УДК 616.37-002.2-036-084/-085
doi: 10.33149/vkp.2020.02.01

Хронический панкреатит: текущий статус и проблемы профилактики и лечения

D. Lew, E. Afghani, S. Pandol
Медицинский центр «Цедрас-Синай», Лос-Анджелес, Калифорния, США

Статья опубликована в журнале *Dig. Dis. Sci.* 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.

Ключевые слова: хронический панкреатит, острый рецидивирующий панкреатит, наследственный панкреатит, муковисцидоз, алкоголь, курение

Обзор

Хронический панкреатит (ХП) включает прогрессирующие воспалительные и фиброзные изменения экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ), являющиеся основой необратимого структурного повреждения, которое, в свою очередь, может привести к нарушению как эндокринной, так и экзокринной функций. Эпидемиологические данные в отношении ХП недостаточно четко определены из-за трудностей в ранней диагностике и различной клинической прогрессии от острого панкреатита (ОП) до ХП. Однако современная литература указывает на рост заболеваемости и распространенности ХП. Популяционное исследование, проведенное в клинике Мейо, выявило увеличение заболеваемости с 2,94 на 100 000 населения в 1977–1986 годах до 4,35 на 100 000 населения в 1997–2006 годах, а показатель распространенности составил 41,76 на 100 000 населения в округе Олмстед, штат Миннесота [131]. Ретроспективное исследование с 1996 по 2003 год в Китае показало, что распространенность ХП выросла с 3,08 до 13,52 на 100 000 населения [120]. В двух регионах Индии распространенность тропического ХП составила 20–125 на 100 000 населения [14, 76]. Несмотря на относительно низкую распространенность ХП, это заболевание обходится системе здравоохранения США более чем в 150 миллионов долларов в год [83].

В то время как ОП одинаково поражает как мужчин, так и женщин, ХП чаще встречается у мужчин [85]. Также было показано, что его распространенность в 2–3 раза выше у афроамериканцев [67].

Клинические проявления включают боль в эпигастральной области с иррадиацией в спину, усиливающуюся после еды и сопровождающуюся тошнотой и рвотой. По мере прогрессирования заболевания продолжающаяся потеря экзокринной функции ПЖ может привести к «выгоранию» ПЖ, что сопровождается уменьшением или полным исчезновением боли [59]. Однако этот вопрос остается весьма спорным. Вследствие экзокринной дисфункции ПЖ могут возникать нарушение всасывания жира и стеаторея [74]. Также может развиться эндокринная недостаточность ПЖ, приводящая к нарушению толерантности к глюкозе и, в конечном счете, к сахарному диабету [72]. Сахарный диабет, возникающий вторично по отношению к заболеваниям экзокринной ткани ПЖ, классифицируется как сахарный диабет типа 3c (СД3c) [8]. Подобно сахарному диабету 1-го типа, СД3c является инсулинозависимым, но отличается вовлечением альфа-клеток, что нарушает выработку глюкагона, увеличивая риск гипогликемии [9]. Кроме того, при СД3c редко развивается диабетический кетоацидоз ввиду отсутствия полной потери функции бета-клеток [41].

Было установлено, что ХП ассоциируется с почти 50% смертностью в течение 20–25 лет после установления диагноза [7, 61] из-за инфекций, мальнутриции и осложнений рецидивирующего панкреатита. Кроме того, ХП является наиболее сильным идентифицированным фактором риска развития рака ПЖ, повышая этот риск не менее чем в 13,3 раза [85]. Кроме того, у пациентов с ХП и сахарным диабетом риск развития рака ПЖ в 33 раза выше [8].

Учитывая рост заболеваемости и распространенности ХП, потенциальные осложнения и высокую смертность, обязательным является понимание врачами факторов риска, патогенеза заболевания и лечения. Важен тот факт, что лучшее понимание механизма, лежащего в основе ХП, необходимо для разработки вариантов лечения для предотвращения прогрессирования ХП и развития СД3c и рака ПЖ.

Рецидивирующий ОП и ХП

В 1946 году H. W. Comfort et al. [29] впервые предложили теорию, согласно которой рецидивирующий острый панкреатит (РОП) может приводить к ХП, на основании гистологических данных об эпизодах ОП у пациентов с ХП. Однако Марсельские критерии и пересмотренные Марсельские критерии 1980-х годов указывают, что ОП и ХП являются двумя различными заболеваниями [96].

Текущие литературные данные имеют тенденцию возвращаться к первоначальному предположению, что РОП может привести к ХП. В двух исследованиях сообщалось о прогрессировании от ОП до ХП

с частотой от 4 до 24% [60, 78]. D. Yadav et al. сообщили о прогрессировании от ОП до ХП у 12,8% пациентов и обнаружили, что РОП являлся самым сильным прогностическим фактором для последующего диагноза ХП. В этом исследовании злоупотребление алкоголем и курение являлись ведущим независимым предиктором для РОП [130]. Кроме того, эпизоды ОП периодически возникают у пациентов с наследственным панкреатитом (НП), что в конечном счете приводит к ХП [30].

Теория некроза-фиброза поддерживает представление о РОП как причине ХП [100]. Воспаление и некроз вследствие повторяющихся эпизодов ОП приводят к образованию рубцов и выраженному фиброзу с обструкцией протоков [29, 58]. Кроме того, гипотеза о сигнальном приступе ОП предполагает, что первый эпизод ОП (сигнальный приступ) «сенсибилизирует» ПЖ, и каждый последующий эпизод панкреатита способствует увеличению воспаления и фиброза, что приводит к потере структуры и функции желез [93].

Факторы окружающей среды, связанные с рецидивирующим панкреатитом и ХП

Факторы риска ХП включают факторы окружающей среды, такие как алкоголь и курение, генетику и заболевания, сопровождающиеся обструкцией протоков. У некоторых пациентов этиология ХП остаётся невыясненной.

Алкоголь

Алкоголь считается основной причиной ХП. В США злоупотребление алкоголем является этиологическим фактором заболевания почти в 50% случаев ХП [120]. После эпизода ОП, связанного с алкоголем, риск прогрессирования ОП до ХП составлял приблизительно 14% при полном воздержании или случайном употреблении алкоголя, 23% при сниженном, но ежедневном употреблении, и 41% без изменений в употреблении алкоголя [101]. D. Yadav et al. [130] обнаружили порог в пять или более порций в сутки для повышенного риска развития ХП. Более того, многочисленные метаанализы показали, что увеличение потребления алкоголя экспоненциально повышает риск развития ХП [32, 52, 90].

Тем не менее, недавнее исследование показало, что умеренное употребление алкоголя (менее 2 порций в сутки) защищает от рецидивирующего ОП и ХП [94]. Это открытие было подтверждено на животных моделях, в которых прием этанола ингибировал активацию ядерного фактора-κB, провоспалительного фактора транскрипции в ПЖ и усиливал защитную реакцию эндоплазматического ретикулума [69, 70, 81, 82, 133].

Интересно, что только у 3% лиц, злоупотребляющих алкоголем, развивается ХП, что позволяет предположить, что другие факторы риска могут играть ключевую роль в прогрессировании заболевания в дополнение к эффектам алкоголя [129]. Животные модели дают основание полагать, что этанол увеличивает риск панкреатита при наличии второго фактора риска [82], такого как курение [94].

Генетика также была определена в качестве фактора риска у лиц, злоупотребляющих алкоголем. D. C. Whitcomb et al. [123, 124] обнаружили связь между генетическими вариантами *CLDN2* у пациентов с алкоголизмом. *CLDN2* является X-связанным геном, который кодирует белок claudin-2; этот белок повышенно экспрессируется ацинарными клетками ПЖ во время стрессовых состояний и может способствовать воспалению при ХП [108].

Курение

Курение и употребление алкоголя часто сочетаются и могут способствовать развитию ХП синергически. Исследование 108 курильщиков с алкогольным ХП показало, что курение ускоряет прогрессирование заболевания ПЖ в зависимости от его интенсивности и вне зависимости от уровня потребления алкоголя [124].

Было также установлено, что курение является независимым фактором риска развития ХП. Метаанализ, проведенный в 2010 году, показал, что объединенные оценки риска для курения составили 2,5 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,3–4,6) после корректировки на употребление алкоголя. Курение повышало риск ХП в зависимости от дозы, причем вдвое увеличивался риск при курении менее одной пачки в сутки, и более чем в 3 раза увеличивался риск при курении одной или нескольких пачек в сутки [9]. Для бросивших курить оценка относительного риска снизилась до 1,4 (95% ДИ 1,1–1,9) [9].

Кроме того, курение не только повышает риск развития ХП, но также увеличивает риск развития рака ПЖ с относительным риском 15,6 (95% ДИ 7,48–28,7) для курящих по сравнению с некурящими [102]. Следовательно, прекращение курения может оказаться важным, поскольку оно может снизить риск возникновения ХП и рака ПЖ.

Генетические факторы

Наследственный панкреатит (НП) связан с РОП и ХП. Диагноз НП устанавливается с помощью генетического тестирования, но может быть подтвержден историей болезни и семейной историей. Впервые НП был описан у шести членов семьи из трёх поколений в 1952 году [30]. Все члены семьи имели раннее начало панкреатита, диагностированного до третьего десятилетия жизни, и хронический рецидивирующий панкреатит. Наличие в анамнезе РОП в детском возрасте и семейного анамнеза рецидивирующего панкреатита/ХП у двух родственников первой степени родства или у трех родственников второй степени родства должно вызывать подозрение на возможный НП [50].

Со времени первого сообщения появилось больше литературных данных с описанием множества генов, вовлеченных в развитие заболевания. Первый генетический дефект был обнаружен в 1996 году. Мутация гена *PRSS1*, который кодирует трипсин, вызывает НП [122]. Обычно трипсин превращает неактивные панкреатические зимогены в активные пищеварительные ферменты в двенадцатиперстной кишке. Однако преждевременное превращение трипсиногена в трипсин приводит к активации панкреатических зимогенов в ткани ПЖ; в конечном счете происходит повреждение паренхимы ПЖ и ее фиброз, приводящий к РОП/ХП. Наследование происходит

по аутосомно-доминантному типу с переменной экспрессией [84].

ХП также был связан с мутациями потери функции. Гены *SPINK1* и *CTRC* кодируют два разных белка, которые ингибируют трипсин. Таким образом, потеря функции *SPINK1* и *CTRC* может привести к самопереваривaнию ПЖ и панкреатиту [89, 92].

Мутации трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*) также связаны с ХП. *CFTR* имеет решающее значение для секреторной функции протоковых клеток ПЖ, способствуя оттоку пищеварительных ферментов в двенадцатиперстную кишку, предотвращая панкреатит [49]. Было показано, что мутации *CFTR* связаны с ХП без легочных проявлений муковисцидоза [95]. Интересно, что недавние исследования показали, что злоупотребление алкоголем ингибирует функцию *CFTR* [71].

Анатомические и обструктивные изменения

Обструкция протоков, вторичная по отношению к воспалительным стриктурам или злокачественным новообразованиям, может привести к хроническому обструктивному панкреатиту. Pancreas divisum может привести к РОП и последующему ХП [121]. Более высокая частота pancreas divisum наблюдалась у пациентов с мутацией *CFTR* [17], что позволяет предположить, что эта аномалия может действовать синергически с генетическими факторами.

Другие факторы при рецидивирующем панкреатите и ХП

Несмотря на множество различных этиологических факторов ХП, у 10–30% пациентов не идентифицируется причинный фактор в бимодальном распределении [6, 63, 100]. Возможные механизмы раннего и позднего идиопатического ХП включают недиагностированные генетические дефекты и скрытое потребление алкоголя. Форма идиопатического раннего ХП — это тропический панкреатит, также известный как фиброкалькулезный панкреатический диабет. Он встречается в тропических регионах мира, с более высокой распространенностью в Южной Индии — 20–125 на 100 000 населения [14, 76].

Патогенез и потенциал развития терапии

ХП возникает в результате длительного хронического воспаления и фиброза ПЖ. Понимание этих процессов на клеточном и молекулярном уровне важно для создания будущих методов лечения в надежде предотвратить прогрессирование РОП и ОП.

Во время эпизодов ОП клетки паренхимы (ацинарные и протоковые) продуцируют провоспалительные цитокины, которые рекрутируют воспалительные клетки и приводят к дальнейшему повреждению и потенциальному некрозу тканей. Распространение острого воспалительного ответа может привести к хроническому воспалению при отсутствии соответствующего разрешения [19, 42, 43, 46, 82, 135]. На молекулярном уровне в моделях ХП было обнаружено, что звездчатые клетки ПЖ (ЗКПЖ) имеют определенное значение [10, 11, 115, 116]. ЗКПЖ обычно присутствуют в «спокойном» состоянии в экзокринной части ПЖ, окружающей ацинарные и протоковые структуры, и обеспечивая структуру базальной мембраны и организацию эпителия ПЖ [80]. Тем не менее, при ХП они участвуют в патогенезе заболевания после превращения в активированное или «миофибробластическое» состояние [80]. В этом миофибробластическом состоянии ЗКПЖ продуцируют коллаген и другие белки внеклеточного матрикса, которые приводят к фиброзу; кроме того, они секретируют цитокины, способствующие в дальнейшем воспалительному процессу [10, 12].

Фактор роста опухоли бета (ФНО-β) является цитокином, который играет ключевую роль в развитии фиброза посредством активации ЗКПЖ [10, 110, 114, 116]. Кроме того, на моделях животных показано, что механизм прогрессирования заболевания обусловлен взаимодействием между ЗКПЖ и ключевой воспалительной клеткой, альтернативно активированным макрофагом [127]. Альтернативно активированные макрофаги секретируют ФНО-β, который поддерживает ЗКПЖ в миофибробластическом состоянии, тем самым способствуя воспалению и фиброзу. В свою очередь, ФНО-β-стимулированные ЗКПЖ продуцируют ключевые цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-4 и ИЛ-13, которые способствуют альтернативно активированному состоянию макрофагов. Данная прямая связь является основой для воспаления и фиброза.

Недавняя работа показала, что курение путем взаимодействия с ЗКПЖ способствует фиброзу ПЖ через ИЛ-22-путь [128]. Эти результаты ещё раз показывают значение взаимодействия между воспалительными и звездчатыми клетками ПЖ в патогенезе ХП.

Изложенные выше аспекты патогенеза указывают на то, что методы лечения, которые направлены на острое воспаление и предотвращение повторных эпизодов панкреатита, а также методы, тормозящие активность ЗКПЖ и их взаимодействие с иммунной системой, будут играть центральную роль в профилактике и лечении ХП.

Диагностика ХП

Диагноз ХП основывается на сочетании анализа истории болезни, факторов риска, результатов визуализации, эндоскопии и оценки функции ПЖ.

Анализы крови

При ОП активность амилазы и липазы крови повышена, тогда как при ХП сывороточные показатели этих ферментов обычно нормальные или слегка повышены из-за потери функциональной экзокринной ткани ПЖ вследствие фиброза ПЖ [98]. Количество лейкоцитов и уровень электролитов, как правило, без особенностей, если только не произошло снижение потребления, имеют место рвота или недостаточность пищеварения. Может быть повышен уровень билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, что свидетельствует о компрессии внутрипанкреатической части желчного протока отеком, фиброзом или раком ПЖ [74].

Циркулирующие в крови специфические биомаркеры, связанные с ХП, не установлены. Два недавних исследования показали повышение уровня ФНО-β. В других исследованиях сообщалось об увеличении содержания в крови матриксной

металлопротеиназы-9 (ММР-9) [73], фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) [73] и растворимого фракталкина [132]. Интересно, что уровень ИЛ-22 также был повышен у курящих пациентов с ХП [128]. Таким образом, необходимы дополнительные исследования для выявления, проверки и валидации новых клинических биомаркеров активности заболевания и облегчения ранней диагностики ХП.

Визуализация

Визуализация может играть ключевую роль в диагностике ХП. Различные методы визуализации, включая трансабдоминальное ультразвуковое исследование, эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ), компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ), могут использоваться для выявления морфологических изменений в ПЖ. Кальцификаты ПЖ являются патогномоничными для тяжелого течения ХП, они локализуются преимущественно в протоковой системе [98]. Тем не менее, диагностика ХП только на основании визуализации является сложной задачей, учитывая, что морфологические изменения могут не появиться при визуализации до более поздних стадий заболевания. Это представляет проблему в диагностике ранней стадии.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование и КТ могут применяться для выявления поздних стадий заболевания. Хотя ультразвуковое исследование относительно недорогое и не сопряжено с лучевой нагрузкой, его возможность визуализировать ПЖ является низкой по сравнению с другими методами. Множество гиперэхогенных очагов, отражающих наличие кальцификации, является классическим результатом, полученным при ультразвуковом исследовании. Они наблюдаются только у 40% пациентов [4]. Было показано, что в диагностике прогрессирующего ХП КТ обладает чувствительностью в диапазоне от 74% до 90% и специфичностью 80–90% [68]. Результаты КТ включают расширение протоков ПЖ, атрофию паренхимы и кальцификацию ПЖ [68]. Считается, что КТ является лучшим начальным тестом для диагностики ХП из-за высокой чувствительности и специфичности, а также способности потенциально идентифицировать другие причины боли в животе [31].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ) и МРТ также используются для диагностики ХП и имеют преимущество, заключающееся в отсутствии лучевой нагрузки. Кроме того, МРТ имеет преимущество в возможности диагностики как паренхиматозных, так и протоковых изменений [15]. МРТ/МРХПГ можно сочетать со стимуляцией внутривенным введением секретина для диагностики раннего ХП, при этом чувствительность — 77% и специфичность — 83% [31, 105].

ЭУЗИ — важный метод визуализации для выявления ранних морфологических изменений при ХП. Он может обнаруживать незначительные изменения паренхимы и протоков, невидимые при КТ-сканировании, и может использоваться в случаях, когда КТ и МРТ не выявляют изменений [75, 76]. Выделяют 9 критериев, используемых при диагностике ХП с помощью ЭУЗИ: 4 паренхиматозных признака, в т. ч. гиперэхогенные очаги, гиперэхогенные тяжи, дольчатая структура и кисты, и 5 протоковых признаков, в т. ч. дилатация магистральных протоков, неравномерность просвета протоков, гиперэхогенные стенки, видимые боковые ветви и камни [31]. В настоящее время нет точного количества критериев, необходимых для диагностики ХП, но чувствительность и специфичность возрастают с увеличением их числа [125]. Одно исследование показало чувствительность и специфичность 83% и 80% соответственно при выявлении не менее трех критериев [27], а другое исследование продемонстрировало чувствительность и специфичность 84% и 100% соответственно при выявлении не менее четырех критериев ЭУЗИ [3]. ЭУЗИ с количественной оценкой эластографии также может использоваться для определения степени фиброза и помогает уточнить степень ХП. J. Iglesias et al., а также другие авторы [51, 54, 56] обнаружили, что порог степени деформации 2,25 имеет диагностическую чувствительность и специфичность 91% для ХП, и имеет хорошую корреляцию с критериями ЭУЗИ.

Одним из самых больших ограничений в использовании ЭУЗИ является низкая согласованность заключений различных исследователей. Исследования показывают хорошую согласованность по двум признакам: дилатация протоков ($\kappa=0,6$) и дольчатость структуры ($\kappa=0,51$), но низкую согласованность по остальным семи признакам ($\kappa<0,4$) [119].

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) считалась «золотым стандартом» для выявления ранних изменений протоков ПЖ. Однако эта процедура является инвазивной, дорогостоящей и занимает много времени. Кроме того, ЭРХПГ может оценивать только изменения протоков. Более того, учитывая возможности МРХПГ и ЭУЗИ, ЭРХПГ играет меньшую роль в диагностике ХП. В самых последних рекомендациях Американского общества желудочно-кишечной эндоскопии (ASGE) в 2006 году рекомендовано резервировать применение ЭРХПГ для пациентов, у которых диагноз не уточнен, несмотря на оценку функции ПЖ, КТ/МРТ или ЭУЗИ [1]. Кембриджские критерии используются для диагностики ХП с помощью ЭРХПГ, которая даёт возможность выделить нормальный или неоднозначный характер изменений для легкого, умеренного или тяжелого ХП на основании изменений главного протока и боковых ветвей [13]. В исследованиях, оценивающих точность результатов ЭРХПГ, проводилось сравнение с данными гистопатологии у пациентов с ХП, и обнаружено, что для пациентов в группе ранней стадии заболевания (нормальная, сомнительная, легкая степень изменений протоков на основе Кембриджских критериев) результаты ЭРХПГ коррелировали с данными гистопатологии у 67% пациентов и в 77% случаев при умеренной и тяжелой степени заболевания [113].

В настоящее время существует общее мнение, что ЭУЗИ представляет собой наиболее чувствительный метод визуализации, основанный на последующей возможности гистопатологического исследования

биоптатов [18, 64, 111]. Тем не менее, роль ЭУЗИ в выявлении пациентов с некальцифицирующим ХП противоречива. Одно исследование показало, что ЭУЗИ имеет хорошую информативность в диагностике раннего некальцифицирующего ХП с чувствительностью и специфичностью 90,5% и 85,7%, соответственно [111]. Однако в другом исследовании, в котором обследовались пациенты с болью в животе и некальцифицирующим ХП, требующим полной панкреатэктомии и аутотрансплантации островков, была обнаружена чувствительность 61% [106]. Ещё одно противоречие заключается в том, что как результаты ЭУЗИ для ХП, так и гистопатологические особенности ХП неспецифичны. Аналогичные ХП данные могут быть получены при возрасте пациента старше 60 лет [18, 86], влиянии этанола и некоторых факторов образа жизни [26, 48, 134]. ЭУЗИ обнаруживает изменения ПЖ у пациентов без клинических проявлений ХП в возрасте старше 60 лет [86], и неясно, имеют ли эти данные клиническое значение [18].

Таким образом, применение ЭУЗИ для диагностики имеет некоторые ограничения и должно интерпретироваться в клиническом контексте. Кроме того, для улучшения диагностики и лечения необходимы дальнейшие достижения в методах визуализации.

Оценка функции ПЖ

Роль оценки функции ПЖ ограничена по сравнению с простотой и информативностью методов визуализации, как обсуждалось ранее. Тем не менее, функциональное тестирование можно провести в случаях неоднозначных результатов визуализации [28].

Конечная стадия ХП развивается тогда, когда теряется более 90% экзокринной функции ПЖ, что в конечном счете приводит к экзокринной недостаточности ПЖ и стеаторее [35]. Количественное определение фекального жира, собранного за 72 часа, может использоваться для диагностики стеатореи, хотя она неспецифична для ХП и может наблюдаться при заболеваниях тонкой кишки, таких как целиакия, болезнь Крона, и при синдроме избыточного бактериального роста [20].

Более специфические фекальные тесты на экзокринную недостаточность ПЖ включают фекальный химотрипсин и эластазу-1. Оба фермента вырабатываются ПЖ и остаются неизменными в желудочно-кишечном тракте. Эластаза-1 более специфична, чем химотрипсин, с чувствительностью, приближающейся к 100% при тяжелой недостаточности, а специфичность составляет 93% [44, 118]. Хотя этот тест информативен при тяжелом ХП, но при раннем или легком ХП фекальный эластазный тест менее чувствителен [5].

Экзокринная недостаточность ПЖ также может быть диагностирована с помощью серологии путем определения показателя трипсиногена (иммунореактивного трипсина) крови. Трипсиноген отражает ацинарную массу ПЖ, и было обнаружено, что уровни трипсиногена в сыворотке крови ниже 20 нг/мл обладают высокой чувствительностью при тяжелой экзокринной недостаточности ПЖ [55].

Также для оценки экзокринной функции ПЖ были разработаны дыхательные тесты. Пациенты принимают внутрь субстраты, помеченные ^{13}C, с тестовым завтраком; субстрат затем гидролизуется в двенадцатиперстной кишке пропорционально экзокринной функции ПЖ. Гидролизованные продукты абсорбируются, метаболизируются и в конечном счете достигают легочного эндотелия, где маркер высвобождается и измеряется в выдыхаемом воздухе [62]. Существует много дыхательных тестов, которые могут оценивать функцию ПЖ, но наиболее чувствительный тест (триглицеридный) отражает активность липазы, поскольку было показано, что это первый фермент, активность которого снижается при панкреатической недостаточности [22]. Существует множество различных субстратов для оценки активности липазы, все из которых основаны на приеме тестового завтрака с высоким содержанием триглицеридов. Наиболее исследованным является смешанный триглицеридный дыхательный тест, который имеет чувствительность 89% и специфичность 81% для диагностики панкреатической недостаточности [109]. Наряду с высокой чувствительностью при поздних стадиях заболевания C. Loser et al. [66] показали чувствительность 46% при начальной стадии, что выше по сравнению с секретин-церулеиновым тестом.

Прямое тестирование функции ПЖ путем измерения экзокринной секреции имеет более высокую чувствительность при ХП по сравнению с методами, описанными выше. Прямые функциональные тесты ПЖ включают стимуляцию клеток панкреатических протоков и ацинарных клеток с помощью секретагогов. Хотя эти методы являются более инвазивными и трудоемкими по сравнению с косвенными методами, они более точные для диагностики раннего ХП [62]. Существует много различных методов прямого тестирования функции ПЖ. Тест Лунда считается наиболее физиологичным, но он больше не используется в клинических условиях, поскольку его чувствительность была низкой по сравнению с гормонально-стимулированными тестами с секретином или холецистокинином [45].

И ацинарные, и протоковые клетки ПЖ скомпрометированы при тяжелом ХП, но в настоящее время тестирование функции протоковых клеток с помощью стимуляции секретином преобладает (применяется чаще) над тестированием функции ацинарных клеток с помощью стимуляции холецистокинином [65]. В ретроспективном исследовании, проведенном в 2013 году, G. Ketwaroo et al. [57] обследовали пациентов с подозрением на ХП, но с нормальным результатами визуализации; им проводился секретиновый тест, при этом чувствительность и специфичность составили 82% и 86% соответственно. Кроме того, было установлено, что отрицательный прогностический уровень составляет 97% [57]. Таким образом, у пациентов с подозрением на ранний ХП с отрицательным результатом визуализации для подтверждения диагноза ХП секретиновый тест может быть полезен.

В настоящее время отсутствуют клинически подтвержденные маркеры фиброза и воспаления в панкреатическом секрете, хотя предварительные

исследования показали, что он может использоваться для различных исследований, оценивающих воспаление и фиброз [47]. В ближайшем будущем может стать возможным исследование панкреатического секрета для выявления биомаркеров, которые характеризуют подгруппы пациентов и реакцию на конкретные терапевтические вмешательства.

Лечение ХП

Боль в животе является наиболее выраженным симптомом у пациентов с ХП. Таким образом, большинство методов лечения направлены на облегчение абдоминальной боли. Появляется все больше доказательств того, что к боли приводят прогрессирующее развитие фиброза и последующая потеря нормальной ткани ПЖ, нарушение свободного оттока секрета, наряду с хроническим воспалением, вовлекающим интрапанкреатические нервы [34, 107].

Традиционное лечение боли начинается с изменения образа жизни. Прекращение злоупотребления алкоголем и курения могут предотвратить прогрессирование заболевания и облегчить боль [33, 39].

Анальгетики являются основой лечения. Рекомендации ВОЗ могут использоваться в качестве руководства для облегчения боли, начиная с нестероидных противовоспалительных препаратов и переходя к сильным опиоидам [112]. Трициклические антидепрессанты, такие как амитриптилин и нортриптилин, могут использоваться для уменьшения нейропатической боли с умеренной эффективностью [38]. Было показано, что прегабалин облегчает боль при ХП [21, 79].

Заместительная терапия панкреатическими ферментами (заместительная ферментная терапия — ЗФТ) также может использоваться для облегчения боли, хотя данные остаются спорными. При исследованиях, давших положительные результаты, использовались панкреатические ферменты без оболочки, которые недоступны [53, 97], а преимущества могут быть связаны с эффектом плацебо. Метаанализ, проведенный в 1997 году, не выявил значительных преимуществ ЗФТ для облегчения боли [24]. Тем не менее, ЗФТ не имеет побочных эффектов и показана пациентам с экзокринной недостаточностью ПЖ и стеатореей [104].

Антиоксидантная терапия является еще одним вариантом для лечения боли. J. M. Braganza et al. предположили, что одним из механизмов патогенеза ХП является окислительный стресс, приводящий к повреждению протоковых и ацинарных клеток [23]. Современные данные свидетельствуют о том, что снижение уровня антиоксидантов у пациентов с ХП может быть связано с уменьшением потребления и всасывания, вторичным по отношению к боли и мальабсорбции, соответственно [2]. Недавний метаанализ показал уменьшение боли при применении антиоксидантов, состоящих из органического селена, аскорбиновой кислоты, бета-каротина, альфа-токоферола и метионина [2].

Кроме того, недавнее исследование B. U. Wu et al. [126] обнаружило, что применение симвастатина и аторвастатина было связано с общим снижением риска ОП. Дальнейший анализ подгрупп выявил снижение риска у пациентов с хроническим злоупотреблением алкоголем; это предполагает возможность использования симвастатина для предотвращения рецидивирующего панкреатита и, следовательно, ХП. В настоящее время проводится клиническое исследование для проверки этой возможности под названием «Симвастатин для уменьшения выраженности панкреатита у пациентов с рецидивирующим ОП или ХП» (ClinicalTrials.gov).

Если медикаментозная терапия остается неэффективной, могут быть использованы более инвазивные методы обезболивания. Эндоскопическая декомпрессионная терапия с помощью сфинктеротомии и установки стентов может проводиться у пациентов с обструкцией протоков камнями или протоковым стенозом [36, 37]. В 2002 году T. Rosch et al. в многоцентровом долгосрочном исследовании показали, что у двух третей пациентов после эндоскопического вмешательства наблюдалось долговременное облегчение боли на период от 2 до 12 лет [88]. В недавнем метаанализе показано, что дистанционная ударно-волновая литотрипсия также может использоваться для облегчения боли, вторичной по отношению к обструкции протоков конкрементами [40]. Кроме того, можно использовать блокаду чревного сплетения под контролем ЭУЗИ со стероидами или алкоголем [75], хотя только у 10% пациентов было достигнуто облегчение боли в течение более 24 недель [91].

Существуют хирургические методы при отсутствии эффекта медикаментозной и минимально инвазивной терапии [16]. Эти методы включают декомпрессию и дренирование или резекцию ПЖ.

Хирургическая декомпрессия показана пациентам с рефрактерной болью и расширением протоков ПЖ. В 2011 году D. L. Cahen et al. обнаружили, что хирургическая декомпрессия эффективна для обезболивания в 80% по сравнению с 38% при эндоскопической декомпрессии [25], хотя при хирургическом лечении заболеваемость и смертность действительно увеличиваются.

Резекция ПЖ показана пациентам, у которых обнаружен рак ПЖ или воспалительная масса, вызывающая обструктивный ХП, и у пациентов с поражением малых протоков, в случаях, когда процедура декомпрессии не будет эффективна [39]. Однако могут возникнуть побочные эффекты, включая эндокринную и экзокринную недостаточность. Для устранения эндокринной недостаточности были разработаны новые методы лечения, такие как аутотрансплантация островков [39]. Одно исследование показало успех в профилактике сахарного диабета у 10 из 14 пациентов, получивших более 300 000 островков [117]. С экзокринной недостаточностью можно справиться с помощью ЗФТ и витаминных добавок.

Осложнения ХП

ХП может привести к осложнениям, таким как экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ. Экзокринная недостаточность может возникать при запущенном заболевании, которое клинически проявляется потерей массы тела, нарушением всасывания и стеатореей. ЗФТ и витаминные добавки являются

основой лечения. Кроме того, в сутки должно потребляться достаточное количество калорий, чтобы обеспечить увеличение массы тела [87]. Если симптомы сохраняются, можно использовать триглицериды со средней длиной цепи, так как они непосредственно поглощаются слизистой оболочкой кишечника даже в отсутствие панкреатической липазы или желчных солей [87].

Эндокринная недостаточность также может возникать вторично вследствие разрушения островковых клеток, что в конечном счете может привести к СД3с. Он, как правило, лечится аналогично сахарному диабету 2-го типа с первоначальным применением метформина, но большинство пациентов с СД3с в конечном счете будут инсулинозависимыми [41, 33]. Кроме того, пациенты с СД3с более подвержены гипогликемическим эпизодам, поскольку секреция глюкагона нарушена [41]. Следовательно, пациенты должны быть осведомлены о признаках и симптомах гипогликемии и подготовлены к лечению острых гипогликемических эпизодов.

При прогрессировании фиброза могут образовываться псевдокисты. 39% псевдокист у пациентов с ХП спонтанно рассасываются [103]. Псевдокисты при достаточно большом размере могут вызывать сильную боль, инфекцию, сдавление сосудов, кровотечение или стеноз желчных путей. Все эти данные являются показаниями для эндоскопического дренажа. Хирургическое вмешательство показано в случаях, когда эндоскопическое дренирование неэффективно или при наличии больших множественных кист [33].

Заключение

В этом обзоре изложены современные методы диагностики и лечения, а также проблемы, с которыми мы сталкиваемся при ХП. Общая цель в данной области должна быть направлена на выявление патогенеза заболевания и механизмов его прогрессирования. Подход должен быть междисциплинарным и включать следующие варианты сбора информации:

1. Изучение генетических факторов и факторов образа жизни, связанных с прогрессированием заболевания, особенно при «идиопатическом» ХП.
2. Определение и поиск новых биомаркеров и методов визуализации для облегчения ранней диагностики и персонализированного лечения рецидивирующего панкреатита и ХП с учетом специфических факторов иммунной системы и улучшения оценки фиброза ПЖ, повышения эффективности лечения отдельных групп пациентов.
3. Разработка новых, точных и удобных тестов для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ и мониторинга ответа на лечение.
4. Распространение методических материалов для использования врачами с целью консультирования пациентов в отношении изменений образа жизни, необходимых для улучшения результатов лечения.
5. Определение механизмов СД 3с и его отличия от других форм сахарного диабета.
6. Определение риска и распространенности СД 3с, а также оптимальных стратегий его лечения.
7. Изучение новых методов лечения боли, связанной с ХП, включая фармакологическую и нефармакологическую терапию, такую как когнитивно-поведенческие подходы.
8. Разработка терапии на основе механизмов патогенеза заболевания для профилактики и лечения ХП.
9. Проведение клинических исследований и оценка новых методов лечения.

Перевод кан. мед. наук Л. А. Ярошенко
Редактирование перевода проф. Н. Б. Губергриц

Литература:

1. Adler D. G., Lichtenstein D., Baron T. H et al. The role of endoscopy in patients with chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc*. 2006. Vol. 63. P. 933–937.
2. Ahmed Ali U., Jens S., Busch O. R. et al. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014. Vol. (8):CD008945.
3. Albashir S., Bronner M. P., Parsi M. A., Walsh R. M., Stevens T. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*. 2010. Vol. 105. P. 2498–2503.
4. Alpern M. B., Sandler M. A., Kellman G. M. et al. Chronic pancreatitis: ultrasonic features. *Radiology*. 1985. Vol. 155. P. 215–219.
5. Amann S. T., Bishop M., Curington C., Toskes P. P. Fecal pancreatic elastase 1 is inaccurate in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Pancreas*. 1996. Vol. 13. P. 226–230.
6. Ammann R. W. Alcohol and non-alcohol induced pancreatitis: clinical aspects (chapter 16). In: Burns G. P., Bank S., eds. *Disorders of the pancreas: current issues in diagnosis and management*. Philadelphia: McGraw Hill. Vol. 1992. P. 253–271.
7. Ammann R. W., Akovbiantz A., Largiader F., Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis: longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology*. 1984. Vol. 86. P. 820–828.
8. Andersen D. K., Andren-Sandberg A., Duell E. J. et al. Pancreatitis-diabetes-pancreatic cancer: summary of an NIDDK-NCI workshop. *Pancreas*. 2013. Vol. 42. P. 1227–1237.
9. Andriulli A., Botteri E., Almasio P. L., Vantini I., Uomo G., Maisonneuve P. For the ad hoc committee of the Italian Association for the study of the pancreas. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2010. Vol. 39. P. 1205–1210.
10. Apte M. V., Haber P. S., Darby S. J. et al. Pancreatic stellate cells are activated by proinflammatory cytokines: implications for pancreatic fibrogenesis. *Gut*. 1999. Vol. 44. P. 534–541.
11. Apte M. V., Phillips P. A., Fahmy R. G. et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells. *Gastroenterology*. 2000. Vol. 118. P. 780–794.

12. Apte M. V., Pirola R. C., Wilson J. S. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas. *Front Physiol*. 2012. Vol. 3. P. 344.
13. Axon A. T., Classen M., Cotton P. B. et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions. *Gut*. 1984. Vol. 25. P. 1107–1112.
14. Balaji L. N., Tandon R. K., Tandon B. N. et al. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in southern India. *Int. J. Pancreatol*. 1994. Vol. 15. P. 29–34.
15. Balci N. C., Alkaade S., Magas L., Momtahen A. J., Burton F. R. Suspected chronic pancreatitis with normal MRCP: findings on MRI in correlation with secretin MRCP. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2008. Vol. 27. P. 125–131.
16. Bellin M. D., Freeman M. L. Gelrud A. et al. Total pancreatectomy and islet auto transplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest. *Pancreatology*. 2014. Vol. 14. P. 27–35.
17. Bertin C., Pelletier A. L., Vullierme M. P. et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am. J. Gastroenterol*. 2012. Vol. 107. P. 311–317.
18. Bhutani M. S., Arantes V. N., Verma D. et al. Histopathologic correlation of endoscopic ultrasound findings of chronic pancreatitis in human autopsies. *Pancreas*. 2009. Vol. 38. P. 820–824.
19. Blinman T. A., Gukovsky I., Mouria M. etal. Activation of pancreatic acinar cells on isolation from tissue: cytokine upregulation via p38 MAP kinase. *Am. J. Physiol. Cell Physiol*. 2000. Vol. 279. P. C1993–C2003.
20. Bo-linn G. W., Fordtran J. S. Fecal fat concentration in patients with steatorrhea. *Gastroenterology*. 1984. Vol. 87. P. 319–322.
21. Bouwense S. A., Olesen S. S, Drewes A. M. et al. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *PLoS One*. 2012. Vol. 7. P. e42096.
22. Braden B. (13)C breath tests for the assessment of exocrine pancreatic function. Pancreas. 2010. Vol. 39. P. 955–959.
23. Braganza J. M. Pancreatic disease: a casualty of hepatic 'detoxification'? *Lancet*. 1983. Vol. 2. P. 1000–1002.
24. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P. A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol*. 1997. Vol. 92. P. 2032–2035.
25. Cahen D. L., Gouma D. J., Laramée P. et al. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141. P. 1690–1695.
26. Chantarojanasiri T., Hirooka Y., Ratanachu-Ek T., Kawashima H., Ohno E., Goto H. Evolution of pancreas in aging: degenerative variation or early changes of disease? *J. Med. Ultrason*. 2001. Vol. 2015. P. 177–183.
27. Chong A. K., Hawes R. H., Hoffman B. J., Adams D. B., Lewin D. N., Romagnuolo J. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology. *Gastrointest. Endosc*. 2007. Vol. 65. P. 808–814.
28. Chowdhury R. S., Forsmark C. E. Review article: pancreatic function testing. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2003. Vol. 17. P. 733–750.
29. Comfort H. W., Gambill E. E., Baggenstoss A. H. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology*. 1946. Vol. 6. P. 239–285.
30. Comfort M. W., Steinberg A. G. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. 1952. Vol. 21. P. 54–63.
31. Conwell D. L., Lee L. S., Yadav D. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines. *Pancreas*. 2014. Vol. 43. P. 1143–1162.
32. Corrao G., Bagnardi V., Zambon A., Arico S. Exploring the dose-response relationship between alcohol consumption and the risk of several alcohol-related conditions: a meta-analysis. *Addiction*. 1999. Vol. 94. P. 1551–1573.
33. De-Madaria E., Abad-Gonzalez A., Aparicio J. R. et al. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment). *Pancreatology*. 2013. Vol. 13. P. 18–28.
34. Demir I. E., Friess H., Ceyhan G. O. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2015. Vol. 12. P. 649–659.
35. DiMagno E. P., Go V. L., Summerskill W. H. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. *N. Engl. J. Med*. 1973. Vol. 288. P. 813–815.
36. Dumonceau J. M., Deviere J., Le M. O. et al. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results. *Gastrointest. Endosc*. 1996. Vol. 43. P. 547–555.
37. 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. P. 576–581.
38. Gilron I., Bailey J. M., Tu D., Holden R. R., Jackson A. C., Houlden R. L. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 2009. Vol. 374. P. 1252–1261.
39. Goulden M. R. The pain of chronic pancreatitis: a persistent clinical challenge. *Br. J. Pain*. 2013. Vol. 7. P. 8–22.
40. Guda N. M., Partington S., Freeman M. L. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis: a meta-analysis. *JOP*. 2005. Vol. 6. P. 6–12.
41. Gudipaty L., Rickels M. R. Pancreatogenic (Type 3c) Diabetes. 2015
42. Gukovsky I., Gukovskaya A. S., Blinman T. A., Zaninovic V., Pandol S. J. Early NF-kappaB activation is associated with hormone-induced pancreatitis. *Am. J. Physiol*. 1998. Vol. 275. P. G1402–G1414.

43. Gukovsky I., Li N., Todoric J., Gukovskaya A., Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1199–1209.
44. Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P., Migliori M., Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci*. 1999. Vol. 44. P. 210–213.
45. Gyr K., Agrawal N. M., Felsenfeld O., Font R. G. Comparative study of secretin and Lundh tests. *Am. J. Dig. Dis*. 1975. Vol. 20. P. 506–512.
46. Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2015. Vol. 31. P. 395–399.
47. Hart P. A., Topazian M., Raimondo M. et al. Endoscopic pancreas fluid collection: methods and relevance for clinical care and translational science. *Am. J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 111. P. 1258–1266.
48. Hastier P., Buckley M. J., Francois E. et al. A prospective study of pancreatic disease in patients with alcoholic cirrhosis: comparative diagnostic value of ERCP and EUS and long-term significance of isolated parenchymal abnormalities. *Gastrointest. Endosc.* 1999. Vol. 49. P. 705–709.
49. Hegyi P., Pandol S., Venglovecz V., Rakonczay Z. The acinarductal tango in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 544–552.
50. Howes N., Lerch M. M., Greenhalf W. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2004. Vol. 2. P. 252–261.
51. Iglesias-Garcia J., Dommguez-Munoz J. E., Castineira-Alvarino M., Luaces-Regueira M., Larino-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis. *Endoscopy*. 2013. Vol. 45. P. 781–788.
52. Irving H. M., Samokhvalov A. V., Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP*. 2009. Vol. 10. P. 387–392.
53. Isaksson G., Ihse I. Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation in chronic pancreatitis. *Dig. Dis. Sci*. 1983. Vol. 28. P. 97, e102.
54. Itoh Y., Itoh A., Kawashima H. et al. Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). *J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 49. P. 1183–1192.
55. Jacobson D. G., Curington C., Connery K., Toskes P. P. Trypsin-like immunoreactivity as a test for pancreatic insufficiency. *N Engl. J. Med*. 1984. Vol. 310. P. 1307–1309.
56. Janssen J., Schlorer E., Greiner L. EUS elastography of the pancreas: feasibility and pattern description of the normal pancreas, chronic pancreatitis, and focal pancreatic lesions. *Gastrointest. Endosc*. 2007. Vol. 65. P. 971–978.
57. Ketwaroo G., Brown A., Young B. et al. Defining the accuracy of secretin pancreatic function testing in patients with suspected early chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 108. P. 1360-1366.
58. Kloppel G., Maillet B. Chronic pancreatitis: evolution of the disease. *Hepatogastroenterol*. 1991. Vol. 38. P. 408–412.
59. Kloppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis. *Virchows. Arch. A Pathol. Anat. Histopathol*. 1992. Vol. 420. P. 1–4.
60. Lankisch P. G., Breuer N., Bruns A. et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population based study. *Am. J. Gastroenterol*. 2009. Vol. 104. P. 2797–2805. quiz 2806.
61. Lankisch P. G., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis: pain, exocrine and endocrine pancreatic insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion*. 1993. Vol. 54. P. 148–155.
62. Laterza L., Scaldaferri F., Bruno G. etal. Pancreatic function assessment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci*. 2013. Vol. 17. P. 65–71.
63. 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. P. 1481–1487.
64. LeBlanc J. K., Chen J. H., Al-Haddad M. et al. Endoscopic ultrasound and histology in chronic pancreatitis: how are they associated? *Pancreas*. 2014. Vol. 43. P. 440–444.
65. Lieb J. G. II, Draganov P. V. Pancreatic function testing: here to stay for the 21st century. *World J. Gastroenterol*. 2008. Vol. 14. P. 3149–3158.
66. Loser C., Brauer C., Aygen S., Hennemann O., Folsch U. R. Comparative clinical evaluation of the 13C mixed triglyceride breath test as an indirect pancreatic function test. *Scand. J. Gastroenterol*. 1998. Vol. 33. P. 327–334.
67. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Grover H. et al. Racial factors and the risk of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*. 1999. Vol. 94. P. 790–794.
68. Luetmer P. H., Stephens D. H., Ward E. M. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT. *Radiology*. 1989. Vol. 171. P. 353–357.
69. Lugea A., Tischler D., Nguyen J. et al. Adaptive unfolded protein response attenuates alcohol-induced pancreatic damage. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 140. P. 987–997.
70. Lugea A., Waldron R. T., Pandol S. J. Pancreatic adaptive responses in alcohol abuse: role of the unfolded protein response. *Pancreatology*. 2015. Vol. 15. P. S1–S5.
71. Maleth J., Balazs A., Pallagi P. et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. P. 27–439.
72. Malka D., Hammel P., Sauvanet A. et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 1324–1332.
73. Manjari K. S., Jyothy A., Vidyasagar A., Prabhakar B., Nallari P., Venkateshwari A. Matrix metalloproteinase-9, transforming growth factor-p1, and tumor necrosis factor-a plasma levels in chronic pancreatitis. *Indian J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 32. P. 103–107.
74. Mergener K., Baillie J. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 1997. Vol. 350. P. 1379–1385.

75. Michaels A. J., Draganov P. V. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2007. Vol. 13. P. 3575–3580.
76. Mohan V., Farooq S., Deepa M. Prevalence of fibrocalculous pancreatic diabetes in Chennai in South India. *JOP*. 2008. Vol. 9. P. 489–492.
77. Morris-stiff G., Webster P., Frost B., Lewis W. G., Puntis M. C., Roberts S. A. Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic. *JOP*. 2009. Vol. 10. P. 280–283.
78. Nojgaard C., Becker U., Matzen P., Andersen J. R., Holst C., Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011. Vol. 40. P. 1195–1200.
79. Olesen S. S., Bouwense S. A., Wilder-Smith O. H., Van Goor H., Drewes A. M. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial. *Gastroenterology*. 2011. Vol. 141. P. 536–543.
80. Omary M. B., Lugea A., Lowe A. W., Pandol S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J. Clin. Invest*. 2007. Vol. 117. P. 50–59.
81. Pandol S. J., Gorelick F. S., Lugea A. Environmental and genetic stressors and the unfolded protein response in exocrine pancreatic function — a hypothesis. *Front. Physiol*. 2011. Vol. 2. P. 8.
82. Pandol S. J., Periskic S., Gukovsky I. et al. Ethanol diet increases the sensitivity of rats to pancreatitis induced by cholecystokinin octapeptide. *Gastroenterology*. 1999. Vol. 117. P. 706–716.
83. Peery A. F., Crockett S. D., Barritt A. S. et al. Burden of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 149. P. 1731–1741.
84. Perrault J. Hereditary pancreatitis. *Gastroenterol. Clin. North Am*. 1994. Vol. 23. P. 743–752.
85. Raimondi S., Lowenfels A. B., Morselli-Labate A. M., Maisonneuve P., Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis. Vol. Aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2010. Vol. 24. P. 349–358.
86. Rajan E., Clain J. E., Levy M. J. et al. Age-related changes in the pancreas identified by EUS: a prospective evaluation. *Gastrointest. Endosc*. 2005. Vol. 61. P. 401–406.
87. Rasmussen H. H., Irtun O., Olesen S. S., Drewes A. M., Holst M. Nutrition in chronic pancreatitis. *World J. Gastroenterol*. 2013. Vol. 19. P. 7267–7275.
88. Rösch T., Daniel S., Scholz M. et al. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: a multicenter study of 1000 patients with long-term follow-up. *Endoscopy*. 2002. Vol. 34. P. 765–771.
89. Rosendahl J., Witt H., Szmola R. et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet*. 2008. Vol. 40. P. 78–82.
90. Samokhvalov A. V., Rehm J., Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: a systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine*. 2015. Vol. 2. P. 1996–2002.
91. Santosh D., Lakhtakia S., Gupta R. et al. Clinical trial: a randomized trial comparing fluoroscopy guided percutaneous technique vs. endoscopic ultrasound guided technique of coeliac plexus block for treatment of pain in chronic pancreatitis. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2009. Vol. 29. P. 979–984.
92. Schneider A., Barmada M. M., Slivka A., Martin J. A., Whitcomb D. C. Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 Mutations. *Scand. J. Gastroenterol*. 2004. Vol. 39. P. 903–904.
93. Schneider A., Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2002. Vol. 16. P. 347–363.
94. Setiawan V. W., Pandol S. J., Porcel J. et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas*. 2016. Vol. 45. P. 819–825.
95. 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. P. 645–652.
96. Singer M. V., Gyr K., Sarles H. Revised classification of pancreatitis. Gastroenterology. Report of the Second International Symposium on the classification of pancreatitis in Marseille. France. March 28–30, 1984. Vol. 1985. P. 683–685.
97. Slaff J., Jacobson D., Tillman C. R., Curington C., Toskes P. Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion. *Gastroenterology*. 1984. Vol. 87. P. 44–52.
98. Steer M. L., Waxman I., Freedman S. Chronic pancreatitis. *N. Engl. J. Med*. 1995. Vol. 332. P. 1482–1490.
99. Stevens T. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am*. 2013. Vol. 23. P. 735–747.
100. Stevens T., Conwell D. L., Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am. J. Gastroenterol*. 2004. Vol. 99. P. 2256–2270.
101. Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2009. Vol. 7. P. S15–S17.
102. Talamini G., Falconi M., Bassi C. et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*. 1999. Vol. 94. P. 1253–1260.
103. Talar-Wojnarowska R., Wozniak B., Pazurek M., Malecka-Panas E. Outcome of pseudocysts complicating chronic pancreatitis. *Hepatogastroenterology*. 2010. Vol. 57. P. 631–634.
104. Taylor J. R., Gardner T. B., Waljee A. K., DiMagno M. J., Schoenfeld P. S. Systematic review: efficacy and safety of pancreatic enzyme supplements for exocrine pancreatic insufficiency. *Aliment. Pharmacol. Ther*. 2010. Vol. 31. P. 57–72.
105. Tirkes T., Fogel E. L., Sherman S. et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early

chronic pancreatitis. *Abdom. Radiol*. 2017. Vol. 42. P. 544–551.
106. Trikudanathan G., Vega-Peralta J., Malli A. et al. Diagnostic performance of endoscopic ultrasound (EUS) for non-calcific chronic pancreatitis (NCCP) based on histopathology. *Am. J. Gastroenterol*. 2016. Vol. 111. P. 568–574.
107. Uc A., Andersen D. K., Bellin M. D. et al. Chronic pancreatitis in the 21st century — research challenges and opportunities: summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas*. 2016. Vol. 45. P. 1365–1375.
108. Van den Bossche J., Laoui D., Morias Y. et al. Claudin-1, claudin-2 and claudin-11 genes differentially associate with distinct types of anti-inflammatory macrophages in vitro and with parasite- and tumour-elicited macrophages in vivo. *Scand. J. Immunol*. 2012. Vol. 75. P. 588–598.
109. van Dijk-van Aalst K., Van Den Driessche M., van Der Schoor S. et al. 13C mixed triglyceride breath test: a noninvasive method to assess lipase activity in children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2001. Vol. 32. P. 579–585.
110. Van Laetham J. L., Deviere J., Resibois A. et al. Localization of transforming growth factor beta 1 and its latent binding protein in human chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 1995. Vol. 108. P. 1873–1881.
111. Varadarajulu S., Eltoum I., Tamhane A., Eloubeidi M. A. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS: a prospective tissue characterization study. *Gastrointest. Endosc*. 2007. Vol. 66. P. 501–509.
112. Ventafridda V., Tamburini M., Caraceni A., De Conno F., Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987. Vol. 59. P. 850–856.
113. Vitale G. C., Davis B. R., Zavaleta C., Vitale M., Fullerton J. K. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and histopathology correlation for chronic pancreatitis. *Am. Surg*. 2009. Vol. 75. P. 649–653.
114. Vogelmann R., Ruf D., Wagner M. et al. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF-P1 transgenic mouse model. *Am. J. Phys*. 2001. Vol. 280. P. G164–G172.
115. Vonlaufen A., Phillips P. A., Xu Z. et al. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 238–246.
116. Vonlaufen A., Xu Z., Daniel B. et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133. P. 1293–1303.
117. Wahoff D. C., Papalois B. E., Najarian J. S. et al. Autologous islet transplantation to prevent diabetes after pancreatic resection. *Ann. Surg*. 1995. Vol. 222. P. 562–575.
118. Walkowiak J., Herzig K. H., Strzykala K., Przyslawski J., Krawczynski M. Fecal elastase-1 is superior to fecal chymotrypsin in the assessment of pancreatic involvement in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2002. Vol. 110. P. e7.
119. Wallace M. B., Hawes R. H., Durkalski V. et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis: interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest. Endosc*. 2001. Vol. 53. P. 294–299.
120. Wang L. W., Li Z. S., Li S. D., Jin Z. D., Zou D. W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas*. 2009. Vol. 38. P. 248–254.
121. Warshaw A. L., Richter J. M., Schapiro R. H. The cause and treatment of pancreatitis associated with pancreas divisum. *Ann. Surg*. 1983. Vol. 198. P. 443–452.
122. 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. P. 141–145.
123. Whitcomb D. C., Larusch J., Krasinskas A. M. et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat. Genet*. 2012. Vol. 44. P. 1349–1354.
124. Whitcomb D. C., Preston R. A., Aston C. E. et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology*. 1996. Vol. 110. P. 1975–1980.
125. Wiersema M. J., Wiersema L. M. Endosonography of the pancreas: normal variation versus changes of early chronic pancreatitis. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am*. 1995. Vol. 5. P. 487–496.
126. Wu B. U., Pandol S. J., Liu I. L. Simvastatin is associated with reduced risk of acute pancreatitis: findings from a regional integrated healthcare system. *Gut*. 2015. Vol. 64. P. 133–138.
127. Xue J., Sharma V., Hsieh M. H. et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat. Commun*. 2015. Vol. 6. P. 7158.
128. Xue J., Zhao Q., Sharma V. et al. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cigarette smoke induce production of interleukin-22 to promote pancreatic fibrosis in models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 151. P. 1206–1217.
129. Yadav D., Eigenbrodt M. L., Briggs M. J., Williams D. K., Wiseman E. J. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas*. 2007. Vol. 34. P. 390–398.
130. Yadav D., O'Connell M., Papachristou G. I. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol*. 2012. Vol. 107. P. 1096–1103.
131. Yadav D., Timmons L., Benson J. T., Dierkhising R. A., Chari S. T. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 106. P. 2192–2199.
132. Yasuda M., Ito T., Oono T. et al. Fractalkine and TGF-P1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J. Gastroenterol*. 2008. Vol. 14. P. 6488–6495.
133. Yuan J., Lugea A., Zheng L. et al. Protein kinase D1 mediates NF-kappaB activation induced by cholecystokinin and cholinergic signaling in pancreatic acinar cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2008. Vol. 295. P. G1190–G1201.

134. Yusoff I. F., Sahai A. V. A prospective, quantitative assessment of the effect of ethanol and other variables on the endosonographic appearance of the pancreas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2004. Vol. 2. P. 405–409.

135. Zaninovic V., Gukovskaya A. S., Gukovsky I., Mouria M., Pandol S. J. Cerulein upregulates ICAM-1 in pancreatic acinar cells, which mediates neutrophil adhesion to these cells. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2000. Vol. 279. P. G666-G676.

УДК 616.37-002.2-036-084/-085
doi: 10.33149/vkp.2020.02.01

RU Хронический панкреатит: текущий статус и проблемы профилактики и лечения

D. Lew, E. Afghani, S. Pandol
Медицинский центр «Цедрас-Синай», Лос-Анджелес, Калифорния, США

Статья опубликована в журнале *Dig. Dis. Sci*. 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.

Ключевые слова: хронический панкреатит, острый рецидивирующий панкреатит, наследственный панкреатит, муковисцидоз, алкоголь, курение

В статье представлены результаты современных эпидемиологических исследований, подчеркивающих рост распространенности острого и хронического панкреатита (ХП) во многих странах мира, а также высокую вероятность развития вторичного сахарного диабета, рака поджелудочной железы. Перечислены факторы риска возникновения ХП: алкоголь, курение, генетическая предрасположенность, анатомические и обструктивные нарушения; рассмотрены патогенетические механизмы развития ХП в исходе острого панкреатита. Уделено большое внимание лабораторно-инструментальной диагностике ХП, преимуществам и недостаткам трансабдоминального ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Сделан акцент на использовании эндоскопического ультразвукового исследования, проведении диагностических тестов для оценки экзокринной функции поджелудочной железы (фекальная эластаза-1, трипсиноген, триглицеридный дыхательный тест, холецистокининовый тест). Отмечена роль коррекции модифицируемых факторов и отказа от вредных привычек в лечении ХП. Изложены современные схемы фармакотерапии ХП с применением анальгетиков (начиная с нестероидных противовоспалительных средств), трициклических антидепрессантов, прегабалина, заместительной ферментной терапии, симвастатина. Рассмотрены хирургические способы купирования болевого синдрома при ХП (эндоскопическая декомпрессия, ударно-волновая литотрипсия, резекция). Описаны терапевтические способы предотвращения осложнений ХП, подчеркнута целесообразность проведения длительной заместительной ферментной терапии. Перечислены проблемные аспекты панкреатологии, которые необходимо изучить в ближайшее время, чтобы улучшить исходы и прогноз у больных ХП.

УДК 616.37-002.2-036-084/-085
doi: 10.33149/vkp.2020.02.01

UA Хронічний панкреатит: поточний статус і проблеми профілактики та лікування

D. Lew, E. Afghani, S. Pandol
Медичний центр «Цедрас-Синай», Лос-Анджелес, Каліфорнія, США

Стаття опублікована у журналі *Dig. Dis. Sci*. 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.

Ключові слова: хронічний панкреатит, гострий рецидивний панкреатит, спадковий панкреатит, муковісцидоз, алкоголь, куріння

У статті представлені результати сучасних епідеміологічних досліджень, що підкреслюють зростання поширеності гострого та хронічного панкреатиту (ХП) у багатьох країнах світу, а також високу імовірність розвитку вторинного цукрового діабету, раку підшлункової залози. Перераховано фактори ризику виникнення ХП: алкоголь, куріння, генетична схильність, анатомічні і обструктивні порушення; розглянуто патогенетичні механізми розвитку ХП внаслідок гострого панкреатиту. Значну увагу приділено лабораторно-інструментальній діагностиці ХП, пріоритетам і недоліками трансабдомінального ультразвукового дослідження, комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Зроблено акцент на використанні ендоскопічного ультразвукового дослідження, проведенні діагностичних тестів для оцінки екзокринної функції підшлункової залози (фекальна еластаза-1, трипсиноген, тригліцеридний дихальний тест, холецистокініновий тест). Відзначено роль корекції модифікуючих факторів і відмови від шкідливих звичок у лікуванні ХП. Викладено сучасні схеми фармакотерапії ХП із застосуванням анальгетиків (починаючи з нестероїдних протизапальних засобів), трициклічних антидепресантів, прегабаліну, замісної ферментної терапії, симвастатину. Розглянуто хірургічні способи купірування больового синдрому при ХП (ендоскопічна декомпресія, ударно-хвильова літотрипсія, резекція). Описано терапевтичні засоби запобігання ускладнень ХП, підкреслено доцільність проведення тривалої замісної ферментної терапії. Перераховано проблемні аспекти панкреатології, які необхідно вивчити найближчим часом, щоб поліпшити результати і прогноз у хворих на ХП.

EN

Chronic pancreatitis: current status and challenges for prevention and treatment

D. Lew, E. Afghani, S. Pandol
Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California, USA

Dig. Dis. Sci. 2017. Vol. 62, No 7. P. 1702–1712.

Key words: chronic pancreatitis, acute recurrent pancreatitis, hereditary pancreatitis, cystic fibrosis, alcohol, smoking

This article presents the results of modern epidemiological studies that emphasize the increasing prevalence of acute and chronic pancreatitis (CP) in many countries, as well as the high likelihood of developing secondary diabetes mellitus, pancreatic cancer. The risk factors for CP occurrence are listed, such as: alcohol, smoking, genetic predisposition, anatomical and obstructive disorders; pathogenetic mechanisms of CP development in the outcome of acute pancreatitis are considered. Attention is paid to laboratory instrumental diagnosis of CP, the advantages and disadvantages of transabdominal ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging. The emphasis is made on the use of endoscopic ultrasound, diagnostic tests to evaluate exocrine pancreatic function (fecal elastase-1, trypsinogen, triglyceride breath test, cholecystokinin test). The role of correction of modifiable factors and the rejection of bad habits in the treatment of CP is noted. Modern pharmacotherapy regimens for CP with analgesics (starting with non-steroidal anti-inflammatory drugs), tricyclic antidepressants, pregabalin, enzyme replacement therapy, simvastatin are described. Surgical techniques for pain relief in CP (endoscopic decompression, shock wave lithotripsy, resection) are considered. The therapeutic techniques for preventing CP complications are described, and the expediency of conducting prolonged enzyme replacement therapy is emphasized. The problematic aspects of pancreatology are listed that need to be studied in future in order to improve outcomes and prognosis in patients with CP.