлениям:

- Болевой
- Диспептический
- Сочетанный
- Латентный

3. По морфологическим признакам:

- Интерстиционально-отечный
- Паренхиматозный
- Фиброзно-склеротический
- Гиперпластический
- Кистозный

4. По характеру клинического течения:

- Редко-рецидивирующий
- Часто-рецидивирующий
- С постоянно присутствующей симптоматикой ХП.

5. Осложнения:

- Нарушения оттока желчи.
- Портальная гипертензия (подпеченочная)

- Эндокринные нарушения:
 - панкреатогенный сахарный диабет,
 - гипогликемические состояния и др.
 - Воспалительные изменения: абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

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

- K86.0 Хронический панкреатит алкогольной этиологии
- K86.1 Другие хронические панкреатиты
- K86.3 Ложная киста поджелудочной железы

Клинические признаки и симптомы

Клинические проявления

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

Боль в животе – основной симптом хронического панкреатита. Обычно боль локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливаясь после приема пищи и уменьшаясь в положении сидя или наклоне вперед. Боль наблюдается у 80-90% пациентов, у 10-20% отмечается "безболевого панкреатит" [147]. Приступы боли могут рецидивировать (тип А: непродолжительные приступы боли с 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-месяцев, чаще наблюдается при алкогольном хроническом панкреатите) [101](УД 2b – Рек. В). Существование феномена «выгорания поджелудочной железы» при панкреатите, сопровождающегося спонтанным стиханием боли и развитием экзокринной недостаточности пока не доказано.

Клинически выраженная недостаточность внешнесекреторной функции ПЖ возникает только при снижении ее функциональной активности более чем на 90%. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм, потеря массы тела (у 30—52% пациентов). 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 гиповитаминозы проявляются редко.

У 70% пациентов с ХП со временем развивается нарушение толерантности к глюкозе. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности начинает постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания [28]. Панкреатогенный СД отличается от диабета 1 и 2 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 являются столь же частыми, как и при диабете 1 типа [110].

Стадии хронического панкреатита [2, 97]

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

Стадия II. Начальные проявления, которые характеризуются 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.

Признаки экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности.

Стадия IV. Атрофия ПЖ, развитие экзокринной и эндокринной недостаточностью, что проявляется стеатореей, похуданием и сахарным диабетом.

Снижается интенсивность боли, прекращаются острые приступы заболевания.

Могут развиваться тяжелые системные осложнения ХП и рак ПЖ.

Осложнения

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 проявляются сдавлением соседних органов, вызывая боли в верхней половине живота.

Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при ОП [126]; у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7% случаев, а персистирование без клинических проявлений в 23% [77]. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет <10% [145, 154].

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

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

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

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

К осложнениям панкреатита можно отнести и возникновение протоковой аденокарциномы ПЖ. Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком поджелудочной железы [91, 120]. (УД 1b – Рек.В)

Остеопороз – установленное осложнение ХП с ЭПН; рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии) [80].

Рекомендации

- Пациенты ХП подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К) и витамина В₁₂.
- Остеопороз – установленное осложнение ХП; рекомендуется выполнение однократной оценки минеральной плотности костной ткани (методом рентгеновской денситометрии). Научно обоснованный, в т.ч. и 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 псевдокисты 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, и в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или внепанкреатических источниках гиперамилаземии.

Внепанкреатические источники гиперамилаземии и гиперамилазурии

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

Методы лучевой диагностики

Выбор методов 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 вены, асцит).
- Компьютерная томография (с внутривенным контрастированием).

- Эндоскопическое УЗИ.
- ЭРХПГ (изменение структуры протоков, псевдокисты).

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 хронического панкреатита. Кальциноз ПЖ чаще всего встречается при алкогольном, наследственном ХП и редко — при идиопатическом панкреатите.

Ультразвуковая эхография

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование имеет недостаточную чувствительность и специфичность и редко дает информацию, достаточную для диагностики ХП. Ее основное значение заключается в исключении других причин боли в животе.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование способно подтвердить диагноз ХП на поздней стадии, выявить атрофию паренхимы ПЖ, дилатацию ГПП и его боковых ветвей и внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты [26, 69, 142]. Трансабдоминальное УЗИ не способно выявить хронический панкреатит на ранних стадиях [89]. Трансабдоминальное УЗИ надежно выявляет конкременты ПЖ размером > 5 мм, в особенности при их локализации в головке. Однако, получаемое изображение методике 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 – Рек. С)

Компьютерная томография (КТ)

Чувствительность КТ при диагностике ХП составляет 75 - 90% специфичность —85% [109], в настоящее время является методом выбора для первичной диагностики ХП. Стандартом исследования является мультidetекторная (мультиспиральная) КТ (МДКТ).

Данными КТ исследования, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация главного панкреатического протока, интра- или перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз

селезеночной вены [99]. К другим признакам на КТ, указывающим на ХП, относятся неоднородность структуры и увеличение размеров ПЖ [9]. Снижение интенсивности характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие. КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза ПЖ (отсутствие накопления контрастного вещества).

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	Негомогенный характер, обычно с кистами или кальцификацией. Обычно слегка повышена.
Контур	Неровный
Проток железы	Расширенный (диагностика с помощью КТ возможна, если диаметр протока > 5 мм)
Желчные протоки	Расширены, при увеличении головки ПЖ
12-перстная 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

При обострении ХП компьютерная томография с внутривенным контрастированием способна подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить осложнения, также как и при остром панкреатите [92].

КТ является методом выбора у пациентов с хроническим панкреатитом и обострением ХП (УД 4 – Рек. С):

КТ является наиболее эффективным методом определения локализации и топографии конкрементов поджелудочной железы (УД 3 – Рек. С).

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ)

ЭУЗИ все чаще используется для диагностики ХП. ЭУЗИ сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов ПЖ железы даже мелких размеров (<3 мм). ЭУЗИ – минимально инвазивный метод визуализации, использующийся и с лечебной целью [68].

ЭУЗИ, а также МРПХГ с секретинным тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков ПЖ на ранних стадиях

хронического панкреатита [111], а также протоковых аномалий [115]. Критерии Rosemont включают в себя четыре признака, отражающих состояние паренхимы органа (гиперэхогенные очаги, гиперэхогенные тяжи, гипозоногенные участки, кисты) и 5 протоковых критериев (дилатация ГПП, расширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока и наличие конкрементов) являются доказательными для ХП [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 Rosemont по ЭУЗИ

<u>Паренхиматозные признаки ХП</u>					
	Определение	Главные критерии	Дополнительные критерии	Ранг	Гистологическая корреляция
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 гипозоногенным центром			2	Неизвестно
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	Неизвестно
Кисты	Анэхогенные, закругленной / эллиптической структуры, с или без перемычек		Да	4	Псевдокиста

Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи ≥3 мм в длину в, по крайней мере, 2 различных направлениях относительно плоскости изображения	Да	5	Неизвестно
------------	--	----	---	------------

Протоковые признаки ХП [46]

Признак	Определение	Главные критерии	Дополнительные критерии	Ранг	Гистологическая корреляция
Конкременты в ГПП	Эхогенные структура(ы) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура главного протока поджелудочной железы	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Неизвестно
Расширение боковых протоков	≥3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение главного протока поджелудочной железы	≥3,5 мм в теле или > 1,5 мм в хвосте		Да	4	Расширение главного протока поджелудочной железы
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами > 50% ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

Критерии диагностика ХП по данным ЭУЗИ:

I. Определенный ХП

1 главный А признак (+) ≥3 дополнительных признака

1 главный А признак (+) главный В признак

2 главных А признака

Предположительный ХП*

1 главный А признак (+) <3 дополнительных признака

1 главный В признак (+) ≥ 3 дополнительных признака

≥ 5 дополнительных признака (любые)

Неопределенный ХП**

3 - 4 дополнительных признака, отсутствие главных признаков

Один главный В признак или в сочетании с <3 дополнительными признаками

Норма

<2 дополнительных признака***, отсутствие главных признаков

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

**Требуется подтверждение дополнительным методом визуализации (ЭРПХГ, КТ, МРТ или ФППЖ).

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

Дифференциальный диагноз между воспалительным и злокачественным образованием, а также раннее выявление злокачественного образования у пациентов с диагностированным ХП 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 являются лучшими методами визуализации для диагностики изменения паренхимы и протоков на ранних стадиях хронического панкреатита. (УД3а – Рек.В)

МРПХГ и ЭУЗИ являются наиболее точными методами диагностики аномалий развития ПЖ у пациентов с ХП. (УД 4 - СРС):

МРТ

Данными МРТ исследования, указывающими на ХП, являются снижение интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении магнитно-резонансной панкреатохолангиографии (МРПХГ)

можно определить с высокой точностью заполненные жидкостью структуры: ГПП и псевдокисты. Поскольку боковые ветви визуализируются только в 10–25% случаев [152], данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое значение у пациентов с ХП на ранних стадиях. В настоящее время МРПХГ не обладает такой же чувствительностью и специфичностью, как эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (ЭРХПГ), и поэтому не имеет решающего значения при оценке состояния протока поджелудочной железы.

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 поджелудочной железы, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва поджелудочной железы. (УД3а – Рек.В):

Трансабдоминальное УЗИ, КТ и МРТ способны диагностировать хронический панкреатит на поздних стадиях (УД3а – Рек.В):.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография (ЭРХПГ)

С помощью ЭРХПГ можно выявить большую часть пациентов с хроническим панкреатитом. ЭРХПГ дает возможность обнаружить изменения протока ПЖ и его ветвей (нерегулярное расширение протоков — «цепь озер»). Она может быть наиболее ценной при отсутствии ЭУЗИ или сомнительных результатах МРПХГ.

Таблица 4. Классификация панкреатограмм при ХП

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

			расширение или неравномерность
--	--	--	-----------------------------------

Таблица 5. Кембриджская классификация ХП по данным КТ и УЗИ

Тяжесть	Изменения
Норма	Главный панкреатический проток <2 мм Нормальный размер и форма железы Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Один признак из следующих: Главный панкреатический проток 2-4 мм Небольшое увеличение (до 2N) Гетерогенность паренхимы
Легкий	Необходимо два или более признаков: Главный панкреатический проток 2-4 мм Небольшое увеличение (до 2N) Гетерогенность паренхимы
Умеренно-тяжелый	Мелкие полости <10 мм Неравномерность диаметра протоков Очаговый острый панкреатит Повышенная эхогенность стенки протоков Неровность контуров
Тяжелый	См. выше + один и более признаков: Большие полости (> 10 мм) Значительное увеличение железы (>2 N) Дефекты наполнения внутри протоков или камни Обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра Поражение соседних органов

Функциональные методы исследования

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

Прямые методы

Имеет крайне ограниченное применение для диагностики ХП вследствие высокой стоимости, низкой доступности стимуляторов и плохой переносимости пациентами. По данным этих методов невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП. Применяются для дифференциальной диагностики стеатореи.

Непрямые методы

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

Определение содержания жира в кале

Стандартное копрологическое исследование с выявлением нейтрального жира отличается низкой чувствительностью, поэтому, применяя его для верификации стеатореи и оценки эффективности лечения необходимо проводить анализ 3-кратно и учитывать рацион питания больного.

Метод количественного определения содержания жира в кале чувствителен для диагностики недостаточности функции поджелудочной железы на поздних стадиях [106]. Он проводится на фоне диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 часов. Данный анализ применяется только в рамках клинических исследований [61], в рутинной клинической практике его применение не уместно (УД 2b – Рек. В).

Определение активности эластазы-1 в кале

Эластаза-1 сохраняет относительную стабильность при прохождении по желудочно-кишечному тракту. Наибольшие преимущества имеет определение эластазы в кале иммуноферментным методом: данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Исследование неинвазивное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при лёгкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и низкую специфичность при определенной патологии желудочно-кишечного тракта, 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 невысокую чувствительность и специфичность.

Диагностика эндокринной недостаточности

Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина $\text{HbA}_{1\text{c}}$ ($\text{HbA}_{1\text{c}}$), уровня глюкозы крови натощак или проведения нагрузочной пробы с глюкозой. Оптимальная форма скрининга остается спорной [35]. Международный экспертный комитет рекомендовал использовать $\text{HbA}_{1\text{c}}$ (при уровне $\geq 6,5\%$), а не концентрацию глюкозы в крови для диагностики диабета [86]. Преимущество $\text{HbA}_{1\text{c}}$ заключается в более низкой вариабельности результатов относительно показателей глюкозы крови [35].

Рекомендации

- Диагностика эндокринной недостаточности должна быть своевременной и тщательной путем регулярного определения концентрации гликозилированного гемоглобина ($\text{HbA}_{1\text{c}}$), уровня глюкозы крови натощак и проведения нагрузочной пробы с глюкозой.

Таким образом, диагноз ХП может быть выставлен 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 рентгенографии брюшной полости и УЗИ имеют невысокую чувствительность и не рекомендуются для подтверждения диагноза ХП. КТ, а также МРПХГ и ЭУЗИ стали методами выбора для верификации диагноза. В отдельных случаях играет роль и ЭРПГ. Для верификации диагноза может потребоваться выполнение одного или всех этих исследований.

По данным ФППЖ невозможно отличить ХП от недостаточности функции поджелудочной железы без ХП, данные исследования показаны для дифференциальной диагностики мальдигестии/мальабсорбции.

Консервативное лечение

Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развития осложнений, при этом выделяют 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 – Рек.В). Кроме того, в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания [35, 74, 78]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от употребления алкоголя [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 употребления алкоголя необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по 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 – Рек.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 рекомендовать отказ 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 – Рек.С), при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу. Препараты следует принимать за 30 минут до приема пищи 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 терапии высокими дозами ферментов ПЖ длительностью 6 недель (в форме таблеток без защитной оболочки) [28, 38, 147, 149] ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке в России. При этом, доказательств эффективности подобной терапии в контролируемых исследованиях получено 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, т.к. не апробирован ни в одном плацебо-контролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и микроtableт, покрытых кишечнорастворимой оболочкой. Для сравнения, в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено снижение болевого синдрома по сравнению с плацебо. При этом, следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих кислотную продукцию (H_2 -блокаторы или ингибиторы протонной помпы (ИПП)). Есть большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения только микроtableтированного или минимикросферического панкреатина в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [1, 6, 21], а также перекрестное исследование, показывающее преимущества минимикросфер панкреатина над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [19]. Кроме того, имеются и убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микроtableток по сравнению с

таблетированным энтеросолюбильным панкреатином [18, 20]. В целом, ферментная терапия при ХП с болевым синдромом, вероятно, наиболее эффективна в отсутствие дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [22, 102].

Согласно существующим данным, октреотид эффективен 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 с последующим переходом, в случае необходимости, к сильнодействующим средствам. Первоначально следует назначать наркотические анальгетики только по необходимости (по требованию при сильных болях). Трициклические антидепрессанты уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность болей и потенцировать эффект анальгетиков [23]. Данные препараты могут изменять чувствительность центральной нервной ткани и висцеральных нервов, роль которой предполагается в развитии болевого синдрома при ХП [102].

Постоянное назначение внутрь антиоксидантов может быть эффективным для профилактики приступов боли при ХП (УД 1b – Док.С). Только одно рандомизированное контролируемое клиническое исследование (РКИ) продемонстрировало эффективность перорального назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения приступов боли. В целом, введение антиоксидантов привело к значительному сокращению числа дней, когда пациенты испытывали боль и снижению потребности в анальгетиках. К 3 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 купирования/уменьшения панкреатической боли (блокады, стентирование и др.) и/или хирургическое лечение [5].

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, обязателен полный отказ от алкоголя и прекращение курения.

- В случае отсутствия эффективности от лечения простыми анальгетиками, 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 постоянный 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 (резекция) на ПЖ также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности ПЖ [58, 107, 112] и проведения пожизненной заместительной ферментной терапии.

Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития 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 [14, 130]. Рекомендуется дробный прием пищи: небольшими порциями 5-10 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания [8]. Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боли 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 тяжелая стеаторея вызывает сильный дискомфорт, приводит к социальной дезадаптации, показана диета, содержащая менее 40-60 г жира в сутки (УД 5 – Рек.Д). Интервенционные

исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с недостаточностью ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой ЭПН включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500 - 3000 калорий, потребление 1,0 – 1,5 г/кг/сутки белков при уровне потребления жиров, составляющем <30-40% суточного калоража [130].

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД. Прием пищевых волокон часто ограничен у пациентов с ХП на основании убеждения в том, что они адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым, влияя на их действие [83, 135]. Однако данное представление основывается на косвенных данных (например, триолеиновые дыхательные пробы, 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 – Док.В), 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, Е и К), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [65]. При этом, клинические проявления гиповитаминозов 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, а при необходимости показано их парентеральное введение [74] (УД 1с – Док. В).

У больных ХП может развиваться недостаточность витамина В₁₂, вследствие нарушения расщепления комплекса витамина В₁₂ с гаптокоррином (фактор Кастла) протеазами ПЖ. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем также есть риск развития тиаминовой (витамин В₁), рибофлавиновой (витамин В₂) и пиридоксиновой (витамин В₆) недостаточности. В случае выявления недостаточности уровня витаминов в сыворотке крови следует проводить заместительную витаминотерапию.

Заместительная ферментная терапия

Заместительная терапия ферментами ПЖ строго показана у пациентов с ХП и внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы (УД 1а – Док.А).

Заместительная терапия панкреатическими ферментами:

- улучшает всасывание жиров у пациентов с ХП и недостаточностью внешнесекреторной ПЖ [146];

- способна нормализовать состояние нутритивного статуса, например уровня жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина, в т.ч. и у больных без явной стеатореи [58, 61], предотвратить развитие остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D [80, 113];

- улучшает качество жизни при ХП (УД 4 – Док. D).

Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии:

- выраженная стеаторея,

- потеря в весе,

- диарея,

- длительное течение ХП (более 5 лет анамнеза) [63],

- состояние после хирургических вмешательств на ПЖ с признаками внешнесекреторной недостаточности (УД5 – Док. B).

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

Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку предотвращается инактивация липазы под действием кислоты в желудке и имеется 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 – Док. 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 - 40000 единиц липазы на основной прием пищи и 10 - 25000 единиц липазы на промежуточный прием [35, 74, 100] (УД2b – Док. B). Эффективность заместительной ферментной терапии более высока, при назначении ферментов во время или сразу после еды [59] (УД2b – Док. B).

Критериями для оценки эффективности назначения ферментов ПЖ обычно являются клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспептических симптомов и

трофологического статуса [74]. У пациентов с отсутствием эффекта от лечения могут использоваться лабораторные методы контроля: количественное определение нейтрального жира в кале и дыхательная проба с меченым C^{13} -триолеином [61, 71]. Для определения эффективности заместительной терапии можно использовать также показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, транстретина, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) [13]. Назначение в среднем 40000 МЕ липазы на прием пищи в течение одного года приводит к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с 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 эмульгации жира [58, 60] (УД 2a – Док. С). Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах. Имеются несколько предварительных исследований, демонстрирующих эффективность подобной тактики [11, 12]. При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП [141], инвазии простейших, целиакию.

Адекватная заместительная терапия ферментами ПЖ значительно улучшает качество жизни у пациентов с ЭПН; установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателями 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 микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами.
- Рекомендуемая минимальная доза составляет 25000 - 40000 единиц липазы на основной прием пищи и 10000 - 25000 единиц липазы – на промежуточный прием пищи.
- Эффективность лечения 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 следует 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 типа, за исключением необходимости коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов; назначение дробного питания 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].

При назначении инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1 типа, за исключением небольшого увеличения при эпизодах тяжелой гипогликемии. Следует обучать пациентов для профилактики возникновения тяжелой гипогликемии; уделять внимание отказу от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. У пациентов, находящихся на инсулинотерапии, следует избегать гипогликемии.

Рекомендации

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

Инвазивные вмешательства

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

Купирование боли при неосложненном течении заболевания

Инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры и конкременты) и воспалительных изменений паренхимы или выполнение невролиза.

Решение о выполнении вмешательства должно быть тщательно взвешено с учетом оценки риска развития ранних и отдаленных осложнений. Необходимо исключить другие причины боли в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Выполнение вмешательства требуется в отсутствие адекватного купирования боли при последовательном применении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, высокодозная терапия панкреатином, блокаторы желудочной секреции, ненаркотические анальгетики и трамадол, трициклические антидепрессанты) в течение 3-6 месяцев, 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 функцию ПЖ у таких пациентов отсутствуют [74].

Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения у пациентов с болью и дилатацией 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 болевого синдрома и уменьшение потребности в анальгетиках [37, 54]. Для улучшения дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных процедур, 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 лечения боли у больных без дилатации протока и обструкции отсутствуют.

В настоящее время имеется две стратегии стентирования ПЖ:

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

Купирование боли в течение 12 месяцев после стентирования отмечается у 2/3 пациентов, однако исчезновение стриктур наблюдалось у небольшой части пациентов [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 месяцев). После окончательного удаления стента, установленного по такой методике, исчезновение стриктур наблюдалось в 95% случаев [50].

Эндоскопическое лечение показано в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита у пациентов с ХП [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% пациентов [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. Лечение бессимптомных и неосложненных псевдокист не показано, независимо от их размера [154].

Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучший профиль польза/риск, будучи менее инвазивным методом, обеспечивающим дренирование аналогичной эффективности [74].

Хирургическое лечение: показания и методы

Показания к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП включают в себя [74]:

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

Купирование боли

Перспективные рандомизированные исследования сравнения эффективности консервативного и хирургического лечения боли при ХП не проводились. Вероятно, что хирургическое вмешательство, выполненное по поводу предполагаемой причины боли (этиотропное лечение), приведет к стойкому купированию боли. В исследованиях, оценивающих динамику боли после оперативного лечения отмечена большая вариабельность эффекта (от 47 до 80% больных) [31, 98].

В семи 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 пациентов с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (> 7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обязательна, однако она может проводиться для профилактики прогрессирования внешнесекреторной и эндокринной недостаточности [74].

Осложнения ХП

Показания к проведению хирургического вмешательства у пациентов с осложнениями ХП:

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

При лечении симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы [27]. При хирургическом лечении псевдокист может быть наложен анастомоз с петлей тощей кишки по Ру или с желудком, а также проводится 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, боль), 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 являются показанием для эндоскопической установки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частотой осложнений от 4 до 7%) [32, 33]. Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после постановки стента, полное разрешение стриктуры желчного протока удается достичь лишь у небольшой части пациентов, в

особенности при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты достигаются 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 невозможностью исключения рака [72].

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

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

Таким образом, при отсутствии данных за рак ПЖ, хирургическое вмешательство должно быть лечением выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями и желтухи длительностью более одного месяца. 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 клиничко-лабораторные исследования) при подозрении на злокачественный процесс в большинстве случаев позволяет установить правильный диагноз. Однако при невозможности исключения рака показана резекция для получения необходимого материала для гистологического исследования (идеально интраоперационное срочное гистологическое исследование для определения объема резекции). Несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз [129, 143].

Прогноз

Прогноз для жизни больного при ХП определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция (и которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью). Стандартизированный показатель смертности: 3,6:1 (т.е. больные с любой формой ХП умирают в 3,6 раз чаще, чем люди

такого же возраста из общей популяции) [104]. Выживаемость при ХП сокращают: возраст; курение и алкогольная этиология панкреатита (продолжающийся прием алкоголя – на 60%). Прогноз в отношении качества жизни определяется развитием хронической боли и тяжестью недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ в исходе заболевания.

Заключение

Эти утверждения представляют собой первые всесторонние практические рекомендации по лечению ХП. Они являются результатом критической оценки лучших имеющихся доказательств с учетом практического опыта.

Список литературы

1. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Цодиков Г. В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами // Фарматека. – 2008. № 13. – С. 103-108.
2. Буклис Э. Р., Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 6. – С. 79-86.
3. Григорьева И. Н., Никитенко Т. М., Ямлиханова А. Ю. и соавт. . Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2009. № 3. – С. 42-47.
4. Ивашкин В. Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1993. № 1. – С. -12.
5. Рациональная фармакотерапия органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей. . / Ивашкин В. Т., Лапина Т. Л., Баранская Е. К. и соавт. : Литтерра, 2003. – 1046 с.
6. Ивашкин В. Т., Охлобыстин А. В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. № 5. – С. 15-19.
7. Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов Г. Г. и соавт. . О классификации хронического панкреатита // Клиническая медицина. – 1990. – Т. 68, № 10. – С. 96-9.
8. Ивашкин В. Т., Шевченко В. П. Питание при болезнях органов пищеварения // . – 2006. – Т. 327, № 1. – С. 54.
9. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. / Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколова И. А.: ЛитТерра, 2012.
10. Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколова И. А. и соавт. . Клинические особенности хронического панкреатита у больных с кальцинозом мезентериальных сосудов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2007. – Т. 17, № 1. – С. 20-24.
11. Кучерявый Ю. А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. № 2. – С. 78-83.

12. Кучерявый Ю. А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. № 6. – С. 35-41.
13. Кучерявый Ю. А., Маев И. В., Москалева А. Б. и соавт. . Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита // . – 2012. № 2. – С. 100-104.
14. Кучерявый Ю. А., Москалева А. Б., Свиридова А. В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. № 7. – С. 10-16.
15. Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. № 6. – С. 3-10.
16. Кучерявый Ю. А., Петрова Н. В., Тибилова З. Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. № 7. – С. 7-12.
17. Маев И. В., Кучерявый Ю. А. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах // . – 2008. – С. 976
18. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. и соавт. . Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью // Фарматека. – 2010. № 15. – С. 98-104.
19. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Свиридова А. В. и соавт. . Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина // // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. № 6. – С. 29-37.
20. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Трошина И. В. и соавт. . Фармакоэкономические показатели заместительной ферментной терапии экзокринной панкреатической недостаточности // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2011. № 4. – С. 18-25.
21. 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.
22. Охлобыстин А. В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клинические перспективы гастроэнтерологии. – 2001. № 2. – С. -38.
23. Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом // Consilium-Medicum. – 2000. – Т. 2, № 7.
24. Шифрин О. С., Ивашкин В. Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. № 3. – С. 3-8.
25. Abdallah A. A., Krige J. E., Bornman P. p. Biliary tract obstruction in chronic pancreatitis // HPB (Oxford). – 2007. – vol. 9, # 6. – p. 421-8.

26. Adamek H. E., Jakobs R., Buttmann 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, # 3. – p. 402-5.
27. Aghdassi A., Mayerle J., Kraft M. et al. . Diagnosis and treatment of pancreatic pseudocysts in chronic pancreatitis // *Pancreas*. – 2008. – vol. 36, # 2. – p. 105-12.
28. Ahmed S. A., Wray C., Rilo H. L. et al. . Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // *Curr Probl Surg*. – 2006. – vol. 43, # 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, # 1. – p. 224-31.
30. Ammann R. W., Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis // *Gut*. – 1994. – vol. 35, # 4. – p. 552-6.
31. Ammann R. W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. – 1999. – vol. 116, # 5. – p. 1132-40.
32. Arslanlar S., Jain R. Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery // *Curr Treat Options Gastroenterol*. – 2007. – vol. 10, # 5. – p. 369-75.
33. Bartoli E., Delcenserie R., Yzet vol. et al. . Endoscopic treatment of chronic pancreatitis // *Gastroenterol Clin Biol*. – 2005. – vol. 29, # 5. – p. 515-21.
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, # 1. – p. 149-159 e2.
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, # 12 Pt 2. – p. 845-60.
36. Bourliere M., Barthet M., Berthezene P. et al. . Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? // *Gut*. – 1991. – vol. 32, # 11. – p. 1392-5.
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, # 12. – p. 3428-38.
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, # 11. – p. 2032-5.
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, # 1. – p. 65-9; 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, # 2. – p. 92-8.
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, # 7. – p. 676-84.
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, # 1. – p. 103-8.

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, # 8. – p. 749-52.
44. Caliari S., Benini L., Sembenini p. et al. . Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency // *Scand J Gastroenterol.* – 1996. – vol. 31, # 1. – p. 90-4.
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, # 6. – p. 945-52.
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, # 7. – p. 1251-61.
47. Chari S. vol., Longnecker D. S., Kloppel G. The diagnosis of autoimmune pancreatitis: a Western perspective // *Pancreas.* – 2009. – vol. 38, # 8. – p. 846-8.
48. Clain J. E., Pearson R. K. Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? // *Surg Clin North Am.* – 1999. – vol. 79, # 4. – p. 829-45.
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, # 10. – p. 653-8.
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, # 3. – p. 254-9.
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, # 3. – p. 171-6.
52. Czako L., Takacs vol., Hegyi P. et al. . Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // *Can J Gastroenterol.* – 2003. – vol. 17, # 10. – p. 597-603.
53. Delhaye M., Arvanitakis M., Bali M. et al. . Endoscopic therapy for chronic pancreatitis // *Scand J Surg.* – 2005. – vol. 94, # 2. – p. 143-53.
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, # 12. – p. 1096-106.
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, # 9. – p. 1148-54.
56. DiMagno M. J., DiMagno E. P. Chronic pancreatitis // *Curr Opin Gastroenterol.* – 2010. – vol. 26, # 5. – p. 490-8.
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, # 7. – p. 553-8.
58. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2007. – vol. 9, # 2. – p. 116-22.
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, # 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, # 7. – p. 1056-7.
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, # 4. – p. 484-8.
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, # 6. – p. 680-6.
63. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F. et al. . Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis // *Am J Gastroenterol*. – 2004. – vol. 99, # 7. – p. 1350-4.
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, # 6. – p. 547-55.
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, # 4. – p. 549-52.
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, # 3. – p. 517-25.
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, # 10. – p. 1161-7.
68. Elmas N. The role of diagnostic radiology in pancreatitis // *Eur J Radiol*. – 2001. – vol. 38, # 2. – p. 120-32.
69. Etemad B., Whitcomb D. p. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // *Gastroenterology*. – 2001. – vol. 120, # 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, # 4. – p. 338-42.
71. Forsmark p. E. Chronic pancreatitis and malabsorption // *Am J Gastroenterol*. – 2004. – vol. 99, # 7. – p. 1355-7.
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, # 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, # 3. – p. 179-85.
74. Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A. et al. . Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // *Dig Liver Dis*. – 2010. – vol. 42 Suppl 6. – p. S381-406.
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, # 9. – p. 2288-94.
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, # 4. – p. 576-81.

77. Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P. et al. . Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis // *Gut*. – 1997. – vol. 41, # 6. – p. 821-5.
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, # 4. – p. 1063-8.
79. Gullo L., Ventrucchi M., Tomassetti P. et al. . Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis // *Dig Dis Sci*. – 1999. – vol. 44, # 1. – p. 210-3.
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, # 1. – p. 21-7.
81. Hayakawa vol., Kondo vol., Shibata vol. et al. . Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis // *Dig Dis Sci*. – 1989. – vol. 34, # 1. – p. 33-8.
82. Imoto M., DiMagno E. P. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis // *Pancreas*. – 2000. – vol. 21, # 2. – p. 115-9.
83. Isaksson G., Lilja P., Lundquist I. et al. . Influence of dietary fiber on exocrine pancreatic function in the rat // *Digestion*. – 1983. – vol. 27, # 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, # 6. – p. 771-9.
85. Izbicki J. R., Bloechle C., Knoefel W. vol. et al. . [Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study] // *Chirurg*. – 1997. – vol. 68, # 4. – p. 369-77.
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, # 4. – p. 285-8.
87. Jupp J., Fine D., Johnson p. D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis // *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. – 2010. – vol. 24, # 3. – p. 219-31.
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, # 11. – p. 2448-53.
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, # 5. – p. 661-75.
90. Kamisawa vol., Anjiki H., Takuma K. et al. . The natural course of autoimmune pancreatitis // *Hepatogastroenterology*. – 2009. – vol. 56, # 91-92. – p. 866-70.
91. Kamisawa vol., Tu Y., Egawa N. et al. . The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis // *Hepatogastroenterology*. – 2007. – vol. 54, # 77. – p. 1579-81.
92. Kim D. H., Pickhardt P. J. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis // *Surg Clin North Am*. – 2007. – vol. 87, # 6. – p. 1341-58, viii.
93. Kinney vol. 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, # 3. – p. 148-59.

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, # 4. – p. 350-9.
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, # 3. – p. 507-20.
96. Kuhnelt P., Mundlos S., Adler G. [Effect of pellet size of a pancreas enzyme preparation on duodenal lipolytic activity] // *Z Gastroenterol.* – 1991. – vol. 29, # 9. – p. 417-21.
97. Lankisch P. G. Klinik der chronischen Pankreatitis Stadieneinteilung und Prognose // *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas / Moessner J. и др.* – Jena: Gustav Fischer, 1995. – p. 334-5.
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, # 4. – p. 338-41.
99. Lankisch P. G., Staritz M., Freise J. Sicherheit bei der Diagnostik der chronischen Pankreatitis // *Z Gastroenterol.* – 1990. – vol. 28, # 5. – p. 253-8.
100. Layer P., Keller J., Lankisch P. G. Pancreatic enzyme replacement therapy // *Curr Gastroenterol Rep.* – 2001. – vol. 3, # 2. – p. 101-8.
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, # 5. – p. 1481-7.
102. Lieb J. G., 2nd, Forsmark p. E. Review article: pain and chronic pancreatitis // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2009. – vol. 29, # 7. – p. 706-19.
103. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa vol. 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, # 2. – p. 109-14.
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, # 9. – p. 1467-71.
105. Lowenfels A. B., Zwemer F. L., Jhangiani S. et al. . Pancreatitis in a native American Indian population // *Pancreas.* – 1987. – vol. 2, # 6. – p. 694-7.
106. Luk G. D. Same questions, different answers // *Gastroenterology.* – 1979. – vol. 76, # 4. – p. 891-2.
107. Maartense S., Ledebroer M., Bemelman W. A. et al. . Effect of surgery for chronic pancreatitis on pancreatic function: pancreatico-jejunostomy and duodenum-preserving resection of the head of the pancreas // *Surgery.* – 2004. – vol. 135, # 2. – p. 125-30.
108. Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Mullhaupt B. et al. . Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // *Gut.* – 2005. – vol. 54, # 4. – p. 510-4.
109. Malfertheiner P., Buchler M. Correlation of imaging and function in chronic pancreatitis // *Radiol Clin North Am.* – 1989. – vol. 27, # 1. – p. 51-64.
110. Malka D., Hammel P., Maire F. et al. . Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis // *Gut.* – 2002. – vol. 51, # 6. – p. 849-52.

111. Matos C., Metens vol., Deviere J. et al. . Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation // *Radiology*. – 1997. – vol. 203, # 2. – p. 435-41.
112. Matsumoto J., Traverso L. W. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase // *J Gastrointest Surg*. – 2006. – vol. 10, # 9. – p. 1225-9.
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, # 5. – p. 867-71.
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, # 3. – p. 280-3.
115. Morteale K. J., Rocha vol. C., Streeter J. L. et al. . Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies // *Radiographics*. – 2006. – vol. 26, # 3. – p. 715-31.
116. Morton C., Klatsky A. L., Udaltsova N. Smoking, coffee, and pancreatitis // *Am J Gastroenterol*. – 2004. – vol. 99, # 4. – p. 731-8.
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, # 12. – p. 1293-301.
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, # 9. – p. 879-87.
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, # 5. – p. 614-20; discussion 620-2.
120. Otsuki M., Tashiro M. 4. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer, lifestyle-related diseases // *Intern Med*. – 2007. – vol. 46, # 2. – p. 109-13.
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, # 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, # 3. – p. 266-8.
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, # 3. – p. 615-23.
124. Ponchon vol., 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, # 5. – p. 452-6.
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, # 2. – p. 118-23.
126. Rosso E., Alexakis N., Ghaneh P. et al. . Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment // *Dig Surg*. – 2003. – vol. 20, # 5. – p. 397-406.
127. Rothenbacher D., Low M., Hardt P. D. et al. . Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study // *Scand J Gastroenterol*. – 2005. – vol. 40, # 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, # 1. – p. 18-25.
129. Sakorafas G. H., Sarr M. G. Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis // *Dig Liver Dis.* – 2003. – vol. 35, # 7. – p. 482-5.
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, # 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, # 10. – p. 645-52.
132. Shimizu K., Shiratori K. [Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms] // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* – 2010. – vol. 99, # 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, # 3. – p. 353-9.
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, # 5. – p. 461-7.
135. Sommer H., Kasper H. Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat // *Hepatogastroenterology.* – 1984. – vol. 31, # 4. – p. 176-9.
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, # 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, # 2. – p. 131-7.
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, # 4. – p. 314-7.
139. Tandon R. K., Sato N., Garg P. K. et al. . Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report // *J Gastroenterol Hepatol.* – 2002. – vol. 17, # 4. – p. 508-18.
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, # 2. – p. 159-65.
141. Trespi E., Ferrieri A. Intestinal bacterial overgrowth during chronic pancreatitis // *Curr Med Res Opin.* – 1999. – vol. 15, # 1. – p. 47-52.
142. Tsao vol. 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, # 6. – p. 547-8.
143. van Gulik vol. M., Moojen vol. M., van Geenen R. et al. . Differential diagnosis of focal pancreatitis and pancreatic cancer // *Ann Oncol.* – 1999. – vol. 10 Suppl 4. – p. 85-8.
144. Vijungco J. D., Prinz R. A. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis // *World J Surg.* – 2003. – vol. 27, # 11. – p. 1258-70.
145. Vitas G. J., Sarr M. G. Selected management of pancreatic pseudocysts: operative versus expectant management // *Surgery.* – 1992. – vol. 111, # 2. – p. 123-30.

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, # 3. – p. 235-46.
147. Warshaw A. L., Banks P. A., Fernandez-Del Castillo p. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // *Gastroenterology.* – 1998. – vol. 115, # 3. – p. 765-76.
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, # 2. – p. 141-5.
149. Winstead N. S., Wilcox p. M. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis--a review // *Pancreatology.* – 2009. – vol. 9, # 4. – p. 344-50.
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, # 4. – p. 1557-73.
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, # 2. – p. 213-6.
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, # 3. – p. 203-8.
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, # 3. – p. 407-14.
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, # 5. – p. 411-7.