

Рекомендации Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита, основанные на доказательствах (HaPanEU — Harmonising diagnosis and therapy of pancreatitis)

J. M. Lohr¹, E. Dominguez-Munoz², J. Rosendahl³, M. Besselink⁴, J. Mayerle²⁵, M. M. Lerch⁵, S. Haas¹, F. Akisik⁶, N. Kartalis⁷, J. Iglesias-Garcia², J. Keller⁹, M. Boermeester⁴, J. Werner¹⁰, J.-M. Dumonceau¹¹, P. Fockens^{4,8}, A. Drewes¹², G. Ceyhan¹³, B. Lindkvist¹⁴, J. Drenth¹⁵, N. Ewald¹⁶, P. Hardt¹⁶, E. de Madaria¹⁷, H. Witt¹⁸, A. Schneider¹⁹, R. Manfredi²⁰, F. J. Brondum²¹, S. Rudolf²², T. Bollen²³, M. Bruno²⁴, Рабочая группа HaPanEU/UEG (в группу вошли проф. Н. Б. Губергриц²⁶, доц. О. В. Швец²⁷)

¹*Центр болезней пищеварительного тракта, Университетская больница при Каролинском институте, Стокгольм, Швеция*

²*Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Университетская больница при Университете Сантьяго-де-Компостела, Сантьяго-де-Компостела, Испания*

³*Отделение гастроэнтерологии, Лейпцигский университет, Лейпциг, Германия*

⁴*Хирургическое отделение, Академический медицинский центр, Амстердам, Нидерланды*

⁵*Отделение медицины А, Грайфсвальдский медицинский университет, Грайфсвальд, Германия*

⁶*Отделение радиологии, Университет Индианы, Индианаполис, США*

⁷*Отделение радиологии, Университетская больница при Каролинском институте и Секция медицинской визуализации и технологий, CLINTEC, Университетская больница при Каролинском институте, Стокгольм, Швеция*

⁸*Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Академический медицинский центр, Амстердам, Нидерланды*

⁹*Израильская клиника в г. Гамбурге, Гамбургский университет, Гамбург, Германия*

¹⁰*Университет им. Людвига Максимилиана, Мюнхен, Германия*

- ¹¹ *Женевский университет, Женева, Швейцария*
- ¹² *Отделение гастроэнтерологии, Орхусский университет, Орхус, Дания*
- ¹³ *Университетская клиника «Рехтс дер Изар», Мюнхенский технический университет, Германия*
- ¹⁴ *Гетеборгский университет, Гетеборг, Швеция*
- ¹⁵ *Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Университетский медицинский центр Радбауд, Неймеген, Нидерланды*
- ¹⁶ *Гисенский университет им. Юстуса Либиха, Гисен, Германия*
- ¹⁷ *Общая университетская клиника, Аликанте, Испания*
- ¹⁸ *Мюнхенский технический университет, Мюнхен, Германия*
- ¹⁹ *Больница при Мангеймском университете, Мангейм, Германия*
- ²⁰ *Отделение радиологии Веронского университета, Верона, Италия*
- ²¹ *Ольборгский университет, Ольборг, Дания*
- ²² *Отделение радиологии, Мариборский университетский медицинский центр, Марибор, Словения*
- ²³ *Больница Св. Антония, Ньювегейн, Нидерланды*
- ²⁴ *Отделение гастроэнтерологии и гепатологии, Медицинский центр им. Эразма в Роттердаме, Нидерланды*
- ²⁵ *Отделение внутренней медицины и поликлиника 2, Больница при университете им. Людвига Максимилиана, Мюнхен, Германия*
- ²⁶ *Донецкий Национальный медицинский университет, Лиман, Украина*
- ²⁷ *ГП «Государственный научно-исследовательский центр по проблемам гигиены питания МЗ Украины», Киев, Украина*

Автордляпереписки:

Prof. Matthias Lohr, CLINTEC, K53, Gastrocentrum, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Halsovagen, SE-141 86 Stockholm, Sweden,

Email: matthias.lohr@ki.se

Ключевые слова: хронический панкреатит, система оценки, разработки и изучения рекомендаций, основанные на доказательствах, клинические

рекомендации, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, сахарный диабет, эндоскопическая терапия.

Резюме

Введение. Лечение хронического панкреатита существенно улучшилось, в результате чего в нескольких странах в последние годы были разработаны обновленные клинические рекомендации. Рабочая группа по «Унификации принципов диагностики и лечения хронического панкреатита в Европе» (HaPanEU) в сотрудничестве с Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциацией (United European Gastroenterology — UEG) разработала представленные ниже Европейские рекомендации, составленные на основании принципов доказательной медицины.

Методы. 12 междисциплинарных групп экспертов выполнили систематические обзоры научной литературы с целью получить ответы на 101 предварительно сформулированный клинический вопрос. Рекомендации классифицировались с использованием общепринятой системы оценки, разработки и изучения рекомендаций, а ответы оценивались всей экспертной группой по методу Delphi в режиме онлайн. Экспертные группы представили свои рекомендации в рамках ежегодной встречи Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциации в 2015 году. На этой однодневной интерактивной конференции были высказаны соответствующие комментарии и замечания, а каждая рекомендация была согласована путем подсчета голосов в ходе пленарного голосования (Управление тестирования и оценки). После заключительного этапа внесения поправок, выполненных на основе этих замечаний, был составлен проект документа, который далее отсылался внешним рецензентам.

Результаты. В общей сложности была составлена 101 рекомендация, которая охватила 12 тем, связанных с клиническим ведением хронического панкреатита, а именно: этиология — первая рабочая группа (РГ 1), инструментальная диагностика хронического панкреатита с помощью методов визуализации (РГ2 и РГ3), диагностика внешнесекреторной недостаточности

поджелудочной железы (РГ4), хирургическое лечение хронического панкреатита (РГ5), медикаментозное лечение (РГ6), эндоскопическая терапия (РГ7), лечение псевдокист поджелудочной железы (РГ8), купирование панкреатической боли (РГ9), питание и мальнутриция (РГ10), сахарный диабет (РГ11) и естественное течение заболевания и качество жизни (РГ12). На основе системы оценки, разработки и изучения рекомендаций 70 рекомендаций из 101 составленной (70%) были классифицированы как «сильные», а пленарное голосование выявило «высокую согласованность» по 99 (98%) рекомендациям.

Выводы. Предложенные клинические рекомендации HaPanEU/UEG 2016 года содержат научно обоснованные рекомендации по ключевым аспектам консервативного и хирургического лечения хронического панкреатита, составленные на основе современных данных. Эти рекомендации должны служить стандартом для лечения этого заболевания и быть руководством к проведению клинических исследований в будущем.

United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU)

J. M. Lohr¹, E. Dominguez-Munoz², J. Rosendahl³, M. Besselink⁴, J. Mayerle²⁵, M. M. Lerch⁵, S. Haas¹, F. Akisik⁶, N. Kartalis⁷, J. Iglesias-Garcia², J. Keller⁹, M. Boermeester⁴, J. Werner¹⁰, J.-M. Dumonceau¹¹, P. Fockens^{4,8}, A. Drewes¹², G. Ceyhan¹³, B. Lindkvist¹⁴, J. Drenth¹⁵, N. Ewald¹⁶, P. Hardt¹⁶, E. de Madaria¹⁷, H. Witt¹⁸, A. Schneider¹⁹, R. Manfredi²⁰, F. J. Brondum²¹, S. Rudolf²², T. Bollen²³, M. Bruno²⁴, Рабочая группа HaPanEU/UEG (The group included Prof. N. B. Gubergrits²⁶, Asst-Prof. O. V. Shvets²⁷)

¹*Center for Digestive Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden*

²*Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain*

³*Department of Gastroenterology, University of Leipzig, Leipzig, Germany*

⁴*Department of Surgery, Academic Medical Center Amsterdam, the Netherlands*

⁵*Department of Medicine A, University Medicine Greifswald, Greifswald, Germany*

- ⁶*Department of Radiology, Indiana University, Indianapolis, USA*
- ⁷*Department of Radiology, Karolinska University Hospital and Division of Medical Imaging and Technology, CLINTEC, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden*
- ⁸*Department of Gastroenterology and Hepatology, Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands*
- ⁹*Israelitic Hospital Hamburg, University of Hamburg, Hamburg, Germany*
- ¹⁰*Ludwig Maximilians University, Munich, Germany*
- ¹¹*University of Geneva, Geneva, Switzerland*
- ¹²*Department of Gastroenterology, Aarhus University, Aarhus, Denmark*
- ¹³*Klinikum Rechts der Isar, Technical University Munich, Germany*
- ¹⁴*Goteborgs Universitet, Gothenburg, Sweden*
- ¹⁵*Department of Gastroenterology and Hepatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands*
- ¹⁶*Justus-Liebig-Universitat Giessen, Giessen, Germany*
- ¹⁷*Hospital General Universitario, Alicante, Spain*
- ¹⁸*Technical University Munich, Munich, Germany*
- ¹⁹*University Hospital Mannheim, Mannheim, Germany*
- ²⁰*Department of Radiology, University of Verona, Verona, Italy*
- ²¹*Aalborg University, Aalborg, Denmark*
- ²²*Department of Radiology, University Medical Centre Maribor, Maribor, Slovenia*
- ²³*St Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein, The Netherland*
- ²⁴*Department of Gastroenterology and Hepatology, Erasmus Medical Centre in Rotterdam, The Netherlands*
- ²⁵*Medizinische Klinik und Poliklinik 2, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, Munich, Germany*
- ²⁶*Donetsk National Medical University, Liman, Ukraine*
- ²⁷*State Institution "State Research Center for Problems of Nutrition Hygiene of the Ministry of Health of Ukraine"*

Corresponding author:

Matthias Lohr, CLINTEC, K53, Gastrocentrum, Karolinska Institutet and Karolinska University Hospital, Hälsovägen, SE-141 86 Stockholm, Sweden.

Email: matthias.lohr@ki.se

Keywords: chronic pancreatitis, grading of recommendations assessment, development and evaluation, evidence-based, guidelines, pancreatic exocrine insufficiency, diabetes mellitus, endoscopic therapy

Summary

Background. There have been substantial improvements in the management of chronic pancreatitis, leading to the publication of several national guidelines during recent years. In collaboration with United European Gastroenterology, the working group on “Harmonizing diagnosis and treatment of chronic pancreatitis across Europe” (HaPanEU) developed these European guidelines using an evidence-based approach.

Methods. Twelve multidisciplinary review groups performed systematic literature reviews to answer 101 predefined clinical questions. Recommendations were graded using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system and the answers were assessed by the entire group in a Delphi process online. The review groups presented their recommendations during the 2015 annual meeting of United European Gastroenterology. At this one-day, interactive conference, relevant remarks were voiced and overall agreement on each recommendation was quantified using plenary voting (Test and Evaluation Directorate). After a final round of adjustments based on these comments, a draft version was sent out to external reviewers.

Results. The 101 recommendations covered 12 topics related to the clinical management of chronic pancreatitis: aetiology (working party (WP)1), diagnosis of chronic pancreatitis with imaging (WP2 and WP3), diagnosis of pancreatic exocrine insufficiency (WP4), surgery in chronic pancreatitis (WP5), medical therapy (WP6), endoscopic therapy (WP7), treatment of pancreatic pseudocysts (WP8), pancreatic pain (WP9), nutrition and malnutrition (WP10), diabetes mellitus (WP11) and the natural course of the disease and quality of life (WP12). Using the Grading of

Recommendations Assessment, Development and Evaluation system, 70 of the 101 (70%) recommendations were rated as “strong” and plenary voting revealed “strong agreement” for 99 (98%) recommendations.

Conclusions. The 2016 HaPanEU/United European Gastroenterology guidelines provide evidence-based recommendations concerning key aspects of the medical and surgical management of chronic pancreatitis based on current available evidence. These recommendations should serve as a reference standard for existing management of the disease and as a guide for future clinical research.

Введение.

Хронический панкреатит (ХП) — серьезное заболевание, которое может существенно негативно отражаться на качестве жизни (КЖ) и, в том числе, приводить к угрожающим жизни отсроченным по времени осложнениям. Помимо боли, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы (ВНПЖ) может приводить к мальнутриции; это касается пациентов, склонных пренебрегать рекомендациями по питанию. К числу отсроченных осложнений относятся сахарный диабет и рак поджелудочной железы (ПЖ). Частота заболевания в европейских странах колеблется от 5 до 10 случаев на 100 000 населения. При медиане выживаемости в 20 лет расчетная распространенность заболевания составляет 120 случаев на 100 000 населения [232].

В то время как улучшается понимание патогенеза заболевания, диагностика еще далека от того, чтобы считаться рутинной. Несмотря на то, что многие пациенты с ХП впервые обращаются к гастроэнтерологу или хирургу при развитии острого панкреатита или острой боли, значительная часть многолетнего лечения таких пациентов проводится в амбулаторных условиях врачами общей практики или эндокринологами-диабетологами.

В свете этого, инициатива по унификации принципов диагностики и лечения ХП в Европе (EuPanEU), предложенная Объединенной Европейской гастроэнтерологической ассоциацией (UEG), имела целью представить медицинскому сообществу основанные на доказательствах современные клинические рекомендации в помощь при ведении пациентов с ХП.

Предложенные положения основаны на последних клинических протоколах и рекомендациях, опубликованных австралийским [684], бельгийским [38], немецким [229], венгерским [58], итальянским [368], румынским [588] и испанским [625, 626] обществами гастроэнтерологов и панкреатологов, а также на Кокрановском обзоре [491] и соответствующей современной научной литературе, которая была включена в анализ. Список сокращений, которые расшифровываются при первом использовании в тексте, также включен в Дополнительный материал.

Методы.

Сфера применения и цель.

Общая цель представленных рекомендаций — предложить научно обоснованные рекомендации для диагностики и консервативного, эндоскопического и хирургического лечения ХП, при этом уделяя особое внимание диагностике и лечению ВППЖ как основному синдрому заболевания. Одна из конкретных задач — рассмотреть информативность следующих функциональных тестов ПЖ: анализа на фекальную эластазу-1 (ФЭ-1), дыхательного теста с использованием смешанных триглицеридов (МТГ-ВТ) и магнитно-резонансной холангиопанкреатографии (МРХПГ) с введением секретина (с-МРХПГ). Наконец, еще одним объектом изучения в представленных клинических рекомендациях стали мальнутриция как следствие ВППЖ и заместительная терапия препаратами ферментов ПЖ (ЗТФПЖ), к которой приходится прибегать при ВППЖ.

Участие заинтересованных сторон.

К работе были привлечены представители всех соответствующих профессиональных групп, связанных с лечением ХП и ВППЖ. Целевой аудиторией данных рекомендаций являются врачи-клиницисты, которые занимаются лечением пациентов с ХП.

Общий план процесса создания рекомендаций.

Первый этап: разработка плана работы. Рабочая группа НаPanEU была сформирована по результатам открытого запроса от Комитета национальных обществ при UEG. Группа НаPanEU получила одобрение и финансирование от UEG путем гранта LINK для шведского и немецкого обществ гастроэнтерологов [391].

Второй этап: систематические обзоры (СО) литературы. Работа была дана 12 рабочим группам, которые перечислены в реферате. Сначала каждая рабочая группа определяла наиболее важные клинические вопросы в своей области, а

затем вся группа совместно принимала решение по окончательному набору вопросов в каждой из обсуждаемых областей.

Выполнение СО.

Систематический поиск соответствующих статей был выполнен с использованием баз данных PubMed, Embase и Cochrane. Критерии включения: (а) рандомизированные или обсервационные когортные исследования, в т. ч. СО по ХП, и посвященные конкретным вопросам, входящим в НаPanEU; (б) исследования, опубликованные на английском языке; и (в) исследования, доступные в полнотекстовом варианте. Если экспертные группы могли переводить неанглоязычные публикации, это поощрялось и рекомендовалось.

Критерии исключения: (а) нерандомизированные исследования с участием менее 20 пациентов ввиду возможной ошибки отбора; (б) исследования пациентов с «обострением ХП»; и (в) нерандомизированные исследования до 2004 г. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), проведенные до 2004 г., могли исключаться только в том случае, если, по мнению рецензентов, они не соответствовали современной медицинской практике.

Классификация (градация) доказательств.

Формат рекомендаций состоит из вопроса, утверждения, уровня его доказательности и степени убедительности («силы») рекомендации, также указывается процентный показатель согласия всей группы экспертов с окончательным вариантом. За утверждениями следуют уточняющие комментарии, составленные каждой рабочей группой и рассмотренные всем научным советом (исполнительным комитетом). Кроме того, были учтены соответствующие замечания и предложения, высказанные членами общей группы экспертов. Утверждения и комментарии к ним следует читать вместе. В некоторых утверждениях уровень доказательности низкий, что связано с недостаточным количеством рандомизированных и качественных

диагностических исследований. По некоторым темам самым высоким уровнем доказательности было экспертное мнение. Система оценки, разработки и изучения рекомендаций (GRADE)[313,314] (см. «Дополнительные материалы», табл. S1) была применена в соответствии с руководством по острому панкреатиту Международной ассоциации панкреатологов/Американской панкреатологической ассоциации (IAP/APA) [683]. Всем рецензентам было рекомендовано ознакомиться с системой GRADE (UpToDate: <http://www.uptodate.com/home/grading-tutorial>).

Отчет о результатах.

Окончательные результаты СО обсуждались членами специальной группы по анализу обзоров.

Экспертные группы предложили следующие положения для каждого клинического вопроса.

1. Рекомендация: степень убедительности рекомендации по системе GRADE (1=высокий, 2=низкий) и качество доказательной базы (А=высокое, В=среднее, С=низкое), наряду с уровнем согласованности решения (высокий/низкий) [313,314] в ходе пленарного голосования (см. «Дополнительные материалы», табл. S1). Первоначально рекомендация GRADE также включала уровень D по качеству доказательной базы, но позднее его объединили с уровнем С (см. «Дополнительные материалы», Приложение). В случае отсутствия исследований, отдельно посвященных конкретному вопросу, это было необходимо указывать, и тогда рекомендация основывалась на связанных с вопросом исследованиях или на мнениях экспертов.

2. Комментарии: в этих замечаниях могли обсуждаться любые важные аспекты рекомендации, например, важные исключения/противопоказания, доступность, отсутствие доказательств, риски и затраты.

Третий этап: совместное совещание UEG и Европейского панкреатического клуба (EPC), метод Delphi. После совещания в рамках 47-й встречи EPC (2015 г.) в г. Толедо (Испания) составленные ответы на вопросы

были распространены среди членов всей экспертной группы. Вопросы и ответы, которые были согласованы, включая соответствующие комментарии, далее загружались на платформу Delphi, затем прошло голосование онлайн. Участие в голосовании приняли все члены экспертной группы. Вопросы с уровнем согласованности менее 80% обсуждались на встрече во время Европейской Гастронедели (2015 г.) в г. Барселона (Испания) с голосованием в системе тестирования и оценки (TestandEvaluationDirectorate (TED) voting). Комментарии ко всем вопросам, и особенно к вопросам, получившим менее 80% согласованности во время этого голосования, были возвращены рабочим группам на окончательный раунд обсуждения.

Четвертый этап: подготовка проекта для публикации. После достижения консенсуса по результатам голосования на Европейской Гастронеделе (2015 г.) и заключительного раунда правок экспертной группой был создан и согласован первый проект рекомендаций. Далее проект был разослан внешним экспертам и доработан в соответствии с полученными комментариями. В дополнение к этой опубликованной версии было разработано интерактивное приложение для смартфонов «Рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита», которое можно скачать бесплатно (HaPanEU).

Перспективы.

Представленные клинические рекомендации отражают существующие в настоящее время современные методики и будут обновляться UEG, когда это будет считаться необходимым, но не позднее, чем через 10 лет после этой публикации [681]. Как это иногда происходит при поиске доказательной базы во время проведения обзоров литературы, рабочая группа выявила ряд областей, по которым полностью отсутствовали исследования, о чем было сделано соответствующее замечание.

Результаты.

Ниже последовательно представлены 12 основных тем, которые охватывают в общей сложности 101 вопрос и ответы на них. Также указана степень убедительности рекомендации по системе GRADE (1/2) и качество доказательной базы (А, В или С) [313,314], наряду с уровнем согласованности решения во время пленарного голосования. По каждой рекомендации приводятся комментарии рецензентов и членов экспертной группы.

Определение.

Вопрос 0: Каково определение ХП (независимо от этиологии)?

Утверждение. ХП — это заболевание ПЖ, при котором рецидивирующее воспаление приводит к замещению паренхимы ПЖ фиброзной соединительной тканью. Эта фиброзная перестройка ПЖ является причиной прогрессирующей экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ [229]. Диагноз устанавливается с помощью методов визуализации высокой точности, которые позволяют выявить следующие признаки: повышенная плотность паренхимы, атрофия железы, кальцификация, псевдокисты и неравномерный просвет главного протока ПЖ (ГППЖ) и его боковых ветвей. Диагноз должен основываться на результатах методов визуализации, которые проводятся пациентам с клиническими симптомами, указывающими на заболевание ПЖ. Диагностические критерии рассмотрены в других работах [229]. К осложнениям ХП относят стриктуры протока ПЖ и/или желчных протоков, псевдокисты, панкреолитиаз, стеноз двенадцатиперстной кишки (ДПК), мальабсорбцию, сосудистые осложнения и рецидивирующие или постоянные боли. **(Высокая согласованность).**

Комментарии. Поскольку патогномичные симптомы этого заболевания отсутствуют, диагноз должен основываться на объективных критериях, например, на визуализации по принципу «поперечного среза». Минимальные требования к методам визуализации подробно описаны как для компьютерной томографии (КТ), так и для магнитно-резонансной томографии (МРТ) в итальянских клинических рекомендациях [368], а также представлены ниже.

Характерно течение заболевания от острого до ХП [384], и значительная доля случаев заболевания прогрессирует в ХП [581].

Этиология ХП (РГ1).

Вопрос 1-1: Что необходимо сделать для определения этиологии ХП у взрослых пациентов?

Утверждение 1-1. У пациентов с ХП необходимо собрать полный и подробный анамнез, выполнить лабораторные исследования и применить методы визуализации. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. ХП — это длительное воспалительное заболевание ПЖ, которое приводит к замещению ткани ПЖ фиброзной тканью. Вследствие этого может развиваться эндокринная и/или экзокринная недостаточность [56]. У пациентов с ХП повышен риск развития рака ПЖ [505]. Заболеваемость ХП колеблется от 1,6 до 23,0 случаев на 100 000 населения, отмечается рост распространенности заболевания [171].

Наиболее распространенным фактором риска ХП является злоупотребление алкоголем, причем риск возрастает экспоненциально (пропорционально скорости увеличения самого риска — чем большее значение имеет риск, тем быстрее он растет), а конкретный вид потребляемого алкоголя не имеет значения [7, 178, 372, 427, 571, 592, 629]. Количество и продолжительность потребления алкоголя, необходимые для развития ХП, пока однозначно не установлены. Некоторые авторы говорят о потреблении алкоголя на уровне не менее 80 г/сут (в пересчете на чистый этанол) в течение как минимум шести лет. Курение, скорее всего, является независимым фактором риска. Поскольку курение приводит к прогрессированию ХП, всем пациентам следует рекомендовать бросить курить [64].

Генетические факторы также способствуют развитию ХП. Наиболее существенными генетическими факторами риска являются варианты катионного трипсिनогена (*PRSS1*), ингибитора Казала первого типа сериновой протеазы (*SPINK1*) и карбоксипептидазы А1 (*CPA1*). Другими генами, с

которыми может быть связана генетическая предрасположенность, считают трансмембранный регулятор кистозного фиброза (*CFTR*), химоทริปсиноген С (*CTRC*) и карбоксиэстролипазу (*CEL*) [63, 324, 449, 450, 566, 670]. Кроме того, к развитию ХП могут приводить аутоиммунные процессы.

Для диагностики ХП необходимо собрать полный анамнез у пациента и провести клиническое обследование, включающее методы визуализации и функциональные тесты. Этиологию ХП устанавливают после тщательного обследования с учетом всех известных факторов риска, в том числе потребления алкоголя (например, с помощью вопросника AUDIT) и курения, а также лабораторных показателей (уровень триглицеридов, уровень Ca^{2+} для исключения первичного гиперпаратиреоза; уровень углевододефицитного трансферрина/фосфатидилэтанола) и семейного анамнеза.

В соответствии с действующими рекомендациями, следует исключить аутоиммунный панкреатит (АИП), в том числе когда не удастся установить другую этиологию. К признакам АИП относятся повышенный уровень иммуноглобулина (Ig) G4 в сыворотке крови, наличие аутоантител к лактоферрину и карбоангидразе, а также типичные изменения ПЖ по типу «сосиски», которые выявляются при визуализации [357].

Холецистолитиаз и/или холедохолитиаз сами по себе (самостоятельно) не считают факторами риска развития ХП. Протекторные факторы при наличии желчнокаменной болезни не описаны. Повышают ли анатомические аномалии, например, разделенная ПЖ (*pancreas divisum*), риск ХП, пока остается предметом споров; однако, при наличии дополнительных факторов риска *pancreas divisum* может привести к развитию ХП.

Если этиологический фактор установить не удастся, можно предложить генетический скрининг по предрасполагающим вариантам.

В недавних клинических рекомендациях ХП классифицировали по различным формам (кальцифицирующий, обструктивный, аутоиммунный и бороздчатый — *groove pancreatitis*). Эта классификация основывается на клинических признаках, морфологических характеристиках и ответе на

лечение. При кальцифицирующем ХП, например, отмечается перилобулярный фиброз и деструкция ацинарной ткани с инфильтрацией клетками острого и хронического воспаления. Обструктивный ХП развивается как вторичное осложнение из-за наличия обструкции с формированием супрастенотического расширения протока ПЖ, а также атрофии ацинарных клеток и фиброза. Характеристики АИП подробно обсуждаются при ответе на вопрос 1-4. Наконец, бороздчатый панкреатит поражает борозду (участок) между головкой ПЖ, ДПК и желчным протоком (см. вопросы 4-1.9–4-1.11).

Вопрос 1-2: Какие этиологические факторы следует рассматривать у детей с рецидивирующим острым панкреатитом или ХП?

Утверждение 1-2. Следует исключить муковисцидоз с помощью ионофореза с пилокарпином и определения содержания хлоридов в поте, при этом генетические причины у детей, по-видимому, играют гораздо более важную роль в этиологии заболевания, чем у взрослых. Лабораторные исследования должны включать анализы на Ca^{2+} и триглицериды крови. Рекомендуемые методы визуализации: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости или МРХПГ. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. Распространенность ХП у детей оценивается на уровне 4–13 случаев на 100 000 [374, 508, 514]. Соответственно, очень важно, чтобы педиатры учитывали ХП при дифференциальной диагностике абдоминальной боли у детей и всегда старались установить этиологию заболевания после установления диагноза ХП.

До выявления генетической предрасположенности ХП у детей считали идиопатическим в 70% случаев. Наследственный ХП характеризуется ранним дебютом заболевания (в большинстве случаев до 20 лет), а у некоторых пациентов наблюдается характерный семейный анамнез. У пациентов с семейным анамнезом часто встречаются доминантные мутации *PRSS1* (p.N29I и p.R122H) [324]. Генетические варианты мутаций *SPINK1*, *CPA1*, *CTRC*, *CEL*, *CFTR* и *PRSS1* (преимущественно p.A16V) обнаруживаются у пациентов как

сналичием, так и с отсутствием семейного анамнеза по ХП [63, 324, 449, 450, 566, 670]. И напротив, мутация гена анионного трипсиногена (*PRSS2*) имеет протекторное значение — p.G191R [124].

У пациентов с наследственным ХП первые симптомы заболевания могут развиваться уже в первый год жизни. У детей генетическое тестирование можно провести после получения информированного согласия и генетической консультации в соответствии с национальными руководствами в каждой конкретной стране. Генетическое обследование следует предложить пациентам с семейным анамнезом, а также детям, у которых не удалось установить этиологический фактор.

Генетическое обследование должно включать *PRSS1* (секвенирование экзонов 2 и 3 для охвата, главным образом, p.A16V, p.N29I и p.R122H), *SPINK1* (все четыре экзона, главным образом, p.N34S и IVS3+2T>C в экзоне 3 и интроне 3), *CPA1* (несколько вариантов, главным образом в экзонах 7, 8 и 10), *CTRC* (особенно экзон 7), *CEL* (только гибридную аллель) и может также включать скрининг полиморфизма гена *CFTR*.

У всех без исключения больных детей следует исключить муковисцидоз, так как у 10–15% пациентов с муковисцидозом с сохранной функцией ПЖ (на них приходится 1–2% всех пациентов с муковисцидозом) заболевание клинически проявляется в виде рецидивирующих приступов острого панкреатита [301, 412, 613]. Другие этиологические факторы, в том числе паразитарные инвазии, гипертриглицеридемия, гиперкальциемия и анатомические аномалии, встречаются редко, но их также следует изучить.

Вопрос 1-3: У каких пациентов с ХП следует исключать муковисцидоз?

Утверждение 1-3. Диагноз муковисцидоза должен быть исключен у всех пациентов с ХП, который манифестировал в возрасте до 20 лет, а также у пациентов с так называемым идиопатическим ХП (независимо от возраста начала заболевания). (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Комментарии. Исследования для исключения диагноза муковисцидоза следует выбирать в соответствии с национальным и международным

клиническими руководствами [335]. Следует учесть, что это не подразумевает полного секвенирования гена *CFTR*, а только известных вариантов, предрасполагающих к ХП. Более того, если другие клинические признаки муковисцидоза отсутствуют (например, нет легочных симптомов, нет мужского бесплодия), диагностическое обследование должно ограничиваться потовой пробой на содержание хлора методом ионофореза с пилокарпином.

Первое описание связи между вариантами гена *CFTR* и ХП было опубликовано в 1998 г.[450]. Роль вариантов гена *CFTR* при ХП изучалась в нескольких исследованиях, результаты которых показали, что эта связь не так сильна, как ранее предполагалось, и отношение шансов (ОШ) составляет около 3–5 [50,101].

Варианты гена *CFTR* варьируют от тяжелой до легкой степени и включают полиморфизмы. Пациенты с ХП и вариантами гена *CFTR* имеют, по крайней мере, одну аллель легкого варианта, что сохраняет в них остаточную функцию гена *CFTR*. Во многих случаях ХП представляет собой сложное генетическое заболевание, и такие пациенты являются носителями вариантов одновременно нескольких разных генов (например, *SPINK1*, *CTRC*, *CFTR*). Интерпретация этих сложных генотипов сложна и должна проводиться в специализированных центрах в Европе. Анализы на редкие варианты гена *CFTR* с их, в большинстве случаев, неизвестными функциональными последствиями должны проводиться только в экспериментальных условиях. Некоторые сложные генотипы с вариантами в таких генах, как *SPINK1* и *CFTR*, ассоциируются с развитием ХП, тогда как другие представляют собой сопутствующую находку.

Вопрос 1-4: Следует ли исключать диагноз АИП у всех пациентов с панкреатитом?

Утверждение 1-4. Если у пациента не удастся установить никакую другую этиологию ХП, тогда следует исключить диагноз АИП. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. АИП представляет собой редкий, но важный для дифференциальной диагностики вариант у пациентов с острым панкреатитом и ХП. Следовательно, скрининг этиологических факторов должен включать в себя информацию, необходимую для установления диагноза АИП. Впервые АИП был описан в 1961 г. Henri Sarles [464], а дальнейшие исследования показали, что мужчины страдают АИП чаще, чем женщины (соотношение 2:1). Приблизительно у 5% пациентов с ХП имеет место АИП. Важно, что примерно у 5% пациентов с подозрением на аденокарциному ПЖ в конце концов диагностируют АИП.

К его симптомам относят рецидивирующие приступы абдоминальной боли и желтуху примерно у 50% пациентов. Морфологические характеристики примерно в 40% случаев включают характерные изменения ПЖ по типу «сосиски» и неравномерный стеноз протока ПЖ без престенотического расширения. Напротив, кальцификаты отмечаются редко [74, 118, 150, 328, 376, 405]. АИП можно разделить на два типа. При АИП 1-го типа уровень IgG4 в сыворотке крови в большинстве случаев оказывается повышенным, а гистологическая картина соответствует лимфоплазмочитарному склерозирующему панкреатиту. Кроме того, характерными симптомами АИП 1-го типа являются облитерирующий флебит и перидуктулярный фиброз. При АИП 2-го типа уровень IgG4 в сыворотке крови остается в пределах нормы. Типичными изменениями, которые обнаруживаются гистологически, являются идиопатический протоково-концентрический панкреатит и гранулоцитарные эпителиальные поражения. Если АИП 1-го типа связан со спектром IgG4-ассоциированных заболеваний, то при АИП 2-го типа может иметь место сопутствующий язвенный колит.

АИП 1-го типа представляет собой системное заболевание, которое может поражать различные органы [31, 74, 139, 376]. Это заболевание является уникальным в том отношении, что и морфологические изменения ПЖ, и панкреатическая недостаточность очень хорошо поддаются иммуносупрессивной терапии [74, 118, 150, 328, 376, 405].

Опубликовано несколько сообщений, которые свидетельствуют о нормализации экзокринной и эндокринной недостаточности на фоне иммуносупрессивной терапии [74,118,653]. Однако установление диагноза АИП остается сложной задачей, т. к. у пациентов с этим заболеванием могут развиваться атипичные проявления [92, 139,357]. Таким образом, АИП может быть причиной воспаления ПЖ, следовательно, необходимо выполнить комплексную диагностику. Итак, важно использовать клинические и радиологические методы (метод первого выбора — МРХПГ, метод второго выбора — эндоскопическое УЗИ (эндоУЗИ)), а также серологические и иммуногистохимические исследования (только у пациентов с другими симптомами АИП или с очаговыми/сегментарными поражениями). Описано диагностическое значение некоторых аутоантител [30, 337], однако коммерческие наборы для исследования на них отсутствуют.

Вопрос 1-5: Существует ли классификация, которую следует использовать для указания этиологии заболевания?

Утверждение 1-5. Предпочтительная система классификации по этиологии ХП отсутствует, поскольку имеющиеся классификации еще необходимо изучить в рамках рандомизированных проспективных исследований с конечными точками заболеваемости и смертности. Только таким образом можно будет рекомендовать, какую систему использовать в будущем. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. Разработаны четкие системы классификации ХП, но фактор этиологии ХП принимается во внимание только в классификациях TIGAR-O (токсико-метаболический панкреатит; идиопатический; генетический; аутоиммунный; рецидивирующий острый панкреатит и обструктивный панкреатит) и M-ANNHEIM.

Классификации имеют большое значение для определения стратегии ведения пациентов, поскольку лечение не может основываться исключительно на типе и степени морфологических изменений в ПЖ, но должно включать результаты клинических, функциональных исследований и методов

визуализации. На сегодняшний день общепринятая классификация не создана. В настоящее время используются следующие классификации:

1. Манчестерская классификация.
2. Классификация ABC.
3. Классификация M-ANNHEIM.
4. Классификация TIGAR-O.
5. Классификация Rosemont.

Манчестерская классификация использует методы визуализации и клинические симптомы ХП [33]. Степень тяжести заболевания главным образом зависит от наличия экзокринной и/или эндокринной недостаточности или развития осложнений, в то время как результаты методов визуализации имеют второстепенное значение. Классификация ABC рекомендует те же положения, что и Манчестерская классификация [538,560]. Классификация Rosemont была разработана для диагностики ХП с использованием эндоУЗИ и описана в комментариях к вопросу 2-9 [244]. В системе M-ANNHEIM объединяются степень, тяжесть и клинические характеристики ХП [596]. Классификация M-ANNHEIM является единственной системой, в которой учитывается индекс тяжести заболевания с соответствующим применением в клинике [210, 362, 421]. После учета ряда параметров рассчитывается итоговый показатель от 0 до 25 баллов, отражающий степень тяжести ХП [54]. Различные клинические руководства рекомендуют использовать классификацию TIGAR-O. Эта система включает шесть этиологических групп, а именно группы токсико-метаболического панкреатита, идиопатического, генетического, аутоиммунного, рецидивирующего острого панкреатита и обструктивного панкреатита [237].

Вопрос 1-6: Заболевание может протекать по-разному?

Утверждение 1-6. В зависимости от этиологии ХП характеризуется разным течением и отдаленными осложнениями. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. С клинической точки зрения очень важно классифицировать пациентов в зависимости от этиологии заболевания. Течение заболевания и риск развития рака ПЖ значительно варьируют между разными этиологическими вариантами [67,68]. Например, эпидемиологические исследования показали, что кальцификация, а также экзокринная и эндокринная недостаточность развиваются у пациентов с алкогольным ХП быстрее, чем при ХП другой этиологии. Несмотря на то, что в настоящее время отсутствуют специфические варианты лечения алкогольного ХП, отказ от потребления алкоголя позволяет снизить скорость прогрессирования заболевания, уменьшить панкреатическую боль и частично восстановить экзокринную функцию ПЖ (см. РГ12) [597]. Курение признано независимым фактором риска развития ХП и кальцификации ПЖ [64,479].

У пациентов с ранним началом ХП, особенно наследственным (<20 лет), риск рака ПЖ значительно увеличивается, и отказ от курения в этой группе может снизить риск [323]. Кроме того, у пациентов с различными генетическими мутациями наблюдается иная клиническая картина (например, позднее развивается сахарный диабет и кальцификация) по сравнению с пациентами с другой этиологией [67,68]. У пациентов с генетической предрасположенностью возраст начала заболевания, как правило, более ранний, а экзокринная и эндокринная недостаточность определяются чаще, чем при другой этиологии [67]. У пациентов с наследственным ХП, по-видимому, имеется более высокий риск развития аденокарциномы ПЖ: в одном из проведенных метаанализов было показано увеличение риска для этих пациентов в 69 раз, в то время как при другой этиологии риск возрастал «только» в 13 раз [484]. Это предположение было поставлено под сомнение недавними исследованиями, которые продемонстрировали, что риск развития аденокарциномы ПЖ не связан с генотипом [67]. Скорее всего, ранний дебют заболевания у этих пациентов и более продолжительное течение болезни являются основными причинами повышенного риска развития рака ПЖ. Согласно результатам недавнего эпидемиологического исследования, риск

развития рака при ХП оказался фактически ниже, чем утверждалось в литературе ранее [442]. К сожалению, ранний скрининг рака или предраковых состояний у этих пациентов затруднен. На сегодняшний день не предложена ни одна убедительная стратегия в этом отношении, и остается надеяться, что исследования в будущем позволят решить эти проблемы. Врач должен настоятельно рекомендовать своим пациентам бросить курить и сократить объем или полностью исключить потребление алкоголя.

Наконец, недавние исследования показали, что взаимодействие различных генетических факторов риска между собой или взаимодействие других факторов риска, например, такой анатомической аномалии как разделенная ПЖ (*pancreas divisum*), с генетическими вариациями [482] могут увеличивать риск развития ХП. Следовательно, правильное определение этиологии заболевания врачом имеет определяющее значение.

Вопрос 1-7: У каких пациентов с ХП следует проводить генетический скрининг и какие гены нужно исследовать?

Утверждение 1-7. Всем пациентам с семейным анамнезом или ранним началом заболевания (<20 лет) необходимо предложить генетическое тестирование для поиска ассоциированных с заболеванием вариантов генотипов. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. Генетический скрининг не нужно рекомендовать всем пациентам с ХП, поскольку преобладающей причиной заболевания у 60% взрослых пациентов является злоупотребление алкоголем. Пациентам с ранним началом ХП может быть предложен генетический скрининг после получения информированного согласия (см. Утверждение 1-2). Следует обратить внимание, что результаты генетических тестов не изменяют тактику лечения и течение болезни. Однако это может помочь некоторым пациентам лучше понять свое заболевание и даже повлиять на планирование семьи. У пациентов с алкогольным ХП не рекомендуется проводить рутинное генетическое тестирование. С алкогольным ХП ассоциируются варианты в генах *SPINK1* и

CTRC и, в меньшей степени, распространенные однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) в локусах *PRSS1* и *CLDN2-MORC4*.

Диагностирование ХП (РГ2 и РГ3).

Оценка различных методов медицинской визуализации, основанных на принципе «поперечного среза», таких как МРТ и КТ, а также эндоУЗИ, УЗИ с контрастным усилением (к-эндоУЗИ) и даже эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) для диагностики ХП во многом опирается на результаты недавно проведенных СО и метаанализа, выполненных несколькими членами группы экспертов, с применением как критериев оценки качества диагностических исследований (QUADAS-2), так и критериев GRADE [147]. Результаты подытожены в разделе «Дополнительные материалы» в табл. S2.

Вопрос 2-1: Какой метод визуализации наилучший для установления диагноза ХП?

Утверждение 2-1. ЭндоУЗИ, МРТ и КТ являются лучшими методами визуализации для диагностики ХП. (**GRADE 1C, высокая согласованность**).

Комментарии. Методы медицинской визуализации незаменимы при ХП. Самыми распространенными методами визуализации являются ЭРХПГ, УЗИ органов брюшной полости, эндоУЗИ, МРТ и КТ; однако сводные исследования их информативности отсутствуют. Цель проведенного метаанализа [147] заключалась в получении суммарных оценок чувствительности и специфичности различных методов медицинской визуализации, используемых при ХП. В дополнение к системе GRADE для оценки информативности методов, применявшихся в исследованиях, использовался инструмент QUADAS-2. Для получения сводных оценок чувствительности и специфичности была использована двумерная модель случайных эффектов. Получены полнотекстовые отчеты по 268 исследованиям, из которых 42 исследования охватили 3392 пациентов, отвечавших критериям включения. Риск системной ошибки был низким только в 29% исследований в соответствии

с критериями QUADAS-2, а качество доказательной базы было очень низким согласно оценке по системе GRADE. Показатели чувствительности и специфичности представлены в разделе «Дополнительные материалы» в табл. S2. Краткие результаты 14 исследований с прямыми сравнениями различных методов визуализации подтвердили справедливость общих сводных оценок («Дополнительные материалы», таблица S3). ЭндоУЗИ, ЭРХПГ, МРТ и КТ имеют сопоставимую высокую диагностическую точность при первоначальной диагностике ХП. ЭндоУЗИ и ЭРХПГ превосходят в этом другие методы визуализации, а УЗИ является наименее точным методом. ЭРХПГ больше не считают диагностическим исследованием для ХП. Поэтому выбор метода визуализации может основываться на его инвазивности, доступности в конкретном лечебном учреждении, опыте применения и стоимости [147]. В немецких рекомендациях S3 сделан аналогичный вывод, хоть и в менее полной формулировке [229].

Вопрос 2-2: Какой метод является наиболее информативным для выявления кальцификатов ПЖ?

Утверждение 2-2. КТ-исследование является наиболее информативным методом для обнаружения кальцификатов ПЖ, а для выявления очень мелких кальцификатов предпочтительной является КТ без контрастного усиления. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. Кальцификаты ПЖ — частый процесс у пациентов с ХП. По имеющимся оценкам, у 90% пациентов при длительном течении заболевания развивается кальциноз, особенно у пациентов с алкогольным ХП [18]. При наличии характерной клиники наличие кальцификатов в протоках ПЖ является патогномичным симптомом ХП, и их визуализация с помощью КТ с болюсным контрастным усилением в портальной фазе имеет умеренную чувствительность и очень высокую специфичность (приближающуюся к 100%) [20]. Тем не менее, очень мелкие кальцификаты могут определяться нечетко на фоне контрастированной паренхимы ПЖ; таким образом, КТ до контрастирования может быть необходимым дополнением к КТ с болюсным

контрастным усилением в портальной фазе с тем, чтобы визуализировать кальцификаты, не замеченные в более поздней фазе.

Вопрос 2-3: Достаточно ли для диагностики ХП выполнить МРТ/МРХПГ для оценки неравномерности просвета главного панкреатического протока, его патологически измененных боковых ветвей, стриктур и расширений?

Утверждение 2-3. Наличие признаков, типичных для ХП, при МРТ/МРХПГ считается достаточным для установления диагноза; тем не менее, результаты МРТ/МРХПГ в пределах нормы не всегда позволяют исключить наличие легких форм заболевания. (**GRADE 1С, высокая согласованность**).

Комментарии. МРХПГ в значительной мере основывается на T2-взвешенных изображениях и используется в клинических исследованиях более 18 лет для оценки патологии желчных протоков и протока ПЖ. МРХПГ отображает протоковую систему ПЖ при ХП и выявляет сужения, расширения и дефекты наполнения с умеренной и высокой точностью [46]. В одном из ранних исследований [97] была продемонстрирована очень тесная связь между результатами ЭРХПГ и МРХПГ у пациентов с панкреатитом и сделан вывод о том, что МРХПГ может избавить от необходимости проведения ЭРХПГ. Одной из проблем МРХПГ при ХП является ее относительно низкая чувствительность при легком ХП, т. к. небольшие изменения ГППЖ и его боковых ветвей не обнаруживаются при МРХПГ так просто, как при проведении ЭРХПГ.

Вопрос 2-4: Какие преимущества дает внутривенное (в/в) введение секретина при проведении МРХПГ в ходе обследования при ХП?

Утверждение 2-4. Использование в/в секретина увеличивает диагностический потенциал МРХПГ при обследовании пациентов с подтвержденным/возможным ХП. (**GRADE 1С, высокая согласованность**).

Комментарии. В/в введение секретина стимулирует экзокринную функцию ПЖ и увеличивает экскрецию жидкости через ГППЖ. Это введение полезно при обследовании в отношении ХП с помощью МРХПГ, поскольку:

1. Позволяет получить более качественную визуализацию главного панкреатического протока и измененных боковых ветвей по сравнению с

МРХПГ без контраста. В одном клиническом исследовании, в котором изучалась когорта из 95 пациентов (как здоровых людей, так и больных ХП), было показано, что общая чувствительность в отношении диагностики ХП после применения секретина увеличивается с 77% до 89% [182].

2. Позволяет обнаружить стриктуры и патологические расширения. В одном клиническом исследовании, которое проводилось у детей с диагнозом «идиопатический ХП», применение секретина повышало общую чувствительность диагностики [338].

3. Позволяет выполнить количественную оценку экзокринной функции ПЖ [418, **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**, 553, 607]. Количественная оценка экзокринной функции изучалась во многих исследованиях, и полученные результаты хорошо согласуются с тяжестью панкреатита [553, 607].

Теоретически, с-МРХПГ может быть полезной для дифференциальной диагностики внутрипротоковой папиллярно-муцинозной опухоли (IPMN) ПЖ; но единственное небольшое исследование, которое было выполнено по этому вопросу, дало неубедительные результаты [161].

Вопрос 2-5: Имеет ли диагностическое значение степень заполнения ДПК при проведении с-МРХПГ для оценки тяжести (определения стадии) ХП?

Утверждение 2-5. Степень заполнения ДПК при проведении с-МРХПГ не помогает правильно определить тяжесть ХП. (**GRADE 2C, средняя согласованность**).

Комментарии. Предполагается, что с увеличением степени тяжести ХП будет уменьшаться количество ацинарных клеток и объем секрета, отток жидкости, который регистрируется с помощью с-МРХПГ. Однако данных по этому конкретному вопросу в специальной литературе крайне мало. В двух исследованиях изучалась возможность применения индекса заполнения ДПК при проведении с-МРХПГ, как было описано С. Matos et al. [487] при классификации степени тяжести ХП. Как теперь становится ясно из текста статьи, вероятно, что это сами С. Matos et al. утверждают о существовании двух исследований, подтверждающих возможность применения индекса заполнения

ДПК, однако это не соответствует действительности. Собственно, именно С. Matos et al. описали применение индекса при проведении с-МРХПГ. Стандартом для сравнения в первом исследовании [57] была Кембриджская классификация ЭРХПГ [593], во втором исследовании [444]— МРХПГ. В обоих исследованиях авторы сошлись на мнении, что степень тяжести ХП не может оцениваться с помощью индекса заполнения ДПК. Это связано с тем, что у значительного количества пациентов с тяжелым ХП может быть нормальный индекс заполнения ДПК (степень 3), а у пациентов с легкими изменениями может наблюдаться снижение индекса (степень 1 или 2). С другой стороны, было показано, что индекс тесно коррелирует с результатами других методов оценки резервных возможностей экзокринной функции ПЖ (см. РГ4 относительно оценки функции ПЖ).

Вопрос 2-б: Какова роль УЗИ органов брюшной полости при подозрении на ХП?

Утверждение 2-б. УЗИ органов брюшной полости может использоваться только для диагностики ХП тяжелой степени. **(GRADE 1A, высокая согласованность).**

Комментарии. УЗИ органов брюшной полости часто является первым методом визуализации, применяемым у пациентов с болью в животе и при подозрении на ХП [426, 569]. УЗИ широко доступно в большинстве лечебных учреждений, его можно выполнять повторно без рисков, присущих другим методам визуализации, в которых задействуется рентгеновское излучение и (или) контрастные вещества. Технология УЗИ значительно улучшилась за последнее десятилетие, но исследований, которые ставили бы перед собой цель сравнить УЗИ с другими методами визуализации, по-прежнему крайне мало. В проведенном недавно метаанализе оценивалась диагностическая информативность различных методов визуализации, при этом в анализ вошли 10 исследований по УЗИ. Чувствительность и специфичность УЗИ (67%/98%) были ниже, чем у КТ (75%/91%) и эндоУЗИ (82%/91%) соответственно. К ограничениям УЗИ относят зависимость его результатов от опыта и знаний

врача и затруднение визуализации ПЖ, например, из-за избыточной массы тела или кишечных газов [610].

Наличие кальцификатов в паренхиме ПЖ и/или внутривисцеральных кальцификатов является патогномоничным признаком ХП [62, 330, 373]. Кальцификаты обнаруживаются примерно у 40% пациентов с тяжелым ХП [62]. На УЗИ кальцификаты диаметром более 2 мм визуализируются как гиперэхогенные включения с акустической тенью. Применение цветового доплеровского картирования облегчает обнаружение мелких кальцификатов ПЖ, они могут быть идентифицированы по мерцающим артефактам [85,661]. Другими типичными сонографическими признаками ХП являются изменения диаметра главного протока, т. е. расширенный панкреатический проток или его неравномерный просвет [569]. Изменения размеров ПЖ неспецифичны, т. к. уменьшенная атрофированная железа с очаговыми повреждениями может определяться у здоровых пожилых людей, а локальные опухолеподобные изменения могут обнаруживаться как при злокачественном процессе, так и при АИП [32, 417]. При ХП средней и тяжелой степени эхоструктура ПЖ обычно бывает гетерогенной [569, 614]. При раннем ХП морфологические изменения отсутствуют (или незначительные), их невозможно обнаружить с помощью обычного УЗИ.

Вопрос 2-7: Какова роль УЗИ органов брюшной полости при подтвержденном ХП?

Утверждение 2-7. УЗИ имеет смысл назначать пациентам с подозрением на осложнения ХП. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. УЗИ может использоваться для визуализации осложнений ХП, таких как скопление жидкости, псевдокисты, обострения (острые «вспышки») ХП и псевдоаневризмы [62, 569,609]. К сожалению, проспективные рандомизированные исследования, которые бы сравнивали УЗИ с другими методами визуализации, отсутствуют. Псевдокисты и скопления жидкости, как правило, анэхогенны, а псевдоаневризмы поддаются визуализации с помощью цветового доплеровского картирования [661].

Помимо диагностической оценки, УЗИ можно использовать для проведения диагностических и терапевтических вмешательств на ПЖ под контролем УЗИ, например, для биопсии и дренирования [348].

Вопрос 2-8: Каковы показания для проведения к-эндоУЗИ?

Утверждение 2-8. К-эндоУЗИ может повысить диагностическую точность у пациентов с ХП с кистозными и солидными очагами в ПЖ. (**GRADE 1С, высокая согласованность**).

Комментарии. К-эндоУЗИ повышает точность при оценке характеристик очаговых поражений ПЖ. Следует обратить внимание, что проспективные контролируемые исследования у пациентов, которые оценивали бы роль к-эндоУЗИ при ХП, отсутствуют. Контрастные вещества для УЗИ вводятся в/в и позволяют в режиме реального времени описать перфузию ПЖ. При необходимости во время одного УЗИ контраст может вводиться повторно. К-эндоУЗИ широко используется для диагностики очаговых поражений печени, но при обследовании ПЖ к-эндоУЗИ применяется намного реже [108, 109, 167, 428, 559]. Наиболее широко используемым контрастным веществом является Sonovue, который одобрен для эхокардиографии и дифференциальной диагностики опухолей печени.

Стандартный В-режим УЗИ ограничен в отношении дифференцирования псевдотуморозного панкреатита от рака ПЖ. На к-эндоУЗИ протоковая аденокарцинома в артериальную фазу обычно гипоехогенна из-за ее низкой васкуляризации, тогда как при ХП обычно отмечается контрастное усиление, аналогичное тому, которое наблюдается в окружающей паренхиме ПЖ [110, 346, 520]. В поздних стадиях ХП может наблюдаться гетерогенная гиповаскуляризация вследствие фиброза, что значительно затрудняет дифференциальную диагностику рака ПЖ [104, 428].

К-эндоУЗИ целесообразно использовать для дифференциальной диагностики нейроэндокринных опухолей, которые всегда имеют высокую васкуляризацию и имеют гиперконтрастную структуру [167]. Для визуализации структуры при перфузии используются новые алгоритмы, которые помогают

дифференцировать нормальную перфузию ПЖ от перфузии, характерной для опухоли [380]. Наконец, к-эндоУЗИ также информативно при дифференциальной диагностике между аваскулярными структурами и васкуляризированными узлами при кистозных поражениях.

Вопрос 2-9: Какова роль эндоУЗИ у пациентов с подозрением на ХП?

Утверждение 2-9. ЭндоУЗИ является наиболее чувствительным методом визуализации для диагностики ХП, главным образом на ранних стадиях заболевания, а его специфичность возрастает с ростом количества диагностических критериев. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. ЭндоУЗИ является наиболее чувствительным методом визуализации для диагностики ХП [226, 248]. Разработаны определенные критерии, характерные для заболевания, которые разделены на паренхиматозные и протоковые критерии [539, 545]. На сегодняшний день не существует оптимального порогового количества критериев эндоУЗИ для установления диагноза ХП. Тем не менее, часто используется пороговый показатель — 3–4 критерия. Исходя из того, что не все критерии одинаково важны, классификация Rosemont содержит конкретные критерии эндоУЗИ для диагностики ХП с указанием их специфичности [244]. Однако эта классификация не повышает диагностическую ценность стандартных критериев [87]. Еще одна проблема эндоУЗИ связана с тем, что при сравнении данных эндоУЗИ с «золотым стандартом» — ЭРХПГ и секретин-церулеиновым тестом, соответствие их результатов составляет 100% для тяжелых форм ХП (более 5 критериев), 50% для среднетяжелых форм (3–5 критериев) и 13% для легких форм заболевания (0–2 критерия). В действительности же, только у 25% пациентов с нормальными результатами секретин-церулеинового теста обнаруживают изменения при эндоУЗИ, которые позволяют заподозрить ХП. Если применяемый «золотой стандарт» включает общую оценку результатов ЭРХПГ, секретин-церулеинового теста и клинических проявлений, то эндоУЗИ само по себе имеет диагностическую чувствительность на уровне >84% и специфичность, приближающуюся к 100% [146]. По сравнению с

гистологическим исследованием в качестве «золотого стандарта», чувствительность эндоУЗИ при диагностике ХП превышает 80%, а специфичность достигает 100% [227]. Кроме того, существует сильная связь между количеством подтвержденных критериев эндоУЗИ и тяжестью ХП по данным гистологического исследования [329].

Вопрос 2-10: Какова роль эндоУЗИ в динамическом наблюдении за пациентами с подтвержденным ХП с целью (раннего) выявления злокачественного процесса?

Утверждение 2-10. ЭндоУЗИ играет важную роль в динамическом наблюдении за пациентами с ХП для диагностики осложнений, главным образом из-за его способности выявлять злокачественные новообразования ПЖ. **(GRADE 2B, высокая согласованность).**

Комментарии. Данные о роли эндоУЗИ в динамическом наблюдении за пациентами с установленным ХП отсутствуют. В то же время, учитывая точность эндоУЗИ для оценки состояния как паренхимы, так и протоковой системы ПЖ, этот метод очень полезен для выявления осложнений ХП [582], например, рака ПЖ. Метод эндоУЗИ рекомендован для скрининга у пациентов из группы высокого риска, например, с наследственным ХП [4,356]. Хотя унифицированный подход к вопросу о том, проводить ли и как проводить скрининг рака ПЖ, отсутствует, многие центры рекомендуют использовать эндоУЗИ, учитывая его способность обнаруживать опухоли ПЖ размером менее 1 см [598], хотя на фоне ХП эта способность оказывается не такой точной. Фактически, дифференциальная диагностика между воспалительными и злокачественными образованиями, а также раннее выявление злокачественных новообразований у пациентов с установленным ХП остается сложной задачей для всех методов диагностической визуализации [382, **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**].

Вопрос 2-11: Какова роль эндоУЗИ (плюс эластографии, контрастного усиления и тонкоигольной биопсии) при дифференциальной диагностике солидных образований ПЖ (псевдотуморозный ХП vs рак ПЖ)?

Утверждение 2-11. Эндоскопия является важным инструментом в дифференциальной диагностике ХП с другими образованиями ПЖ или кистозными поражениями. Метод тонкоигольной биопсии под контролем эндоскопии является наиболее надежным для выявления злокачественных новообразований. Эластография под контролем эндоскопии и контрастное усиление могут дать полезную информацию, но их роль в подобных ситуациях требует дальнейшей оценки в будущих клинических исследованиях. (**GRADE 2C, высокая несогласованность**).

Комментарии. Дифференциальная диагностика между псевдотуморозным ХП и другими поражениями ПЖ остается трудной [27, 582]. Хотя эндоскопия позволяет получить изображения с высоким разрешением, этот метод не может надежно дифференцировать злокачественные и воспалительные поражения из-за сходных характеристик при эндоскопии аденокарциномы и очагового панкреатита. В сомнительных случаях целесообразно выполнить биопсию под контролем эндоскопии. В целом, диагностическая информативность биопсии под контролем эндоскопии при выявлении солидных образований ПЖ колеблется от 80 до 95% [142, 143, 144, 224, 341, 352]. Однако на фоне ХП чувствительность этого метода может уменьшаться до 50–75% [99, 153, 247, 668, 669]. Особенно сложной задачей является дифференциальная диагностика между АИП и раком [141, 154]. Для диагностики на основании результатов биопсии под контролем эндоскопии были предложены определенные гистологические критерии [140]. Вероятность ложноотрицательных результатов составляет от 5 до 10%, так что при наличии при визуализации определенных данных, указывающих на операбельность процесса, и при подозрении на опухоль хирургическое вмешательство рекомендуется выполнять даже без предварительного цитологического подтверждения.

Для МРТ в сочетании с МРХПГ чувствительность составляет 84% и специфичность 97% (для диагностики ХП). По расчетам, для дифференциальной диагностики между ХП и карциномой ПЖ

чувствительность составляет 93%, специфичность — 75% [147,281]. Однако эти данные не применимы в тех случаях, когда карцинома развивается на фоне ХП. В этом случае, даже после исчерпания возможностей всех диагностических методов, чувствительность относительно обнаружения опухоли составляет 67%, а специфичность 45% — т. е. хуже, чем аналогичные показатели для биопсии под контролем эндоУЗИ.

Для повышения диагностической информативности при ХП предложено использовать новые методы эндоУЗИ, такие как эластография и к-эндоУЗИ [27]. Опубликованы данные нескольких исследований по определению роли этих методов в дифференциальной диагностике солидных образований ПЖ. Эластография под контролем эндоУЗИ показала высокую точность в диагностике злокачественности солидных образований ПЖ; кроме того, была показана ее особая ценность для дифференцирования псевдотуморозного ХП, включая АИП, и рака ПЖ. При этом чувствительность метода колеблется от 80 до 95%, а специфичность — от 40 до 90% [1, 197, 219, 221,222,245, 339, 351, 457, 557]. Фактически, этот метод может дать дополнительную информацию к биопсии под контролем эндоУЗИ [86]. Проведенные недавно метаанализы продемонстрировали способность эндоУЗИ-эластографии оценивать солидные образования ПЖ и выявлять злокачественные новообразования [79, 220, 246, 334].

К-эндоУЗИ также продемонстрировало свою информативность при дифференциальной диагностике на основе изучения васкуляризации образований ПЖ, поскольку гиповаскулярные образования уверенно свидетельствуют в пользу злокачественности [13, 27,104, 106], что было доказано в недавних исследованиях [104,106]. Новые разработки позволяют измерять количество контрастного вещества в ткани ПЖ, и благодаря количественному определению пика контрастирования чувствительность и специфичность этого метода при дифференцировании между псевдотуморозным ХП и раком ПЖ достигает 85–95% [555,556]. Еще одним преимуществом к-эндоУЗИ, которое ранее подтверждалось и для эластографии,

является его роль в проведении биопсии под контролем эндоУЗИ, что, тем самым, увеличивает диагностические возможности этого метода [105, 111]. Хотя эластография под контролем эндоУЗИ и контрастирование могут дать точную информацию, их роль необходимо дополнительно изучить в будущих клинических исследованиях.

Необходимо четко подчеркнуть, что все без исключения методы визуализации на основе УЗИ требуют большого опыта, а их диагностическая точность тесно связана с квалификацией врача: в руках опытных диагностов колебания в результатах обследования крайне незначительны [566].

Диагностика ВППЖ (РГ4).

Вопрос 3-1: Каково определение ВППЖ?

Утверждение 3-1. Под ВППЖ понимают недостаточную секрецию ферментов ПЖ (функция ацинарных клеток) и/или бикарбоната натрия (протоковая функция). **(GRADE 1A, высокая согласованность).**

Вопрос 3-2: Каковы клинические последствия панкреатической недостаточности разной степени тяжести?

Утверждение 3-2. Учитывая большие резервы ПЖ, «легкая» и «умеренная» экзокринная недостаточность могут быть компенсированы самим организмом, а явная стеаторея возникает уже тогда, когда секреция панкреатической липазы снижается до <10% от нормы («тяжелая»/«декомпенсированная» недостаточность). Однако пациенты с «компенсированной» ВППЖ также имеют повышенный риск дефицита нутриентов (в частности, дефицита жирорастворимых витаминов с соответствующими клиническими последствиями). **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии 3-1 и 3-2. Легкой ВППЖ считают сниженную секрецию одного или нескольких ферментов на фоне нормальной концентрации бикарбонатов в содержимом ДПК и нормальной экскреции жира с калом; умеренную ВППЖ диагностируют при сниженных продукции ферментов и

концентрации бикарбонатов, но при нормальной экскреции жира с калом. ВНПЖ тяжелой степени определяют при сниженной продукции ферментов и бикарбонатов на фоне стеатореи [271].

Стеаторея и азоторея при тяжелой ВНПЖ развиваются уже тогда, когда экзокринная функция ПЖ (главным образом, продукция липазы и трипсина) снижается больше, чем на 90% [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.,277]. Пациенты со стеатореей обычно жалуются на потерю массы тела и повышенную частоту стула, причем он имеет жирный блеск, обильный, трудно смывается с унитаза (главным образом, стул после еды с высоким содержанием жиров). Поскольку стеаторея возникает после еды, то при потреблении пищи с нормальным содержанием жира она наблюдается, как правило, 2–3 раза в сутки [260, 368]. Клинические симптомы и признаки дефицита микроэлементов из-за нарушенной абсорбции жирорастворимых витаминов включают: дефицит витамина К — экхимозы из-за нарушения свертывания крови; дефицит витамина Е — атаксия, периферическая нейропатия; дефицит витамина А — нарушение зрения, ксерофтальмия; дефицит витамина D — мышечные сокращения или спазмы, остеомалация и остеопороз. Дальнейшие клинические последствия ВНПЖ могут включать гипероксалурию, оксалатные камни в почках, почечную недостаточность, нарушение когнитивной функции и, следовательно, работоспособности (с последующим нарушением материального статуса) и снижение общего КЖ [38,229,260, 368,625].

Несмотря на то, что стеаторею обычно считают наиболее серьезным клиническим проявлением ВНПЖ, некоторые исследования показали снижение абсорбции жирорастворимых витаминов даже у пациентов с легкой и умеренной экзокринной недостаточностью [9, 11, 39, 40]. Важно отметить, что после исключения пациентов со стеатореей (т. е. с тяжелой ВНПЖ) было обнаружено, что значительно сниженные уровни ФЭ-1 хорошо коррелируют с низким уровнем витамина D₃ у пациентов с переломом вследствие остеопороза [276]. Соответственно, легкая и умеренная экзокринная недостаточность также, по-видимому, имеет клиническое значение.

Вопрос 3-3: Каковы основные причины ВППЖ?

Утверждение 3-3. Основными причинами ВППЖ являются утрата паренхимы ПЖ, обструкция ГППЖ, сниженная стимуляция экзокринной ткани ПЖ и инактивация панкреатических ферментов. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. ВППЖ развивается в результате уменьшения объема функционирующей ткани ПЖ и наблюдается у пациентов с ХП и другими заболеваниями, включая тяжелый острый панкреатит, карциному ПЖ, муковисцидоз и частичную или полную хирургическую резекцию ПЖ (первичная ВППЖ) [394]. Другими возможными причинами ВППЖ являются обструкция ГППЖ, снижение стимуляции ПЖ или подавление экзокринной функции, вызванное эндокринными опухолями или медикаментозным лечением (вторичная ВППЖ) [394]. На фоне ХП ВППЖ развивается в результате прогрессирующего уменьшения объема функционирующей ткани ПЖ, что приводит к недостаточной секреции пищеварительных ферментов в ДПК [562]. ХП является наиболее частой причиной развития ВППЖ: так, в группе пациентов с ХП (без применения каких-либо критериев исключения) экзокринная функция ПЖ оказалась снижена примерно на 50–80% по сравнению со здоровыми добровольцами [379]. К другим относительно распространенным заболеваниям, при которых вследствие уменьшения объема функционирующей паренхимы развивается ВППЖ, относят карциному ПЖ и резекцию ПЖ в анамнезе у взрослых [393] или муковисцидоз у детей [303]. Почти у 90% пациентов после перенесенного панкреонекроза также развивается ВППЖ, причем развитие экзокринной недостаточности четко коррелирует с объемом некроза ПЖ [42]. В то же время, ВППЖ также наблюдается на ранней стадии реконвалесценции после перенесенного острого панкреатита; в частности, патологические результаты анализа на ФЭ-1 обнаруживают у 12% пациентов как с легким, так и с тяжелым острым панкреатитом, причем эти результаты существенно зависят от этиологии заболевания [518].

Даже у пациентов с нормальным функциональным (секреторным) резервом ПЖ ВППЖ может быть вызвана обструкцией ГППЖ вследствие доброкачественных или злокачественных заболеваний [260, 368]. Снижение эндогенной стимуляции, которое отмечается при целиакии, сахарном диабете, воспалительных заболеваниях кишечника, а также после перенесенной операции на пищеварительном тракте, может вызывать или играть определенную роль в развитии ВППЖ [254, 260]. ВППЖ выявляется примерно у 50% пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и у 30–50% пациентов с инсулиннезависимым сахарным диабетом [258, 259, 263, 316, 344, 666] из-за атрофии экзокринной ткани ПЖ [392]. Исследования, в которых использовались данные пациентов из реестров без применения каких-либо критериев исключения и менее чувствительные методы исследования функционального состояния ПЖ, указывают на более низкую частоту развития ВППЖ, а именно: 26% при ИЗСД и 12% при инсулиннезависимом сахарном диабете [325, 415, 416].

Нарушение функции ПЖ часто наблюдается после частичной или полной гастрэктомии [165, 255, 296, 420] и развивается вследствие различных причин, например, неполноценного расщепления нутриентов, нарушения процесса опорожнения желудка, иннервации ПЖ и асинхронии, возникающей при пассаже химуса [80, 644]. ВППЖ также отмечается у пациентов с выраженным дефицитом белка. К редким причинам ВППЖ относятся синдром Швахмана — Даймонда, синдром Йохансона — Близзарда и врожденная ферментная недостаточность, например, таких ферментов, как трипсиноген или энтеропептидаза (энтерокиназа), а также изолированный дефицит амилазы, липазы или других протеаз [393]. Кроме того, если у пациентов с ВИЧ-инфекцией доказана возможность развития ВППЖ [492], то ее связь с другими заболеваниями, например, с синдромом раздраженной толстой кишки, менее очевидна [624]. Соматостатинома [47] и введение соматостатина [53, 191, 193] могут ингибировать экзокринную секрецию и, тем самым, вызывать вторичную ВППЖ [394]. Кроме того, недостаточное количество активных ферментов в

просвете кишечника может быть связано с их инактивацией, несмотря на нормальную секреторную активность ПЖ, как это происходит при гиперацидности.

Вопрос 3-4: На каком этапе течения ХП развивается ВППЖ?

Утверждение 3-4. ХП — это прогрессирующее заболевание, и на фоне развития болезни экзокринная функция постепенно угасает. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Комментарии. Развитие и сроки появления клинических проявлений ВППЖ при ХП зависят, среди прочих факторов, от причины заболевания. У пациентов с алкогольным ХП тяжелая ВППЖ со стеатореей обычно появляется через 10–15 лет после установления диагноза. У пациентов с ранним идиопатическим ХП или наследственной формой заболевания экзокринная недостаточность часто не проявляется вплоть до очень поздних стадий [152, 229], несмотря на деструктивные процессы в ткани ПЖ уже на ранних стадиях заболевания. Такая поздняя манифестация связана с большими функциональными резервами ПЖ [155, 600]. Однако, как было показано в большом ретроспективном когортном исследовании, на момент установления диагноза стеаторея уже присутствует примерно у 10% пациентов [152].

Вопрос 3-5: Можно ли диагностировать или исключить ВППЖ с помощью различных методов визуализации (морфологических исследований)?

Утверждение 3-5.1. Симптомы ХП (морфологические изменения) и функциональные нарушения обычно развиваются параллельно, хотя и не всегда. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Комментарии. Хорошо обоснован факт, что у большинства пациентов с ХП имеется связь между степенью морфологических и функциональных изменений. Однако примерно у 25% пациентов обнаруживают несоответствие между степенью морфологических и функциональных изменений [89, 249, 600]. Даже когда для выявления структурных изменений используется эндоУЗИ как наиболее чувствительный метод, нормальные результаты не всегда говорят о нормальной функции ПЖ [89,98]. Например, несмотря на нормальную

морфологическую картину, ВППЖ часто встречается у пациентов с так называемым панкреатитом малых протоков (т. е. при отсутствии расширения протоков) как одном из вариантов ХП [89]. В большом исследовании, в котором результаты эндоУЗИ и секретинного теста сравнивали с гистологическими данными в качестве стандарта, чувствительность эндоУЗИ при установлении диагноза ХП составляла 84%, а секретинного теста — 86%, тогда как сочетание двух методов давало чувствительность на уровне 100% [227]. Это означает, что морфологические или функциональные нарушения могут быть единственным признаком ХП.

Утверждение 3-5.2. Метод с-МРХПГ выявляет морфологические изменения в протоках и одновременно дает полуколичественную информацию о функциональных нарушениях [601]. **(GRADE 1С, согласованность).**

Комментарии. Учитывая приведенное выше утверждение, с-МРХПГ вероятно, является наиболее соответствующим морфологическим исследованием для оценки экзокринной функции ПЖ [601]. Степень секреции панкреатического сока можно классифицировать, используя индекс заполнения ДПК, описанный С. Matoset al. [487] (степень 0: отсутствие сока ПЖ в ДПК; степень 1: сок ограничивается объемом луковицы ДПК; степень 2: заполнение соком до нижнего изгиба; степень 3: заполнение ДПК выходит за пределы нижнего изгиба). Экзокринную функцию ПЖ считают сниженной, если индекс заполнения ДПК ниже 3-й степени. На обследование уходит примерно 45 минут. Оценка экзокринной функции ПЖ с использованием метода с-МРХПГ коррелирует с результатами исследования ФЭ-1, панкреолаурилового теста и теста Лунда [112,250, 443,558], которые используются у пациентов с ХП, а также у пациентов с другими доброкачественными или злокачественными заболеваниями ПЖ [256], включая муковисцидоз [554]. При этом меньшие показатели индекса имеют неоднозначную природу и требуют дальнейшей диагностической оценки.

Вопрос 3-6: Какой анализ/исследование клинически показаны для диагностики экзокринной недостаточности ПЖ?

Утверждение 3-6. В клинических условиях целесообразно проводить неинвазивное функциональное исследование ПЖ (ФИПЖ). Исследование ФЭ-1 является выполнимым и широко доступным и поэтому используется в этих ситуациях чаще всего, а дыхательный тест с использованием ^{13}C -смешанных триглицеридов (^{13}C -MTG-BT) представляется альтернативным вариантом обследования. Для диагностики ВНПЖ может также использоваться метод с-МРХПГ, но он дает только полуколичественные данные. **(GRADE 1B, согласованность).**

Комментарии. Фекальный эластазный тест — очень простой анализ для не прямой и неинвазивной оценки секреции ПЖ [271,278,411]. Этот анализ широко доступен и требует всего лишь небольшого образца кала для исследования. Общеизвестным является факт, что чем ниже концентрация ФЭ-1, тем выше вероятность ВНПЖ. Однако разные клинические руководства сходятся на том, что фекальный эластазный тест не позволяет исключить легкую и умеренную ВНПЖ [394]. Кроме того, отсутствует согласованная позиция относительно пороговых показателей для ВНПЖ у пациентов с ХП: предлагались цифры <15, 50, 100 и 200 мкг/г [260,269, 277], но чаще всего используют пороговое значение 200 мкг/г в соответствии с инструкцией по применению тест-набора [394]. Очень низкие значения ФЭ-1 с наибольшей вероятностью связаны с ВНПЖ, тогда как высокие значения (>500 мкг/г) позволяют врачу исключить это осложнение. Следует учитывать вероятность ложноположительных результатов из-за разжижения кала у пациентов с диареей [270]. Наконец, более специфичный моноклональный тест на ФЭ-1 (а не поликлональный) наиболее приемлем для использования в клинической практике [88].

Коэффициент абсорбции жира (КАЖ) считают «золотым стандартом» диагностики стеатореи, которая характерна для тяжелой ВНПЖ. В настоящее время это единственный тест, утвержденный Управлением США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA) для назначения и

динамического контроля за эффективностью ЗТФПЖ в клинических исследованиях. Анализ КАЖ требует от пациентов соблюдения строгой диеты, содержащей 100 г жира в день, в течение пяти дней, и сбора общего количества кала за последние три дня из этого пятидневного периода. Показатель КАЖ <93% является патологическим [155]. Помимо того, что этот анализ выявляет только тяжелую ВНПЖ, у него есть и другие ограничения, касающиеся специфичности (ложноположительные результаты при непанкреатическом нарушении абсорбции жира), доступности, исполнения всех требований по его проведению пациентами, а также ограничения, связанные с транспортировкой и работой с образцами кала в лаборатории. Поэтому в некоторых европейских странах он больше не используется.

Дыхательный тест ^{13}C -MTG-ВТ является адекватной альтернативой КАЖ — как для диагностики ВНПЖ, так и для оценки эффективности ЗТФПЖ в клинической практике [83, 84, 131]. Современные модификации теста могут выявлять легкую и умеренную ВНПЖ [438,604]. Однако и у этого теста есть ограничения, касающиеся специфичности (ложноположительные результаты при непанкреатическом нарушении абсорбции жира) [604]. Кроме того, он еще не так широко доступен, тест коммерциализирован всего в некоторых европейских странах.

Полуколичественную оценку объема секреции ПЖ можно провести с помощью с-МРХПГ. Секреция ПЖ, оцененная этим методом, коррелирует с результатами исследования ФЭ-1, хотя его чувствительность для диагностики ВНПЖ не превышает 69% [160, 419]. Кроме того, крайне мало данных, подтверждающих целесообразность применения этого метода для диагностирования ВНПЖ в клинической практике.

Только прямые тесты, требующие забора дуоденального сока в ответ на гормональную стимуляцию, например, секретинном и/или аналогом холецистокинина(или пищей), позволяют количественно оценивать экзокринную секрецию ПЖ и надежно выявлять наличие экзокринной недостаточности легкой или умеренной степени [615]. На основании этого они

были приняты в качестве стандарта [229,394,615]. Обычно эти тесты выполнялись путем введения назодуоденального зонда, хотя уже разработаны и эндоскопические варианты, которым в настоящее время отдается предпочтение в США [227] и которые все чаще используются в некоторых европейских странах. Однако, независимо от того, какой конкретно метод используется для забора сока ДПК, само обследование является инвазивным, трудоемким и дорогостоящим. Вот почему такие тесты проводят только в специализированных центрах. С другой стороны, секретин-панкреозиминный (секретин-холецистокининовый) тест и КАЖ по-прежнему необходимы для оценки информативности новых тестов, если их предполагается применять для выявления не только тяжелой экзокринной недостаточности с явной мальабсорбцией, но и легких и постепенно прогрессирующих изменений функции ПЖ.

Вопрос 3-7: Всегда ли необходимо ФИПЖ при диагностике ХП?

Утверждение 3-7. Для диагностики ХП необходимо функциональное исследование. (**GRADE 2B, высокая согласованность**).

Комментарии. Системы морфологической оценки имеют «подводные камни» как в отношении чувствительности, так и специфичности [83, 84, 88, 112, 131, 160, 227, 244, 249, 250, 256, 269, 270, 278, 411, 419, 438, 443, 446, 506, 540, 554, 558, 601, 604, 615]. Кроме того, было показано, что как морфологические, так и функциональные нарушения по отдельности могут быть единственным признаком гистологически подтвержденного ХП [227]. Таким образом, диагноз ХП основывается на комбинации клинических, гистологических, функциональных критериев, а также критериев визуализации. Доказательство нарушения экзокринной функции с помощью функционального исследования особенно необходимо в случае диагностики ХП при неубедительных морфологических данных. Кроме того, экзокринная функция учитывается в некоторых диагностических и классификационных системах [17, 33, 152, 538, 560,596]. Однако, функциональные тесты более важны для клинических исследований.

Вопрос 3-8: Следует ли проводить ФИПЖ в ходе диагностики заболевания?

Утверждение 3-8. Каждый пациент с впервые установленным диагнозом ХП должен быть обследован в отношении ВППЖ. **(GRADE 1A, высокая согласованность).**

Комментарии. Эта рекомендация основана на следующих положениях: как разъяснялось выше, у части пациентов основой для установления диагноза ХП может служить именно первичное ФИПЖ. Более того, выявление и лечение экзокринной недостаточности имеют большое значение для достижения эффективности лечения и динамического наблюдения за пациентами [16, 229,491, 625]. Однако экзокринная недостаточность может присутствовать даже при полном отсутствии или минимальных морфологических изменениях [89,98,100, 227,257, 600], поэтому морфологические исследования сами по себе не позволяют оценить экзокринную функцию. Кроме того, даже при однозначных морфологических данных в пользу ХП, клинические симптомы экзокринной недостаточности не всегда проявляются на момент установления диагноза, а отсутствие симптомов не позволяет надежно исключить экзокринную недостаточность, даже если она тяжелая и сопровождается стеатореей [152, 155,272,628]. В отличие от этого, все функциональные тесты способны выявить такие тяжелые формы заболевания.

Вопрос 3-9: Необходимо ли ФИПЖ при дальнейшем наблюдении за пациентом в случае развития/усугубления мальабсорбции?

Утверждение 3-9. Чтобы выявить нарушение пищеварения до появления явных клинических симптомов, необходимо ежегодно обследовать пациентов с ХП на предмет наличия ВППЖ. Кроме того, функциональные исследования следует повторить (если они раньше были в пределах нормы) при возникновении или усугублении симптомов и их возможной связи с ВППЖ. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Однозначно доказано, что состояние экзокринной функции у большинства пациентов вследствие прогрессирования заболевания

со временем ухудшается [152, 628]. Определение ФЭ-1, как наиболее часто используемый тест, обладает чувствительностью не выше 54–75% при легкой или умеренной ВНПЖ [271, 278, 279, 411, 615], и поэтому для диагностики прогрессирующей ВНПЖ может потребоваться его повторное проведение. Отсутствие тяжелой ВНПЖ со стеатореей [39, 40, 276, 671] или нормализация на фоне ЗТФПЖ [84] не исключает возможности развития осложнений ВНПЖ, таких как снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и мальабсорбция жирорастворимых витаминов, поэтому необходимы более чувствительные методы оценки.

Вопрос 3-10: Следует ли проводить функциональные исследования ПЖ для мониторинга результатов ферментной терапии?

Утверждение 3-10. Для оценки эффективности ЗТФПЖ в большинстве случаев достаточно убедиться в нормализации нутритивных показателей и уменьшении клинических проявлений. Если симптомы экзокринной недостаточности сохраняются даже несмотря на адекватную ЗТФПЖ, для оценки эффективности лечения рекомендуется выполнить функциональные исследования (^{13}C -MTG-ВТ, кислотный стеатокрит и тест на количество содержания жира в кале). (**GRADE 2B, высокая согласованность**).

Комментарии. Как правило, при назначении пациентам с ВНПЖ заместительной терапии наблюдается быстрое уменьшение клинических симптомов, увеличение массы тела и индекса массы тела (ИМТ). Ответ на лечение можно оценить путем оценки определенных нутритивных параметров в сыворотке крови (см. Утверждение 3-12) [390]. Последнее важно, так как отсутствие симптомов не исключает наличия остаточной ВНПЖ [84].

Вопрос 3-11: Существуют ли специальные рекомендации для особых групп пациентов?

Утверждение 3-11. Особого внимания требует скрининг на ВНПЖ у пациентов с ХП и сахарным диабетом, карциномой ПЖ или после резекции ПЖ, или резекции желудка. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Комментарии. Сахарный диабет, карциному ПЖ и резекцию ПЖ считают потенциальными осложнениями ХП [38, 229, 254, 260, 625]. С другой стороны, даже в отсутствие ХП эти заболевания и состояния могут ассоциироваться с ВНПЖ. Таким образом, у пациентов с ХП и одним из указанных состояний вероятность развития ВНПЖ повышается. После резекции желудка асинхрония, возникающая при пассаже химуса, может привести к дальнейшему ухудшению расщепления и абсорбции питательных веществ, хотя прямое влияние на секреторную способность ПЖ отсутствует [379].

Вопрос 3-12: Какие параметры в анализах крови позволяют определить степень мальнутриции?

Утверждение 3-12. Необходимо выполнить исследования индикаторов нарушения нутритивного статуса в крови, диагностическое значение которых установлено, а именно: преальбумин, ретинол-связывающий белок, 25-ОН холекальциферол (витамин D) и минералы/микроэлементы (включая сывороточное железо, цинк и магний) [276,462,605]. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. Мальнутриция, связанная с ВНПЖ, ничем не отличается от мальнутриции из-за других этиологических факторов. Следовательно, можно проводить исследование тех же показателей.

Лечение при ХП.

Хирургическое лечение ХП (PG5).

Вопрос 4-1.1: Следует ли пациентам с симптомами ХП проводить эндоскопическое вмешательство или хирургическую операцию?

Утверждение 4-1.1. Операция превосходит эндоскопическое вмешательство с точки зрения среднесрочного и долгосрочного облегчения боли у пациентов с болевым ХП. (**GRADE 2B, согласованность**).

Комментарии. Перед врачами всегда стоит вопрос выбора между эндоскопией и хирургией при лечении пациентов с ХП и расширенным протоком ПЖ (обструктивный ХП), поскольку убедительного

унифицированного подхода к лечению пациентов этой группы нет. Поэтому мы решили оценить и сравнить эффекты и осложнения хирургических и эндоскопических вмешательств по поводу болевого синдрома при обструктивном ХП и включили в наш анализ все соответствующие исследования независимо от того, являются ли они слепыми или нет, количества рандомизированных пациентов и языка, на котором опубликована статья [228, 406, 408,455,543].

Выявлены три соответствующих критериям исследования [228, 406, 408]. В двух исследованиях сравнивалось эндоскопическое вмешательство с хирургическим вмешательством с участием в общей сложности 111 пациентов: 55 пациентов в группе эндоскопического лечения и 56 — в группе хирургического лечения. По сравнению с эндоскопической группой, в хирургической группе отмечалась более высокая частота облегчения боли — как при среднесрочном наблюдении (2–5 лет: отношение рисков 1,62; 95% доверительный интервал (ДИ) от 1,22 до 2,15), так и при долгосрочном наблюдении ≥ 5 лет (отношение рисков 1,56; 95% ДИ от 1,18 до 2,05). Хирургическое вмешательство позволяло добиться улучшения КЖ и лучшей сохранности экзокринной функции ПЖ при среднесрочном наблюдении, но не позже. Однако плацебо-контролируемые исследования отсутствовали, а без них следует быть осторожным с любыми выводами. Безусловно, существует определенный эффект инвазивных процедур, однако в РКИ эффект плацебо может достигать 25%, а хирургические и эндоскопические вмешательства проводились не слепым методом. Не были выявлены различия по показателям основных постинтервенционных осложнений и смертности, и количество участников не позволяло оценить это надежно.

В третьем исследовании с участием 32 пациентов сравнивали хирургическое вмешательство (17 пациентов) и консервативное лечение (15 пациентов). В результате хирургического вмешательства у большего процента больных был отмечен эффект облегчения боли и более высокая сохранность

функции ПЖ; однако у этого исследования имелись методологические ограничения, а количество пациентов было относительно небольшим.

Что касается пациентов с обструктивным ХП и расширенным протоком ПЖ, мы считаем, то хирургическое вмешательство у них превосходит эндоскопическое вмешательство с точки зрения облегчения боли. Показатели заболеваемости и смертности, по-видимому, не отличаются между двумя вариантами вмешательства, однако проанализированные исследования не имеют достаточной статистической основы для выявления небольших различий по исходам, ожидаемых при выполнении таких методов лечения.

Вопрос 4-1.2: Каковы оптимальные сроки проведения хирургического вмешательства при ХП?

Утверждение 4-1.2a. Для достижения оптимального долгосрочного облегчения боли у пациентов, страдающих ХП, раннее хирургическое вмешательство предпочтительнее операции на более поздней стадии заболевания. (**GRADE 2B, низкая согласованность**).

Утверждение 4-1.2b. Риск развития ВНПЖ после ранней операции по поводу ХП ниже, чем после операции на поздней стадии заболевания. Резекции ПЖ имеют более высокий риск развития ВНПЖ в последующем, чем дренирующие операции. (**GRADE 2C, низкая согласованность**).

Утверждение 4-1.2c. На основании данных о влиянии ранней операции на развитие ВНПЖ в ходе дальнейшего наблюдения за пациентом невозможно составить никаких рекомендаций, поскольку проведено всего несколько исследований, и те противоречат друг другу. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Утверждение 4-1.2d. КЖ в отдаленные сроки улучшается после операции в ранние сроки (<3 лет с момента установления диагноза) по сравнению с хирургическим вмешательством на более поздней стадии заболевания. (**GRADE 2C, согласованность**).

Комментарии. Эта информация была собрана по результатам нескольких исследований [228, 403, 406, 408,455, 543,638]. Многофакторный анализ

позволил выявить, что предоперационное использование опиоидов является независимым фактором риска для более низкого комбинированного индекса физического здоровья (коэффициент $-4,81$ (от $-7,36$ до $-2,28$), $p < 0,001$). Что касается индекса психического здоровья, то и здесь предоперационное использование опиоидов также независимо ассоциировалось со сниженным КЖ (коэффициент $-5,34$ (от $-8,01$ до $-2,70$), $p < 0,001$) [81].

Поскольку данные о КЖ, включая оценку облегчения боли, в отдаленной перспективе очень скудные, в одном многоцентровом исследовании изучались эти пациент-ориентированные исходы путем сравнения результатов ранней операции и поэтапной («возрастающей») терапии, включающей эндоскопию. Включение пациентов в исследование завершено, однако результаты, включая данные периода наблюдения, будут доступны только к концу 2017 г. (исследование ESCAPE, ISRCTN № 45877994, <http://www.pancreatitis.nl>).

Вопрос 4-1.3: Какой метод хирургического вмешательства следует применять у пациентов с ХП и увеличенной головкой ПЖ?

Утверждение 4-1.3a. Дуоденум-сохраняющая резекция головки ПЖ (ДСРГПЖ) сравнивалась с традиционной панкреатодуоденэктомией (ПД). Имеющиеся данные показывают, что ДСРГПЖ и ПД одинаково эффективны в купировании боли. Показатели эндокринной и экзокринной недостаточности сопоставимы после обоих вариантов операции в краткосрочной перспективе. КЖ значительно улучшается после ДСРГПЖ по сравнению с ПД. (**GRADE 1B, согласованность**).

Утверждение 4-1.3b. Модификации ДСРГПЖ — операция Бегера и ее бернский вариант — равнозначны с точки зрения купирования болевого синдрома, послеоперационных осложнений и смертности, однако длительность операции и пребывание в стационаре являются достоверно менее продолжительными при бернском варианте операции Бегера, чем при ее классическом варианте. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Утверждение 4-1.3c. Показатели, полученные в течение длительного периода наблюдения (до 15 лет) после ДСРГПЖ, сравнивались с аналогичными

данными стандартной ПД. Имеющиеся данные долгосрочного наблюдения свидетельствуют о качественном купировании болевого синдрома у большинства пациентов без каких-либо различий между видами хирургического вмешательства по поводу болевого синдрома и критериями КЖ. Восстановление работоспособности после ДСРГПЖ значительно более быстрое и эффективное, чем после ПД. При оценке отдаленных результатов показатели эндокринной и экзокринной недостаточности были сопоставимы после обоих вариантов операции. **(GRADE 2B, высокая согласованность).**

Утверждение 4-1.3d. Отмечается незначительная тенденция к улучшению отдаленных показателей смертности после ДСРГПЖ. **(GRADE 2B, высокая согласованность).**

Утверждение 4-1.3e. Длительное наблюдение после хирургического вмешательства по модифицированным вариантам ДСРГПЖ. Различия в отдаленных результатах лечения между операцией Бегера, ее бернским вариантом и операцией Фрэя не обнаружены. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Резекция головки ПЖ представляет собой предпочтительный метод хирургического лечения при ХП, сопровождающемся увеличением ПЖ. ПД и все имеющиеся модификации ДСРГПЖ представляют собой возможные альтернативные варианты хирургического вмешательства, и все они направлены на купирование хронической резистентной боли и декомпрессию соседних органов [176].

Для оценки краткосрочных и отдаленных результатов лечения после ДСРГПЖ по сравнению с ПД при хирургическом лечении ХП с увеличением головки ПЖ был проведен систематический поиск литературы для выявления доступных СО и РКИ. В общей сложности были обнаружены 2192 цитирования, в анализ были включены один СО [176] и 12 публикаций, относящихся к семи РКИ [37, 175, 262, 397, 496, 497, 542, 550, 565, 573, 611, 675]. Критическая оценка выявила исследования с неоднородными методологическими подходами. Сводные результаты сравнения ПД с ДСРГПЖ

по поводу ХП были взяты из публикаций, посвященных РКИ, и СО с помощью метаанализа. Два РКИ, сравнивающих модификации ДСРГПЖ друг с другом (Бегер против бернского варианта, Бегер против Фрэя), были включены без метаанализа (он был невозможен из-за малой выборки). В разделе ремарок хирургические аспекты были также подкреплены нерандомизированными сведениями, если это считалось необходимым.

Утверждение 4-1.3f. Ни ДСРГПЖ, ни ПД не могут прервать прогрессирование ХП с развитием эндокринной и экзокринной недостаточности. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Комментарии. Поскольку данные о КЖ, включая оценку облегчения боли, в отдаленной перспективе очень скудные, в одном многоцентровом исследовании изучались эти пациент-ориентированные исходы путем сравнения ПД и всех модификаций ДСРГПЖ. Результаты исследования будут доступны позднее в 2017 г. (исследование ChroPac, ISRCTN № 38973832; <http://www.chro-pac-trial.eu/>).

Вопрос 4-1.4: Что считать увеличением головки ПЖ?

Утверждение 4-1.4. В норме размеры головки ПЖ значительно варьируют, хотя размер более 4 см при КТ или МРТ обычно считается увеличенным. (**GRADE 1C, согласованность**).

Комментарии. Определение увеличенной головки ПЖ относительно однородно в литературе. Широко принят в качестве одного из определяющих параметров размер головки ПЖ >35 мм [177, 367, 456] или >40 мм [184, 228]. Размер измеряют в переднезаднем направлении на изображении в поперечном срезе. Однако некоторые авторы не приводят данные о размерах головки ПЖ в своих работах, а потому эти размеры не влияют на вид хирургического вмешательства [175, 287, 574, 595]. При расширенном ГППЖ и нормальных размерах головки ПЖ необходимо провести дифференциальную диагностику IPMN главного протока.

Вопрос 4-1.5: Что считать расширением главного протока?

Утверждение 4-1.5. Если у взрослых пациентов диаметр главного протока в теле ПЖ составляет ≥ 5 мм, то выполнить дренирование протока будет под силу большинству хирургов-панкреатологов. Таким образом, именно пороговое значение в 5 мм предлагается принять в качестве определения «расширенного главного протока». **(GRADE: 1C, согласованность).**

Комментарии. Представление о том, в каком случае главный проток считать расширенным, отличается меньшей согласованностью мнений между специалистами, чем определение для увеличенной головки ПЖ, поскольку расширенными считаются протоки диаметром $>3-8$ мм. Что касается расширенных протоков ПЖ, все авторы рассматривают только максимальный диаметр и никогда не указывают длину и расположение (головное или дистальное) расширенных сегментов, как и увеличение размера паренхимы. У детей с ХП диаметр 5 мм считается достаточным основанием для назначения операции [369].

Вопрос 4-1.6: В каких случаях при ХП показана тотальная панкреатэктомия?

Утверждение 4-1.6. Выполнение тотальной панкреатэктомии рассматривается у пациентов, у которых не расширена протоковая система, не удалось добиться ответа на консервативное лечение, эндоскопическую терапию (ЭТ) и предшествующие хирургические вмешательства, а также при выраженном болевом синдроме. **(GRADE 1C, согласованность).**

Комментарии. Группа пациентов с описанными выше признаками небольшая, но именно такие больные отличаются очень высоким уровнем страданий, поэтому у этих пациентов может быть рассмотрен вопрос о проведении тотальной панкреатэктомии. Если это возможно, необходимо объединить тотальную панкреатэктомию с аутотрансплантацией островковых клеток, однако опыт проведения такой операции весьма ограничен. Эта альтернатива особенно важна для пациентов с повышенным риском развития рака ПЖ (курильщики, пациенты с наследственным панкреатитом) [650].

Вопрос 4-1.7: Как оперировать пациента с ХП с болевым синдромом, расширенным ГППЖ и нормальным размером головки ПЖ?

Утверждение 4-1.7a. У таких пациентов латеральная панкреатоеюностомия с реконструкцией петель тонкой кишки по Ру и операция Фрэя обеспечивают сопоставимое купирование болевого синдрома (низкое качество доказательной базы). В то же время, невозможно дать четкие рекомендации по предпочтительному хирургическому методу для этих пациентов. **(GRADE 2B, высокая согласованность).**

Утверждение 4-1.7b. Вероятно, и панкреатоеюностомия с реконструкцией петель тонкой кишки по Ру, и операция Фрэя обеспечивают одинаковый уровень купирования болевого синдрома у пациентов с расширенным главным протоком и нормальным размером головки ПЖ. **(GRADE 2B, высокая согласованность).**

Комментарии. По данным литературы, пациенты с подтвержденным нормальным размером головки ПЖ и расширенным ГППЖ в прошлом традиционно лечились методом панкреатоеюностомии с реконструкцией по Ру в модификации Partington — Rochelle. Результаты операции Бегера в подобной ситуации изучались только в одном ретроспективном исследовании [619]. Результаты оценивали на основании размеров головки железы: хороший результат (опиаты отменены) наблюдался у 3 из 11 (27%) пациентов без увеличения головки и у 13 из 16 пациентов (81%) с увеличением головки ($p=0,018$) [619]. В некоторых недавних работах пациентам выполняли панкреатоеюностомию и/или операцию Фрэя в соответствии с предпочтениями хирурга или периодом исследования. Характеристики исследования и результаты панкреатоеюностомии с формированием петли тонкой кишки по Ру и операции Фрэя приведены в «Дополнительных материалах», таблица S4 (исключены работы, в которые вошли пациенты с так называемой воспалительной массой головки) [586].

Среди пациентов, включенных в эти работы, наблюдалась большая гетерогенность из-за различной распространенности других состояний,

сопровождающихся болью (псевдокисты, обструкция желчных путей) и сохраняющегося потребления алкоголя, что затрудняет сравнение результатов. В одной работе [586] широко раскрывали протоковую систему (ГППЖ), включая проток в области головки. В другой работе [587] широкое дренирование с помощью раскрытия протока в головке ПЖ с или без резекции паренхимы ассоциировалось со значительно лучшим контролем боли.

Вопрос 4-1.8: Существует ли связь исходов операций с опытом проведения операций по поводу ХП? Если да, то каким должен быть минимальный годовой объем операций (потенциально основываясь на онкологических операциях)?

Утверждение 4-1.8. Для хирургического лечения ХП рекомендуется выбирать хирургические центры с большим опытом и объемом проведения операций на ПЖ. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. Систематический поиск в базах PubMed, Embase и Cochrane не обнаружил публикаций на тему влияния опыта лечебного учреждения или хирургического опыта на качество хирургического лечения ХП. Таким образом, для хирургического лечения ХП рекомендуется выбирать хирургические центры с большим опытом и объемом проведения операций. Что касается резекции ПЖ (по поводу рака ПЖ), было выявлено несколько публикаций, в которых идет речь о преимуществах (в контексте показателей смертности) хирургических центров (отделений) с большим объемом операций [189, 503, 633, 634, 672].

Пороговым значением (малый объем против большого объема операций в центре/отделении) считается от 10 до 20 операций в больнице за год. Хирургическое лечение ХП обычно проводится в опытных центрах (отделениях) хирургии ПЖ, поскольку пациентов с ХП значительно меньше, чем пациентов с раком ПЖ. Т. к. резекция железы по поводу ХП технически сходна с резекцией по поводу рака ПЖ, общее количество резекций ПЖ важнее, чем частота хирургического вмешательства именно по поводу ХП. Как и при резектабельном раке ПЖ, решение о хирургическом вмешательстве при

ХП должно приниматься на многопрофильном консилиуме (МПК) специалистов, в который входят врач-эндоскопист и гастроэнтеролог [516]. Это позволяет использовать индивидуальный лечебный подход, чтобы для каждого пациента можно было рассмотреть все варианты нехирургического лечения. При ХП улучшение КЖ/купирование болевого синдрома считается главным показателем результата лечения, а смертность — вторичным показателем результата.

Вопрос 4-1.9: Какова роль и результат хирургического лечения при бороздчатом (парадуоденальном) панкреатите (groovepancreatitis)?

Утверждение 4-1.9. Хирургическое вмешательство назначается только тогда, когда медикаментозные и эндоскопические варианты лечения потерпели неудачу. Хирургическое вмешательство должно быть направлено на облегчение боли и/или ее полное купирование, а также на решение проблемы мальнутриции (увеличение массы тела) при условии, что пациент прекратит употребление алкоголя и наркотиков. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. Бороздчатый панкреатит является редкой, но очень конкретной формой ХП, которая может вызывать боль у пациентов с этим заболеванием [317]. Он представляет собой большую проблему для диагностики [128].

Вопрос 4-1.10: Каковы оптимальные сроки для проведения операции у пациентов, страдающих бороздчатым панкреатитом?

Утверждение 4-1.10. Первичное лечение бороздчатого панкреатита должно включать медикаментозную терапию, иногда может быть эффективным эндоскопическое дренирование. Если эти подходы не дают положительного эффекта, пациента следует направить на операцию. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Вопрос 4-1.11: Какой вариант операции считается наиболее подходящим для бороздчатого панкреатита?

Утверждение 4-1.11. В руках квалифицированных хирургов ПД является наиболее подходящим вариантом хирургического вмешательства у пациентов с бороздчатым панкреатитом («Дополнительные материалы», таблица S5). **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. По этой теме РКИ не проводились, поэтому все рассмотренные исследования представляют собой обсервационные когортные исследования или ретроспективные анализы. Качество доказательной базы предсказуемо низкое и подверглось влиянию систематической ошибки отбора. Кроме того, нам не удалось найти ни одного исследования, сравнивающего результаты медикаментозного, эндоскопического и хирургического лечения. Примечательно, что отсутствуют исследования, которые бы сравнивали органосохраняющие варианты операции со щадящими железу операциями. Операции, не затрагивающие железу, описывались как хирургические вмешательства, в которые вовлекалась только ДПК, а вовлечение ПЖ может быть определено исключено. Аргументом в пользу ПД является то, что существует небольшой, но не поддающийся количественной оценке риск развития рака ПЖ у пациентов с предполагаемым бороздчатым панкреатитом [72].

Медикаментозное лечение экзокринной недостаточности ПЖ (РГ6).

Вопрос 4-2.1: Каковы показания для назначения ЗТФПЖ при ХП?

Утверждение 4-2.1. ЗТФПЖ показана пациентам с ХП и ВНПЖ при наличии клинических симптомов или лабораторных признаков мальабсорбции. Для выявления признаков мальабсорбции рекомендуется провести соответствующую оценку мальабсорбции. **(GRADE 1A, высокая согласованность).**

Комментарии. ВНПЖ при ХП закономерно ассоциируется с биохимическими признаками мальнутриции [164]. Классическим показанием для ЗТФПЖ является стеаторея с экскрецией жира с калом >15 г/сут. Т.к. количественное определение жиров в кале часто не проводится, показаниями к

заместительной ферментной терапии также являются патологические результаты ФИПЖ в сочетании с клиническими симптомами мальабсорбции или антропометрическими и/или биохимическими признаками мальнутриции [12, 91, 235,238,605]. К таким симптомам относят потерю массы тела, диарею, выраженный метеоризм и флатуленцию, а также боли в животе с диспепсией. Выраженное снижение нутритивных показателей, связанное с ВНПЖ и являющееся показанием к назначению ЗТФПЖ, включает уровни жирорастворимых витаминов, преальбумина, ретинол-связывающего белка и магния [605]. Если симптомы ВНПЖ не являются очевидными, то можно назначать терапию препаратами ферментов ПЖ *ex juvantibus* в течение 4–6 недель.

Вопрос 4-2.2: Какие ферментные препараты предпочтительны?

Утверждение 4-2.2. Микросферы в кишечнорастворимой оболочке или минимикросферы размером <2 мм являются препаратами выбора при ВНПЖ. Микро- или минитаблетки размером 2,2–2,5 мм также могут быть эффективными, хотя научных данных на этот счет при ХП намного меньше и они ограничены. Сравнительные клинические исследования различных ферментных препаратов отсутствуют. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Эффективность ферментных препаратов ПЖ зависит от ряда факторов: а) смешивание с пищей; б) эвакуация из желудка вместе с пищей; в) смешивание с дуоденальным химусом и желчными кислотами; г) быстрое высвобождение ферментов в ДПК.

Препараты ферментов ПЖ представлены в лекарственной форме в виде рН-чувствительных минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой, которая защищает ферменты от кислоты желудочного сока и быстро растворяется при рН 5,5 в ДПК, что ведет к высвобождению ферментов [363, 537]. Эффективность минимикросфер с рН-чувствительной кишечнорастворимой оболочкой у пациентов с ХП была продемонстрирована в нескольких недавних исследованиях [490,507, 561,677]. Препараты с

кишечнорастворимой оболочкой показали более высокую эффективность, чем обычные препараты без такой оболочки [180]. Недавно проведенный Кокрановский обзор по проблеме эффективности препаратов ферментов ПЖ у больных с панкреатической недостаточностью, вызванной муковисцидозом, продемонстрировал более высокую эффективность микросфер с кишечнорастворимой оболочкой по сравнению с таблетками с кишечнорастворимой оболочкой [623]. Было показано, что минимикросферы диаметром 1,0–1,2 мм эвакуируются из желудка одновременно с пищей и имеют более высокую терапевтическую эффективность по сравнению с микросферами размером 1,8–2,0 мм, которые, тем не менее, работают удовлетворительно [298].

Вопрос 4-2.3: Как следует принимать препараты ферментов ПЖ?

Утверждение 4-2.3. Пероральные препараты панкреатических ферментов должны равномерно распределяться в течение дня между всеми основными и промежуточными приемами пищи. (**GRADE 1A, высокая согласованность**).

Комментарии. Эффективность препаратов ферментов ПЖ предполагает смешивание ферментов и химуса. Таким образом, ферментные препараты следует принимать во время еды. Если за один прием пищи нужно принимать больше одной капсулы/таблетки, разумно будет принять одну часть дозы в начале еды, а остальные распределить в течение всего приема пищи [194, 272].

Вопрос 4-2.4: Какова оптимальная доза ферментных препаратов при ВППЖ на фоне ХП?

Утверждение 4-2.4. Рекомендованная минимальная доза липазы составляет 40 000–50 000 PhU (фармакологических единиц) с основными приемами пищи и половинная — с промежуточными приемами пищи. (**GRADE 1A, высокая согласованность**).

Комментарии. Несмотря на то, что ферментные препараты включают большое количество пищеварительных ферментов ПЖ, дозировка препаратов основывается на активности липазы. Рекомендуемая начальная доза составляет около 10% дозы липазы, которая секретруется в ДПК после обычного приема

пищи в физиологических условиях [379]. Это означает, что для переваривания обычной пищи требуется минимальная активность липазы на уровне 30 000 IU (международных единиц). Поскольку 1 IU липазы равна 3 PhU, минимальное количество липазы, необходимое для переваривания нормальной пищи, составляет 90 000 PhU (эндогенно секретируемые ферменты и ферменты, принимающиеся *per os*, вместе взятые).

В клинических исследованиях изучались различные препараты ферментов, которые назначались в разных дозах. Ферментативная активность указывается в различных коммерчески доступных препаратах в соответствии с правилами, установленными Международной фармацевтической федерацией (Federation Internationale Pharmaceutique, FIP), Европейской Фармакопеей (European Pharmacopoeia, PhEur) или Фармакопеей США (United States Pharmacopoeia, USP). Эквивалентность между различными единицами измерения выглядит следующим образом: для липазы — 1 единица FIP/PhEur unit = 1 единица USP; для амилазы — 1 единица FIP/PhEur unit = 4,15 единицы USP; для протеаз — 1 единица FIP/PhEur unit = 62,5 единицы USP [636]. Таким образом, поскольку единицы FIP, PhEur и USP эквивалентны для липазы, клинические исследования, оценивающие эффективность различных препаратов и доз для расщепления жира, можно сравнить напрямую. Самые последние и хорошо методологически построенные РКИ продемонстрировали эффективность ЗТФПЖ с применением минимикросфер с кишечнорастворимой оболочкой в дозе от 40 000 до 80 000 PhEur units липазы на каждый основной прием пищи и в половинной дозе на каждый промежуточный прием пищи на один перекус [168, 194, 196, 466, 507, 561]. Исследования, изучавшие эффективность микросфер с кишечнорастворимой оболочкой, показали сходную эффективность для доз в диапазоне от 10 000 до 40 000 PhU липазы на прием пищи, что указывает на отсутствие дозозависимого эффекта у этих препаратов [198, 199, 466].

Вопрос 4-2.5: Как оценивать эффективность ЗТФПЖ?

Утверждение 4-2.5. Об эффективности ЗТФПЖ можно объективно судить по облегчению симптомов, связанных с мальдигестией (например, стеаторея, снижение массы тела, метеоризм), и нормализации нутритивного статуса пациентов. У пациентов, не ответивших на лечение, может оказаться полезным использование функциональных исследований ПЖ (определение КАЖ или ^{13}C -MTG-BT) параллельно с приемом ферментных препаратов. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Несмотря на то, что исчезновение клинических симптомов мальабсорбции обычно считается самым важным критерием успеха ЗТФПЖ, что связано с улучшением КЖ [549], более поздние исследования продемонстрировали, что облегчение симптомов не всегда ассоциируется с нормализацией нутритивного статуса [84]. Недавний обзор подтверждает концепцию контроля нормализации нутритивных параметров (и антропометрических, и биохимических) как оптимального способа оценки эффективности ЗТФПЖ [390].

Если симптомы не отвечают на лечение или отвечают только частично, это может быть связано с другими механизмами. Несколько исследований показали, что дыхательные тесты с использованием ^{13}C -меченых липидов обеспечивают хорошую оценку расщепления жира и экскреции жира с калом и поэтому пригодны для мониторинга эффективности ферментной заместительной терапии [84,164,251]. Успех заместительной терапии нельзя оценить по результатам фекального эластазного теста, т. к. при этом измеряется только концентрация натурального человеческого фермента, а не терапевтически введенного фермента, содержащегося в панкреатине. Анализ экскреции химотрипсина с калом не дает информации о влиянии ферментной заместительной терапии на пищеварение и абсорбцию питательных веществ; однако его можно использовать для проверки комплаенса (низкие значения соответствуют неправильному приему препаратов) [229].

Вопрос 4-2.6: Как следует поступать в случае неудовлетворительного клинического ответа?

Утверждение 4-2.6. В случае неудовлетворительного клинического ответа следует увеличить дозу ферментов (удвоить или утроить) или добавить к терапии ингибитор протонной помпы (ИПП). Если эти терапевтические стратегии окажутся безуспешными, следует искать другую причину мальдигестии. **(GRADE 2B, высокая согласованность).**

Комментарии. Рекомендованная начальная доза на уровне 10% активности от совокупно секреторируемой в ДПК липазы после нормального приема пищи (см. выше) будет достаточной для предотвращения мальабсорбции и стеатореи более чем у половины пациентов. Хотя убедительных научных данных, подтверждающих это, недостаточно, клинический опыт показывает, что некоторым пациентам требуется удвоение этой дозы или тройная доза, которые оказываются эффективными. Ингибирование желудочной секреции с помощью H_2 -блокаторов или ИПП может быть эффективным у пациентов с недостаточным ответом на начальную дозу ферментного препарата [90, 91, 470]. Пока остается неясным, что более эффективно у этих пациентов — повышение дозы ферментного препарата или добавление ИПП, хотя обе стратегии следует рассматривать как приемлемые. Если желудочная секреция подавляется, то в случае недостаточного клинического ответа может использоваться препарат панкрелипазы без оболочки.

У пациентов с ХП часто отмечается патологическая бактериальная колонизация кишечника [336]. Это может рассматриваться в качестве возможной причины резистентности симптомов и других нарушений, если указанные выше меры не увенчались успехом.

Вопрос 4-2.7: Стоит ли добавлять ИПП к препаратам панкреатических ферментов при лечении ВППЖ при ХП?

Утверждение 4-2.7. Добавление ИПП к пероральным панкреатическим ферментам может быть полезным при недостаточном клиническом ответе на ЗТФПЖ. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Несколько РКИ показали, что дополнительное подавление желудочной секреции может повысить эффективность ЗТФПЖ по сравнению с приемом только панкреатина [91,188, 646,663]. Однако в эти исследования было включено крайне незначительное количество пациентов с ВПЖ различной этиологии. Кроме того, изучались различные препараты панкреатина и различные лекарственные средства для подавления желудочной секреции (различные антагонисты H_2 -рецепторов и/или ИПП). Таким образом, рекомендация по добавлению ИПП к пероральным панкреатическим ферментам у пациентов с неудовлетворительным ответом на ЗТФПЖ основана только на данных доказательности умеренного уровня. Анализ по подгруппам показал, что добавление ИПП приводит к значительному улучшению и даже нормализации переваривания жира у пациентов с ВПЖ и неполным ответом на ферментную заместительную терапию [470]. И наоборот, пациенты с адекватным ответом на ферментную заместительную терапию не получали пользу от дополнительного назначения ИПП [470, 575] («Дополнительные материалы», таблица S6). Это, вероятно, объясняет, почему недавний ретроспективный анализ большой базы данных не показал превосходства на абсорбцию жира ЗТФПЖ у пациентов, которые получали терапию для подавления желудочной секреции по другим показаниям в ходе исследования [575].

Эндоскопическая терапия (ЭТ) (РГ7).

Вопрос 4-3.1a: Каким пациентам следует предлагать ЭТ?

Утверждение 4-3.1a. У пациентов с неосложненным ХП с болевым синдромом и расширенным ГППЖ рекомендуется назначать ЭТ в качестве терапии первой линии после недостаточно эффективного медикаментозного лечения и после обсуждения на МПК. Клинический ответ на ЭТ оценивают через 6–8 недель; и если он оказывается неудовлетворительным, этот случай следует повторно обсудить на МПК врачей-эндоскопистов, хирургов и радиологов и рассмотреть варианты хирургического вмешательства, особенно

это касается пациентов с прогнозируемым плохим исходом после ЭТ. Лечение осложнений, связанных с ХП, обсуждается ниже. **(GRADE 2B, согласованность).**

Вопрос 4-3.1b: Имеет ли смысл рассматривать проведение ЭТ при бессимптомном ХП?

Утверждение 4-3.1b. При бессимптомном и неосложненном ХП ЭТ не имеет никакого смысла. **(GRADE 2B, согласованность).**

Комментарии. У пациентов с неосложненным ХП без болевого синдрома ни одно исследование не продемонстрировало какой-либо пользы от ЭТ, в т. ч. для лечения экзокринной или эндокринной недостаточности ПЖ [265,396,409]. Тем не менее, некоторые осложнения ХП можно считать показаниями к такой терапии, даже если они протекают бессимптомно, например, в некоторых случаях билиарные стриктуры и псевдокисты ПЖ (ПКПЖ), о чем речь пойдет ниже.

Вопрос 4-3.1с: Насколько сопоставима ЭТ с хирургическим лечением относительно сроков, эффективности и стоимости?

Утверждение 4-1.3с. В большинстве случаев именно ЭТ выполняется в первую очередь, а хирургическое вмешательство оставляют для меньшей части пациентов, у которых болевой синдром плохо отвечает на ЭТ. В одном рандомизированном исследовании было установлено, что ЭТ имеет меньшую эффективность, чем хирургическое вмешательство, но в это исследование входило небольшое количество строго отобранных пациентов с поздними стадиями заболевания. **(GRADE 2B, согласованность).**

Комментарии. В одном РКИ, в котором сравнивали результаты эндоскопического дренирования под контролем эндоУЗИ с оперативным лечением по поводу неосложненной ПКПЖ у 40 пациентов, было выявлено, что эндоскопическое дренирование значительно превосходило хирургическое вмешательство с точки зрения стоимости, продолжительности пребывания в стационаре и КЖ в течение трех месяцев после вмешательства [233]. При медиане наблюдения в течение 18 месяцев клинические исходы и КЖ были

одинаковыми в обеих группах. Общая средняя стоимость лечения была ниже у пациентов, которым была выполнена ЭТ, по сравнению с операцией (7011 против 15 052 долларов США). Более того, большой обзор несравнительных ретроспективных исследований эндоскопического и хирургического вмешательств, включавших в общей сложности 787 пациентов, показал сходную заболеваемость (13,3% против 16,0% соответственно) и частоту отдаленного рецидива ПКПЖ (10,7% против 9,8% соответственно), но показатели смертности были ниже после эндоскопического вмешательства (0,2% против 2,5% соответственно)[502].

Наконец, ЭТ не оказывает существенного влияния на решение о последующем хирургическом лечении, если оно становится необходимым.

Вопрос 4-3.1d: У каких пациентов отмечается наилучший ответ на ЭТ?

Утверждение 4-3.1d. К факторам, которые могут помочь выявить пациентов, потенциально наилучших «респондентов» на ЭТ, относятся локализация обтурирующих камней в головке ПЖ, отсутствие стриктуры ГППЖ, небольшие продолжительность заболевания и частота болевых приступов перед ЭТ. (**GRADE 2B, согласованность**).

Комментарии. Независимые факторы, связанные с долгосрочным (>2 лет) облегчением болевого синдрома после ЭТ по поводу ХП, включают локализацию обтурирующих кальцификатов в головке ПЖ (наиболее надежный прогностический фактор благоприятного исхода, выявленный в одном РКИ) [654], короткую длительность заболевания и низкую частоту болевых приступов перед ЭТ, полное отсутствие камней в ГППЖ и отсутствие стриктуры ГППЖ при первичной ЭТ, а также отказ от употребления алкоголя и курения при последующем наблюдении [173, 395, 409,488]. Длительность заболевания до ЭТ оценивали по датам первых приступов боли, и в большинстве исследований получили лучшие клинические результаты у пациентов с более короткой длительностью заболевания.

Вопрос 4-3.2a: Каковы показания к экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии (ЭУВЛ)?

Утверждение 4-3.2a. ЭУВЛ можно рассматривать в качестве терапии первой линии при наличии более крупных, рентгеноконтрастных камней (≥ 5 мм), обтурирующих ГППЖ, и, как правило, эта процедура сопровождается последующим эндоскопическим извлечением фрагментов камней, хотя в условиях отделений с большим опытом проведение только ЭУВЛ может быть экономически более выгодным вариантом (сильная рекомендация, доказательства умеренного качества). Мы предлагаем перед ЭУВЛ выполнить КТ без контрастирования для определения локализации, размера, количества и плотности камней (слабые рекомендации, доказательства низкого качества). **(GRADE 2C, согласованность).**

Комментарии. ЭУВЛ является «золотым стандартом» нехирургического удаления камней из ГППЖ. Метаанализ 17 исследований (включавших в общей сложности 491 пациента) показал, что ЭУВЛ позволяет эффективно удалять камни из ГППЖ и уменьшать болевой синдром, связанный с ХП [318]. ЭУВЛ очень эффективна при фрагментации рентгеноконтрастных камней ПЖ: СО 11 работ подтвердил, что ЭУВЛ позволила успешно дробить камни у 89% из 1149 пациентов [459]. Тем не менее, в одном РКИ с длительным наблюдением при сравнении результатов хирургической операции с эндоскопией плюс ЭУВЛ установлено, что операция была более эффективной, чем комбинация эндоскопии и ЭУВЛ при наличии более крупных камней [228,406].

В целом, не следует пытаться извлекать камни с использованием корзинки Dormia без предшествующей литотрипсии, т. к. этот подход не дает результата у большинства пациентов (83% и 91% в двух исследованиях с участием 46 и 125 пациентов соответственно) [212, 488]. Кроме того, он сопровождается относительно высокой частотой осложнений [430].

Вопрос 4-3.2b: Существуют ли какие-то конкретные характеристики камней, предпочтительные для этого метода лечения (размер и локализация камня)?

Утверждение 4-3.2b. ЭУВЛ следует проводить при камнях с минимальным диаметром 2–5 мм, начиная с головки ПЖ и продвигаясь вглубь

головки, чтобы получить возможность удаления фрагментов камня. (**GRADE 2C, согласованность**).

Комментарии. В большинстве исследований камни, которые отбирались для проведения ЭУВЛ, были, в основном, рентгеноконтрастными и обтурирующими ГППЖ с минимальным размером 2–5 мм [73, 173, 264, 265, 395, 398, 488, 541, 654, 656]. Эндоскопическое удаление из ГППЖ камней, которые подверглись ЭУВЛ, чаще всего проводят в случае одиночных камней и камней, ограниченных головкой ПЖ [173, 202, 398, 409, 654]. Другие факторы, указывающие на возможность полного удалением камней из ГППЖ и требующие подтверждения, включают: а) плотность камня <820 единиц Hounsfield (проспективное исследование, 128 пациентов) [202], б) в/в введение секретина во время ЭУВЛ (ретроспективное исследование, 233 пациента) [664] и в) ЭРХПГ, выполненная через >2 дня после ЭУВЛ по сравнению с процедурой, выполненной через ≤2 дня после ЭУВЛ (ретроспективное исследование, 30 пациентов) [648].

Вопрос 4-3.2с: Каковы потенциальные показания для лечения только с помощью ЭУВЛ?

Утверждение 4-3.2с. ЭУВЛ, возможно, один из самых эффективных вариантов лечения с точки зрения затрат, но ее лучше выполнять только в отделениях/центрах, имеющих опыт проведения этой процедуры. (**GRADE 2C, согласованность**).

Комментарии. ЭУВЛ без последующей ЭРХПГ может также использоваться для лечения неосложненного ХП с болевым синдромом: в двух исследованиях без контрольных групп сообщалось о спонтанном выходе камня из ГППЖ у 70–88% из 350 пациентов, а при оценке через 44 месяца у 78% пациентов было подтверждено купирование боли [617, 656]. В одном РКИ, в котором сравнивали проведение только ЭУВЛ с ЭУВЛ в сочетании с ЭРХПГ у 55 пациентов [654], единственными значимыми различиями между группами были более длительное пребывание в стационаре и более высокая стоимость лечения в группе ЭУВЛ в сочетании с ЭРХПГ.

Вопрос 4-3.2d: Какие осложнения развиваются после ЭУВЛ?

Утверждение 4-3.2d. Панкреатит является наиболее частым осложнением ЭУВЛ. (**GRADE 2C, согласованность**).

Комментарии. В проспективном исследовании с участием 634 пациентов, в котором применялся протокол лечения, позволявший различать осложнения, связанные с ЭУВЛ и ЭРХПГ (ЭРХПГ выполнялась после последней процедуры ЭУВЛ), 99 осложнений было отнесено на счет ЭУВЛ (15,6% пациентов, 6,7% процедур ЭУВЛ), 16 из которых были классифицированы как средней тяжести или тяжелые (2,5% пациентов). На панкреатит после литотрипсии приходится две трети всех осложнений [577]. К другим нежелательным явлениям, связанным с ЭУВЛ, которые регистрировались в крупных исследованиях, относились панкреатит, кожная эритема, гематурия, желудочно-кишечные кровотечения, вклинение камня (острое ущемление камня в сосочке, из-за чего возникает расширение ГППЖ), подкапсулярная гематома печени и перфорация [264, 265, 409, 577, 656].

Вопрос 4-3.2e: Какова частота отдаленных рецидивов болевого синдрома после проведения ЭУВЛ изолированно или в сочетании с эндоскопическим удалением камня?

Утверждение 4-3.2e. В отдаленной перспективе рецидивы боли, требующие применения анальгетиков или более инвазивных методов лечения, регистрируются у 5–45% пациентов. (**GRADE 2B, согласованность**).

Комментарии. Долгосрочное полное или частичное облегчение болевого синдрома после ЭУВЛ в сочетании с ЭРХПГ отмечалось у 70–96% пациентов, которые проанализированы в пяти ретроспективных исследованиях («Дополнительные материалы», таблица S7) [265, 396, **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**, 409]. В вышеупомянутом РКИ, в котором сравнивали проведение только ЭУВЛ с ЭУВЛ и последующей ЭРХПГ у 55 пациентов, в конце периода наблюдения (51 месяц) у 31 пациента (56%) рецидивы боли отсутствовали, причем разницы между обеими лечебными группами не было.

Вопрос 4-3.3а: Какова дефиниция доминантной стриктуры ГППЖ? Каковы отдаленные последствия дилатации стриктуры протока, временной установки одиночного пластикового стента, временной установки нескольких пластиковых стентов?

Утверждение 4-3.3а. Доминантные стриктуры ГППЖ в головке ПЖ— это стриктуры, вызывающие супрастенотическое расширение ГППЖ диаметром ≥ 6 мм, или стриктуры, препятствующие оттоку контрастного вещества. Изолированная дилатация стриктуры дает неутешительные результаты, тогда как более чем у двух третей пациентов с временно установленными пластиковыми стентами достигаются удовлетворительные результаты. (**GRADE 1C, согласованность**).

Комментарии. Как правило, широко применяется вышеупомянутая дефиниция [218, 659]. Изолированная дилатация стриктуры без сочетания с другими методами — это нестандартный вариант лечения стриктур ГППЖ [459]. Это же справедливо и в отношении установки одиночного пластикового стента на непродолжительное время (6 месяцев), даже если это стентирование проводится в сочетании с повторной баллонной дилатацией стриктуры [213].

В пяти ретроспективных исследованиях серии случаев с длительным (≥ 24 месяцев) наблюдением и участием 348 пациентов [211, 402, 410, 585] облегчение болевого синдрома отмечено у 62–83% пациентов со средним периодом наблюдения в течение 24–69 месяцев после удаления одиночного пластикового стента. В самом крупном исследовании после стентирования в течение 23 месяцев (медиана) у 62% пациентов сохранялся удовлетворительный контроль боли без замены панкреатического стента в течение 27 месяцев (медиана). Большинство рецидивов болевого синдрома, требовавших нового стентирования, отмечали в течение первого года после удаления стента (79%), причем почти у всех (97%) рецидив развился примерно через 24 месяца. Следовательно, если состояние пациента остается стабильным в течение первого года после удаления стента, то более поздний рецидив и необходимость повторного стентирования уже менее вероятны.

Результаты установки нескольких пластиковых стентов были проанализированы только в одном исследовании, которое включало 19 пациентов [448]. Медиана количества стентов, одновременно установленных в течение 7 месяцев, составляла 3 стента (8,5–11,5 Fr). При средней продолжительности дальнейшего наблюдения на уровне 38 месяцев после удаления стента у 84% (16/19) пациентов боль не возобновилась («Дополнительные материалы», таблица S8).

Вопрос 4-3.3b: При временной установке пластиковых стентов, какая конструкция, длина и диаметр стента считаются наиболее подходящими?

Утверждение 4-3.3b. Мы рекомендуем использовать прямой полиэтиленовый стент (8,5–10 Fr) для ПЖ с минимально возможной длиной, подобранный с учетом расположения стриктуры ГППЖ. (**GRADE 1C, согласованность**).

Комментарии. Выбор стентов зависит от выраженности стриктуры (ограничивающей максимальный диаметр стента, который может проходить область стриктуры), ее локализации (которая влияет на длину стента) и формы ГППЖ (возможен сложный анатомический вариант, например, *ansa pancreatica*).

Несмотря на то, что в ходе сравнительного исследования было установлено, что окклюзия стентов ассоциируется с диаметром стента $>8,5$ Fr [489], более крупное клиническое исследование показало, что пациенты со стентами размером $\leq 8,5$ Fr ($n=129$, 79%) госпитализировались по поводу боли в животе в три раза чаще, чем пациенты со стентами размером 10 Fr ($n=34$, 21%) [192]. В 2006 г. был предложен новый S-образный стент размером 10 Fr для предотвращения миграции стента [203], но, несмотря на хорошие результаты в одном небольшом исследовании, в настоящее время он не используется.

Вопрос 4-3.3c: Какова наиболее приемлемая частота замены стентов?

Утверждение 4-3.3c. Замену стента можно выполнять либо с регулярными интервалами (например, каждые три месяца), либо «по

требованию», если речь идет о пациентах с рецидивом боли и расширением ГППЖ. (**GRADE 1B, согласованность**).

Комментарии. Замена стента «по требованию» является предпочтительной стратегией, поскольку продолжительность клинического эффекта стента непредсказуема и не коррелирует с закупоркой стента [214]. Если выдерживалась стратегия «по требованию», то необходимость в замене стента возникала в среднем через 8–12 месяцев. Критерии, которые применяются при ЭРХПГ для прекращения стентирования ГППЖ, включают адекватный отток контрастного вещества через 1–2 мин после заполнения протоков вверх по ходу движения от места стриктуры после удаления стента, легкое продвижение катетера размером 6 Fr через участок стриктуры и уменьшение степени локального сужения [211, 402, 410]. Обращает на себя внимание тот факт, что для облегчения боли полное разрешение стриктуры не требуется [213, 410].

Вопрос 4-3.3d: Каковы показания к стентированию стриктур ГППЖ? Каковы критерии отсутствия необходимости повторного стентирования после удаления стента?

Утверждение 4-3.3d. Мы рекомендуем лечить доминантные стриктуры ГППЖ, расположенные в головке ПЖ и сопровождающиеся болевым синдромом, путем установки одиночного пластикового стента как минимум на 12 месяцев с по крайней мере однократной плановой заменой стента в течение года. Критериями, которые определяют отсутствие необходимости повторного стентирования после удаления стента, считают адекватный отток контрастного вещества в ДПК и легкое прохождение катетера размером 6 Fr через остаточный участок стриктуры, подвергшейся дилатации (**GRADE 1B, согласованность**).

Комментарии. Удовлетворительные результаты, представленные в таблице 4.3-2, были получены в результате указанного выше подхода к лечению. Множественное стентирование пластиковыми стентами — еще один вариант лечения, но он технически более сложный и его эффективность

никогда не сравнивали со стентированием одиночным пластиковым стентом [448]. Критерии, которые учитываются при ЭРХПГ в отношении отсутствия необходимости стентирования: адекватный отток контрастного вещества через 1–2 мин после заполнения протоков выше стриктуры после удаления стента, легкий проход катетера размером 6 Fr через участок стриктуры и уменьшение выраженности локального сужения [211, 402, 410]. Обращает на себя внимание тот факт, что для облегчения боли полное разрешение стриктуры не требуется [213,410].

Вопрос 4-3.3е: Какова дефиниция рефрактерных стриктур ГППЖ и как их лечить?

Утверждение 4-3.3е. Рефрактерные стриктуры ГППЖ определяются как стойкие манифестирующие клинически доминантные стриктуры, которые сохраняются через год после установки одного стента. Для лечения рефрактерной стриктуры ГППЖ мы рекомендуем прибегнуть к множественному стентированию ПЖ или к пробной установке на период в 3–6 месяцев покрытого оболочкой самораскрывающегося металлического стента (ПО-СРМС) или к операции панкреатоеюностомии. **(GRADE 2C, согласованность).**

Комментарии. Вышеупомянутое определение обычно широко применяется [218,302]. Для лечения рефрактерных стриктур ГППЖ, помимо введения множества пластиковых стентов, возможна временная установка ПО-СРМС, хотя непокрытые и частично покрытые оболочкой самораскрывающегося металлические стенты (СРМС) показали неутешительные результаты [206]. В пяти недавно проведенных исследованиях сообщались обнадеживающие результаты при применении ПО-СРМС у 61 пациента, однако период наблюдения после удаления стента в этой группе был коротким (см. табл. 4.3-2) [302, 439, 643]. Облегчение боли было зарегистрировано у 40 из 48 пациентов (83%). Оптимальная продолжительность лечения с помощью ПО-СРМС должна, вероятно, составлять около 3–6 месяцев. Кроме того, недавно проведенный СО показал, что как ПО-СРМС, так

и множественные пластиковые стенты дают одинаково хорошие результаты [114].

Вопрос 4-3.3f: Как соотносятся по показаниям, отдаленным результатам и осложнениям установка временного одиночного пластикового стента, временное множественное стентирование пластиковыми стентами, временная установка СРМС и баллонная дилатация?

Утверждение 4-3.3f. Чаще всего используются панкреатические стенты из полиэтилена размером 10 Fr, адаптированные к форме ГППЖ и длине стриктуры. Оклюзия стентов ГППЖ обычно происходит в сроки 2–3 месяца, в то время как симптомы ХП обычно рецидивируют в период от 6 до 12 месяцев. Более тонкие стенты для ГППЖ ($\leq 8,5$ Fr) ассоциируются с более частыми госпитализациями по поводу боли в животе, чем стенты размером 10 Fr. Установка одиночного пластикового панкреатического стента позволяет добиться разрешения стриктуры ГППЖ почти в 60% случаев, при этом только в одном исследовании получили результаты о дополнительной пользе от одновременной установки нескольких панкреатических стентов. Осложнения, связанные со стентированием ГППЖ, обычно легкие и устраняются консервативно. Согласно рекомендациям Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE) при доминантной стриктуре ГППЖ целесообразно устанавливать одиночный пластиковый стент размером 10 Fr с его плановой заменой в течение одного года даже у пациентов без клинических симптомов, чтобы предотвратить осложнения, связанные с окклюзией длительно находящегося в протоке стента. Одновременная установка нескольких панкреатических стентов «бок о бок» могла бы применяться более широко, особенно у пациентов со стриктурами ГППЖ, сохраняющимися через 12 месяцев после установки одиночного пластикового стента. **(GRADE 1C, согласованность).**

Комментарии. Дилатация стриктуры сама по себе без сочетания с другими методами — это нестандартный вариант лечения стриктур ГППЖ [218,

459]. Это же справедливо и в отношении установки одиночного пластикового стента на непродолжительное время (6 месяцев), даже в сочетании с повторной баллонной дилатацией стриктуры.

Вопрос 4-3.3g: Какие побочные эффекты возможны при стентировании при ХП?

Утверждение 4-3.3g. К числу неблагоприятных эффектов относят окклюзию стентов и миграцию стентов. (**GRADE IB, согласованность**).

Комментарии. Стентирование протоков ПЖ ассоциируется с такими осложнениями, как окклюзия стента (в редких случаях может привести к образованию псевдокист), миграция стента, включая дистальную миграцию ДПК, с риском давления на противоположную стенку ДПК и ее перфорации, а также проксимальная миграция в проток ПЖ, что сильно осложняет процедуру удаления стента с технической точки зрения. В двух исследованиях дистальная и проксимальная миграция панкреатического стента была отмечена у 1,5–7,5% и 0,8–5,2% пациентов [371, 579].

Спонтанная миграция стентов отмечена у 8% пациентов с ПО-СРМС, но с большими различиями между исследованиями: от 0% в одном исследовании [302] до 39% в другом исследовании [275]. Более того, у четырех пациентов возникли побочные явления, например, холестаза (без предшествующей эндоскопической билиарной сфинктеротомии в анамнезе), которые могут быть связаны с компрессией просвета желчного протока из-за раскрытия ПО-СРМС [275, 302].

Вопрос 4-3.4a: Как сопоставляются с точки зрения долгосрочной эффективности, стоимости и осложнений ЭТ с временной установкой одиночного пластикового стента, временным множественным стентированием пластиковыми стентами и временной установкой СРМС и хирургическое вмешательство по поводу стриктуры желчных протоков? Как отбирать пациентов для ЭТ?

Утверждение 4-3.4a. Временное стентирование стриктур общего желчного протока (ОЖП) множественными пластиковыми стентами или ПО-

СРМС обеспечивает долгосрочный успешный результат в 90% случаев. После временного стентирования с помощью одиночного пластикового стента разрешение стриктуры достигается у меньшего числа пациентов. Не найдено ни одного достоверного исследования, сравнивавшего результаты ЭТ и хирургического вмешательства. Мы рекомендуем лечить стриктуры ОЖП, которые вызывают клинические симптомы (рецидивирующий острый холангит, обструктивная желтуха) или стойкий (>1 месяца) холестаза. Мы предлагаем назначать ЭТ пациентам, у которых имеются критерии проведения повторной ЭРХПГ, высокий хирургический риск, портальная гипертензия или локальные абдоминальные состояния, являющиеся противопоказанием к хирургическому вмешательству. В этом случае следует использовать несколько пластиковых стентов, которые устанавливаются рядом друг с другом, или ПО-СРМС, а не одиночные пластиковые стенты. **(GRADE 2C, согласованность).**

Комментарии. Мы рекомендуем лечить стриктуры ОЖП, которые вызывают клинические симптомы (рецидивирующий острый холангит, обструктивная желтуха) или стойкий (>1 месяца) холестаза (сильная рекомендация, доказательства низкого качества). Мы предлагаем назначать ЭТ пациентам, у которых есть критерии для проведения повторной ЭРХПГ, высокий хирургический риск, портальная гипертензия или локальные абдоминальные состояния, являющиеся противопоказанием к хирургическому вмешательству. Необходимо обеспечить замену стентов с целью профилактики септических осложнений (слабая рекомендация, доказательства низкого качества). Для всех других пациентов, в том числе пациентов с «воспалительными массами» головки ПЖ или с подозрением на опухоль, следует рассматривать вариант резекции ПЖ.

Вопрос 4-3.4b: Что является показанием для билиарного стентирования при билиарных стриктурах на фоне ХП?

Утверждение 4-3.4b. Показанием к стентированию являются стриктуры ОЖП, вызывающие клинические симптомы (рецидивирующий острый холангит, обструктивная желтуха) или стойкий (>1 месяца) холестаза. Мы

предлагаем назначать ЭТ пациентам, которые имеют показания к проведению повторной ЭРХПГ, высокий хирургический риск, портальную гипертензию или локальные абдоминальные состояния, являющиеся противопоказанием к хирургическому вмешательству. Необходимо обеспечить замену стентов с целью профилактики септических осложнений. Для всех других пациентов, в том числе пациентов с «воспалительной массой» головки ПЖ или с подозрением на опухоль, следует рассматривать вариант резекции ПЖ. **(GRADE 2A, высокая согласованность).**

Комментарии. Показания к такому лечению, указанные выше, являются общепринятыми, при этом стойкий холестаз определяется как повышение уровня щелочной фосфатазы больше чем в 2–3 раза выше верхней границы нормы, сохраняющееся более одного месяца [5, 288, 517].

Временное билиарное стентирование (обычно в течение одного года с регулярной заменой стентов в случае установки пластиковых стентов) является основой лечения. В отдаленном периоде после удаления стента разрешение стриктуры наблюдается у 10–38% пациентов после однократного и у 44–92% после множественного пластикового стентирования [459]. Применение одиночных пластиковых стентов при билиарных стриктурах считают нецелесообразным [218], и вместо него были предложены сменные покрытые оболочкой СРМС в качестве альтернативы множественным пластиковым стентам с тем преимуществом, что теоретически требуется только две процедуры ЭРХПГ [290,447,509,570,642]. Использование безоболочечных СРМС по этому показанию должно быть запрещено из-за неизбежной гиперпластической тканевой реакции, которая обычно осложняет их удаление [602,657].

В одном РКИ, в котором сравнивали шестимесячное стентирование с использованием множественных пластиковых билиарных стентов или покрытых оболочкой СРМС для лечения билиарных стриктур, связанных с ХП, у 60 пациентов, были получены сходные результаты по обеим моделям стентирования, включая обусловленную стентированием частоту осложнений

(23% против 29% соответственно) и частоту успешных результатов через два года после удаления стента (90% против 92% соответственно) [564]. Метаанализ несравнительных исследований у пациентов с билиарными стриктурами, возникшими в результате ХП, показал более высокую долю успешных результатов лечения с помощью ПО-СРМС по сравнению с пластиковыми стентами при оценке через год наблюдения (77% против 33%, $p=0,06$). Однако эти результаты не следует принимать во внимание, поскольку пациентов с одиночным и множественным пластиковым стентированием группировали вместе, несмотря на то, что стентирование одиночными пластиковыми стентами в настоящее время уже не применяется [115]. Экономические оценки, сравнивающие различные варианты лечения по этому показанию, отсутствуют. Что касается стентирования с помощью ПО-СРМС, в одном многоцентровом проспективном исследовании (127 пациентов с билиарными стриктурами, связанными с ХП) получено, что стриктура разрешилась у 90,5% пациентов, перенесших плановое удаление ПО-СРМС, при этом частота рецидива стриктуры через 18 месяцев наблюдения составила 10,5% [631]. К сожалению, анализ выборки «всех рандомизированных пациентов согласно назначенному лечению» в отчете по исследованию не представлен.

У пациентов с ХП и алкоголизмом соблюдение режима замены стентов может быть проблематичным: в двух исследованиях с участием 43 пациентов у 70% участников отмечались осложнения, связанные со стентами (летальные в 5% случаев), поскольку они не являлись на плановую замену стентов [381, 432].

Было обнаружено единственное ретроспективное исследование по сравнению эндоскопического и хирургического лечения билиарных стриктур, связанных с ХП [94]: 33 пациентам была проведена первичная ЭТ (35% установили ПО-СРМС, а 65% — множественные пластиковые стенты; средняя продолжительность стентирования составила 11 месяцев), в то время как 6 пациентов перенесли хирургическую операцию. Частота успешных результатов лечения через два года составила 12% против 65% для эндоскопического и

хирургического лечения соответственно. Доля успешных результатов, зарегистрированных после ЭТ, сильно расходится с показателями одного РКИ (12% против 90%) [564]; авторы предположили, что такие крайне низкие результаты могут быть связаны с заданным определением неудачи лечения, которое включало бессимптомное повышение уровнящелочной фосфатазы.

Вопрос 4-3.5: При какой патологии рекомендуется выполнять ЭТ детям?

Утверждение 4-3.5. У детей с неосложненным ХП с болевым синдромом и обструкцией ГППЖ мы рекомендуем выбирать ЭТ в качестве терапии первой линии после недостаточно эффективной медикаментозной терапии. (**GRADE 1С, согласованность**).

Комментарии. У детей ХП обычно проявляется в виде эпизодов умеренной боли в животе [59]. По сравнению с взрослыми у детей отмечается более низкая частота осложнений, включая ПКПЖ и стриктуры ОЖП [641].

В трех крупных ретроспективных исследованиях сообщалось о том, что ЭТ у детей (в сочетании с ЭУВЛ или без нее) способствует уменьшению боли, связанной с ХП («Дополнительные материалы», таблица S9) [204, 234, 399]. В ретроспективном исследовании, которое включало 37 детей с ХП, частота рецидивов приступов панкреатической боли была выше у пациентов, которым выполняли ЭРХПГ по сравнению с хирургическим вмешательством; в то же время, третьей части пациентов в группе ЭРХПГ эту процедуру выполняли исключительно в диагностических целях [364]. Таким образом, поэтапная («возрастающая») терапевтическая стратегия, аналогичная предложенной у взрослых (консервативное лечение/ЭТ/хирургия), представляется подходящей и для детей. Результаты такого подхода к лечению были опубликованы в одном проспективном исследовании, которое включало 12 детей с наблюдением в течение 32 месяцев после лечения (ЭРХПГ: n=8; хирургия: n=2): у всех детей отсутствовали рецидивы панкреатита, и их повседневная активность никак не нарушалась [645].

Что касается связанной с лечением частотой осложнений, то в педиатрических исследованиях регистрировались очень разные показатели

(отсылаем читателей к G. Oracz et al. [204] за обзором показателей частоты осложнений/заболеваемости). В то же время важно отметить: в двух крупных исследованиях было показано, что частота осложнений/заболеваемости у детей аналогичны таковым у взрослых пациентов [304, 641].

В общем руководстве ESGE и Европейского общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов настоятельно рекомендуется выполнять терапевтическую ЭРХПГ детям (старше 1 года) для лечения заболеваний, поддающихся ЭТ, включая ХП.

Лечение ПКПЖ (РГ8).

В прошлом подходы: кому, когда и какими методами следует лечить ПКПЖ, были очень противоречивыми. ПКПЖ часто развиваются как осложнение острого панкреатита или ХП. Распространенность ПКПЖ при ХП составляет от 20 до 40% [422]. ПКПЖ чаще всего встречаются у пациентов с алкогольным ХП (70–78%) [500], второй по частоте причиной является идиопатический ХП (6–16%). В течение первых шести недель после острого приступа панкреатита 40% ПКПЖ разрешаются спонтанно, в то время как в 20% случаев возникают осложнения, требующие какого-либо вмешательства. Спонтанное разрешение ПКПЖ после 12 недель происходит очень редко, а осложнения наблюдаются в двух третях случаев. Увеличение размера ПКПЖ >5 см ассоциируется с развитием осложнений. Если на фоне образования ПКПЖ появляются клинические симптомы, можно выполнить хирургическое, чрескожное или эндоскопическое дренирование. Все эти процедуры демонстрируют сопоставимые результаты относительно частоты успешных результатов и рецидивов [500].

Вопрос 4-4.1: Необходимо ли лечить ПКПЖ?

Утверждение 4-4.1. Мы рекомендуем проводить ЭТ пациентам с неосложненными хроническими ПКПЖ при наличии показаний, но при условии, что ПКПЖ находятся в пределах эндоскопической досягаемости. Для маленьких (<6 см) ПКПЖ в головке или теле ПЖ, сообщающихся с ГППЖ,

транспапиллярное дренирование (ТПД) является предпочтительным методом по сравнению с трансмуральным (ТМ) дренированием; ТПД выполняется также при наличии противопоказаний или при технической невозможности ТМ дренирования. Если выполняется ТМ дренирование ПКПЖ, то: а) оно должно выполняться под эхоэндоскопическим контролем, если отсутствует выбухание в просвет полого органа (желудка, ДПК); б) необходимо ввести несколько пластиковых стентов с двойными усиками в форме свиного хвостика (не СРМС), чтобы дать отток жидкости из ПКПЖ в просвет пищеварительного тракта до разрешения кисты, при этом минимальный период стентирования — 2 месяца. (**GRADE 2A, высокая согласованность**).

Комментарии. Общепринятыми показаниями к лечению ПКПЖ являются наличие клинических симптомов, осложнений (инфицирование, кровотечение или разрыв) или сдавление окружающих органов (желудочная, дуоденальная или билиарная обструкция) [26]. Лечение неосложненных ПКПЖ, как и ПКПЖ без клинической симптоматики, не показано, независимо от их размера [452]. Обращает на себя внимание тот факт, что длительность наличия ПКПЖ и ее размер не позволяют точно предсказать вероятность ее спонтанного разрешения (менее 10% на фоне ХП) или развития осложнений [103, 475].

Хронические ПКПЖ можно дренировать эндоскопическим, чрескожным или хирургическим путем. Чрескожное дренирование не рекомендуется проводить при хронических ПКПЖ, за исключением тех пациентов, которым нецелесообразно выполнять другие способы дренирования [591].

Вопрос 4-4.2: Какой метод лечения рекомендуется при хронической ПКПЖ?

Утверждение 4-4.2. Во всех возможных случаях рекомендуется проводить ЭТ для лечения хронических ПКПЖ. Если выбран вариант ТМ дренирования ПКПЖ, то: а) оно должно выполняться под эхоэндоскопическим контролем и б) чтобы дать отток жидкости из ПКПЖ в просвет пищеварительного тракта до разрешения кисты, необходимо ввести несколько пластиковых стентов с двойными усиками в форме свиного хвостика или

СРМС при наличии в полости плотного детрита (отграниченные участки некротизированной паренхимы ПЖ (секвестры); walled-off pancreatic necrosis, WOPN); при этом минимальный период стентирования — 2 месяца. (**GRADE 2С, высокая согласованность**).

Комментарии. Хирургические способы лечения ПКПЖ, как правило, более эффективны, но в то же время отмечаются несколько более высокие показатели смертности, чем после эндоскопического дренирования ПКПЖ в ДПК или желудок, поэтому рекомендуется многопрофильная оценка и подход к лечению [78, 500]. Чрескожное дренирование не следует проводить при хронических ПКПЖ, за исключением тех пациентов, которым не показаны другие методы [591].

Описаны два эндоскопических подхода к дренированию ПКПЖ в просвет пищеварительного тракта: ТПД и ТМ дренирование. ТПД возможно только при прямом сообщении ПКПЖ и ГППЖ, что отмечается в 40–66% всех случаев ПКПЖ [35, 78, 472]. ТПД и ТМ дренирование ПКПЖ сравнивали в трех нерандомизированных исследованиях, которые включали 173 пациентов (ХП диагностирован у 40–92% пациентов) [78,209,652]. По сравнению с ТМ, метод ТПД применялся для дренирования меньших по размеру ПКПЖ, ассоциировался с меньшей частотой осложнений (1,8% против 15,4%) и характеризовался сходными показателями положительных отдаленных результатов лечения [218].

Что касается ТМ дренирования, в двух РКИ сравнивали проведение манипуляции только под рентгеновским контролем с рентгеновским контролем в сочетании с эндоУЗИ [225,544]. По результатам было установлено, что при использовании эндоУЗИ удастся добиться более высоких показателей технически успешного дренирования, даже в отсутствии выбухания ПКПЖ в просвет, что наблюдается примерно в половине случаев [209]. Раннее удаление стентов после ТМ дренирования ассоциируется с более высокой частотой рецидивов ПКПЖ, чем при более длительном сохранении стентов — об этом свидетельствуют РКИ (28 пациентов) и ретроспективное исследование (92

пациента), которые показали, что длительность стентирования >6 недель и установка нескольких стентов с двойными усиками в форме свиного хвостика являются независимыми прогностическими факторами положительного результата лечения [494, 591]. СРМС не следует использовать для дренирования ПКПЖ, поскольку они дороже, а преимуществ перед пластиковыми стентами не имеют — об этом свидетельствует СО, в который были включены 17 несравнительных исследований [200].

Некоторые сопутствующие заболевания и состояния могут повлиять на стратегию лечения ПКПЖ: при наличии внепеченочной портальной гипертензии дренирование ПКПЖ рекомендуется выполнять под контролем эндоУЗИ, чтобы снизить риск кровотечения [48]. Эта стратегия не сравнивалась с традиционным методом ТМ, хотя в одном небольшом исследовании получены результаты, свидетельствующие о безопасности этого метода [223].

В одном опубликованном исследовании с участием 1126 пациентов показатель успешного результата ТМ дренирования ПКПЖ составлял 79,2%, а в более поздних исследованиях частота успешных случаев значительно превышала 85%, что соотносится с результатами хирургического вмешательства. Показатель смертности в исследовании с участием более 30 пациентов составил 0,2%, частота рецидивов — 7,6%, а частота осложнений — 12,8% [500].

Вопрос 4-4.3: Необходим ли контроль эндоУЗИ при ТМ дренировании ПКПЖ?

Утверждение 4-4.3. ТМ дренирование желательно проводить под контролем эндоУЗИ. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Комментарий. ЭндоУЗИ — это метод, который позволяет наилучшим образом оценить внешний вид стенки ПКПЖ, ее содержимое, расположение и взаимосвязь с близлежащими кровеносными сосудами. Таким образом, эндоскопическое ТМ дренирование следует выполнять под контролем эндоУЗИ, чтобы снизить частоту неудачных попыток перфорации и осложнений [544]. Прямое сравнение частоты осложнений после ТМ

дренирования иглой без ультразвукового контроля не проводилось. Что касается ТМ дренирования, в двух РКИ, в которых проведение этой манипуляции без контроля сравнивалось с рентгеновским контролем в сочетании с эндоУЗИ [225], было установлено, что при использовании эндоУЗИ-контроля удается добиться более высоких показателей технически успешного дренирования, даже в отсутствие выбухания ПКПЖ в просвет, что наблюдается примерно в половине случаев [209]. При наличии внепеченочной портальной гипертензии дренирование ПКПЖ рекомендуется выполнять под контролем эндоУЗИ, чтобы снизить риск кровотечения [48]. Эта стратегия не сравнивалась с традиционным методом ТМ дренирования, хотя в одном небольшом исследовании серии случаев получены данные о безопасности этого метода [223].

Вопрос 4-4.4: В каких случаях ТПД предпочтительнее ТМ дренирования ПКПЖ?

Утверждение 4-4.4. Мы рекомендуем проводить ЭТ при неосложненных хронических ПКПЖ, при которых лечение показано и которые находятся в пределах эндоскопической досягаемости. ТПД предпочтительнее ТМ дренирования при маленьких (<6 см) ПКПЖ, сообщающихся с ГППЖ в головке или теле ПЖ, или в случаях, когда ТМ дренирование противопоказано или технически невозможно. Если выбран метод ТМ дренирования ПКПЖ: а) оно должно выполняться под эхоэндоскопическим контролем, если отсутствует выбухание в просвет; б) необходимо ввести несколько пластиковых стентов с двойными усиками в форме свиного хвостика (не СРМС), чтобы обеспечить отток жидкости из ПКПЖ в просвет пищеварительного тракта до разрешения кисты, при этом минимальный период стентирования — 2 месяца. (**GRADE 2B, высокая согласованность**).

Комментарии. К общепринятым показаниям к лечению ПКПЖ относят наличие клинических симптомов, осложнений (инфицирование, кровотечение или разрыв) или сдавление окружающих органов (желудочная, дуоденальная или билиарная обструкция) [26]. Лечение неосложненных ПКПЖ, как и ПКПЖ

без клинической симптоматики, не показано, независимо от их размера [452]. Обращает на себя внимание тот факт, что длительность наличия ПКПЖ и ее размер не позволяют точно предсказать вероятность спонтанного разрешения (менее 10% на фоне ХП) или развития осложнений [103, 475].

Хронические ПКПЖ можно дренировать эндоскопическим, чрескожным или хирургическим путем. Чрескожное дренирование не рекомендуется проводить при хронических ПКПЖ, за исключением тех пациентов, которым не подходят другие способы дренирования [591].

Вопрос 4-4.5: Когда следует лечить бессимптомные ПКПЖ?

Утверждение 4-4.5. Бессимптомные ПКПЖ, достигшие более 5 см в диаметре и не разрешившиеся в течение 3–6 месяцев, следует лечить. (**GRADE 2С, высокая согласованность**).

Комментарии. Для эндоскопического или хирургического дренирования особенно подходят ПКПЖ, которые, согласно результатам диагностической визуализации, заключены в волокнистую оболочку толщиной >5 мм. В. Gouyonet al. при многомерном анализе смогли показать, что размер псевдокисты меньше 4 см является единственным прогностически благоприятным фактором спонтанного разрешения [523], тогда как нелеченные кисты диаметром больше 5 см приводят к осложнениям (разрыв, инфекция, желтуха или кровотечение) в 41% случаев [43]. Это было подтверждено в проспективном исследовании серии случаев, где до 67% пациентов с ПКПЖ, которая продолжала определяться даже через шесть месяцев после установления диагноза ПКПЖ, страдали от тошноты, рвоты и сильной боли [501].

Что касается сроков дренирования ПКПЖ, то сравнительные исследования на эту тему отсутствуют, поэтому наши рекомендации выглядят следующим образом: если недавно не был диагностирован приступ острого панкреатита, то ПКПЖ, которые, как считается, являются основной причиной боли или осложнений, следует дренировать как можно скорее, поскольку спонтанное разрешение ПКПЖ встречается редко и наблюдается, главным

образом, при небольших (<3 см) внутриванкратических скоплениях с длительным течением [523]; если недавно был острый панкреатит или на предыдущем обследовании ПКПЖ отсутствовала, то ПКПЖ следует наблюдать в течение шести недель на предмет возможного спонтанного разрешения или созревания стенки кисты [676]; МРТ и/или эндоУЗИ назначают для дифференцирования острого выпота или скопления (с или без некроза) и ранее недиагностированной хронической кисты.

Вопрос 4-4.6: Каково место тонкоигольной аспирации кистозных образований?

Утверждение 4-4.6. Диагностическая тонкоигольная аспирация кисты может быть выполнена при подозрении на инфицирование кистозного содержимого или при подозрении на новообразование. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. Если диагностическая тонкоигольная аспирация кисты подтверждает инфицирование ее содержимого, показано дренирование ПКПЖ. При обнаружении злокачественного новообразования проводится хирургическая резекция. Если по результатам тонкоигольной аспирации кисты под контролем эндоУЗИ уровень раковоэмбрионального антигена оказывается выше 400 нг/мл, обнаруживается измененный — повышенный или пониженный — уровень амилазы (липазы), высокая вязкость содержимого кисты, наличие муцина или эпителиальных клеток, то следует говорить о подозрении на муцинозное новообразование. Это обычно муцинозная кистозная опухоль (муцинозно-кистозная неоплазия (МКН)), которая чаще встречается у женщин в возрасте от 30 до 50 лет и обычно располагается в хвосте ПЖ, а при визуализации обнаруживают внутриванкратические узлы. В этих случаях характерна так называемая кальцификация по типу «яичной скорлупы». При неинвазивном росте прогноз после операции хороший. Однако если подтвержден инвазивный рост, то средняя выживаемость составляет 45 месяцев [359].

Принцип оценки результатов аспирационной биопсии при МКН едва ли отличается от IPMN, которая считается предраковым образованием.

Злокачественный потенциал новообразования зависит от его расположения (главный или боковой проток) и размера, а также от наличия солидных элементов. IPMN, растущую из ГППЖ, всегда следует удалять, поскольку в 52–92% случаев из этого образования в течение восьми лет развивается карцинома. При новообразованиях в боковых протоках этот показатель составляет 6–46% [359]. Образования размером <1 см на МРТ или эндоУЗИ и исходящие из бокового протока можно наблюдать с проведением контрольной диагностической визуализации через год. Образования из боковых протоков размером от 1 до 3 см, которые не имеют солидных компонентов, можно наблюдать с контролем через шесть месяцев. В то же время, все образования размером >3 см или с внутривенными узлами, или с цитологической картиной дисплазии с более низкой степенью дифференцировки подлежат хирургическому удалению. Серозная цистаденома диагностируется в 30% случаев кистозных образований и практически никогда не озлокачивается. В этом случае аспирационная биопсия кисты дает отрицательный результат на муцин, раково-эмбриональный антигены, амилазу, а цитологическое исследование обнаруживает богатый гликогеном эпителий. Прямая SpyGlass-панкреатоскопия с применением ассоциированных методик исследования (биопсия, микроскопия с применением лазерного конфокального микроскопа) может в отдельных случаях повысить диагностическую точность, а именно для обнаружения небольших или очаговых дисплазий [474, 618].

Вопрос 4-4.7: Каковы показания к операции по поводу кистозного образования?

Утверждение 4-4.7. Хирургический метод выбирают при подозрении на злокачественное кистозное образование. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии. В 2–3% всех случаев проведения КТ органов брюшной полости в качестве случайной находки обнаруживается кистозное образование ПЖ [119], а при МРТ этот показатель может достигать 10%. Более двух третей этих образований представляют собой дизонтогенетические кисты или ПКПЖ.

Распространенность ПКПЖ при ХП находится в диапазоне 20–40%, при этом из кистозных образований, которые являются не ПКПЖ, а истинными кистозными новообразованиями, 30% представляют собой доброкачественные серозные цистаденомы, а из всех резецированных образований 45% оказываются МКН, а 25% — IPMN. Реже встречаются солидные псевдопапиллярные опухоли или кистозно-ацинарная аденокарцинома. При дифференциальной диагностике кистозных опухолей у пациентов без клинических симптомов определяющим является вопрос о связи новообразования с протоком ПЖ (IPMN и ПКПЖ) и размере кистозного образования (показания к резекции в случае IPMN или терапевтическое лечение при ПКПЖ) [240]. Целесообразным может быть применение сокращенного МРТ-протокола [499]. Диагностическая тонкоигольная аспирация псевдокисты с помощью эндоУЗИ помогает дифференцировать предраковые кистозные новообразования, кистозные злокачественные опухоли и псевдокисты. Подозрение на злокачественное новообразование считается срочным показанием к проведению операции, поскольку в этой ситуации можно добиться излечения с 5-летней выживаемостью в 63% случаев после удаления злокачественной опухоли [425, 461, 500].

Вопрос 4-4.8: Какова роль неинвазивной визуализации протоков при ПКПЖ?

Утверждение 4-4.8. Диагностическую визуализацию протока ПЖ можно проводить перед эндоскопическим или хирургическим дренированием псевдокисты. (**GRADE 2B, высокая согласованность**).

Комментарии. Все еще вызывает споры вопрос о том, следует ли пытаться дренировать ПКПЖ через сосочек с помощью ЭРХПГ, прежде чем проводить трансгастральное или трансдуоденальное дренирование ПКПЖ. С одной стороны, дренирование ПКПЖ через стент в протоке ПЖ является «наиболее физиологичной» формой дренажа. В зависимости от применявшегося исследования, в 22–57% случаях ПКПЖ имеют сообщение с протоковой системой ПЖ [454]. На основании имеющихся данных, ЭРХПГ

может предшествовать эндоскопическому ТМ дренированию с целью выявить связь с протоком или исключить разрыв протока ПЖ (8% случаев после острого панкреонекроза). Если имеется полный разрыв ГППЖ, следует попытаться выполнить ТП стентирование выше места разрыва [133,156]. В ретроспективном исследовании серии случаев было показано, что это повышает результативность ТМ дренирования ПКПЖ [632]. Если разрыв ГППЖ не удастся перекрыть, ТМ стенты оставляют до тех пор, пока разъединенный от остальной паренхимы хвост ПЖ не прекратит секретировать панкреатический сок (как правило, на долгие годы) [133]. В ретроспективном исследовании серии из 29 случаев было обнаружено, что удаление ТМ стентов после разрешения ПКПЖ приводило к рецидиву ПКПЖ в половине случаев [157]. ТМ дренирование на фоне необнаруженного разрыва протока ПЖ или соединения ПКПЖ с закупоренным протоком ПЖ менее перспективно в отношении успешного долгосрочного результата лечения. Частота успешных попыток ТПД достигает максимального показателя уровня 60% [78]. Периинтервенционная антибиотикопрофилактика перед ЭРХПГ является обязательной при подозрении на ПКПЖ или в случае, если именно ПКПЖ и являются показанием к проведению ЭРХПГ или панкреатографии. Без антибиотикопрофилактики частота связанного с вмешательством инфицирования псевдокист и панкреатических абсцессов после ЭРХПГ возрастает [217].

Вопрос 4-4.9: Какова роль патологических изменений в протоках и камней в протоке ПЖ при наличии ПКПЖ?

Утверждение 4-4.9. При наличии камней в протоке ПЖ псевдокиста должна лечиться в рамках общего терапевтического подхода. **(GRADE 1B, средняя согласованность).**

Комментарии. Относительным показанием к лечению кист ПЖ является наличие ХП на фоне патологии протока ПЖ или камней в протоках ПЖ, поскольку в этом случае частота спонтанного разрешения кисты, даже при

небольших ее размерах, составляет не более 10–26% в силу наличия условий для постоянного воспалительного процесса [78].

Вопрос 4-4.10: Когда следует проводить стентирование протока ПЖ?

Утверждение 4-4.10. ЭТ, направленная на устранение обструкции протока ПЖ, может выполняться у пациентов с ПКПЖ, престенотическим расширением протока или на фоне формирования свища. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. ПКПЖ сохраняются в силу обструкции протока ПЖ при наличии престенотических расширений протоков или свищей, если эти стенозы блокируют дренирование. В таких случаях рекомендуется лечение обструкции протока ПЖ.

Вопрос 4-4.11a: Подлежат ли лечению сосудистые псевдоаневризмы?

Утверждение 4-4.11a. Сосудистые псевдоаневризмы, которые развиваются вторично на фоне ХП, необходимо лечить. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии. Сравнительные исследования активного лечения сосудистых псевдоаневризм и простого наблюдения отсутствуют. Также нет исследований, в которых изучался бы наилучший момент для лечения сосудистых псевдоаневризм в различные периоды времени.

Вопрос 4-4.11b: Каков метод выбора для лечения сосудистых псевдоаневризм?

Утверждение 4-4.11b. Ангиографическая эмболизация является методом выбора для псевдоаневризмы с кровотечением. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии. Если псевдоаневризма обнаружена вблизи ПКПЖ, следует рассмотреть возможность проведения селективной ангиографической эмболизации, прежде чем пытаться дренировать ПКПЖ, поскольку кровотечения, связанные с ПКПЖ, несут высокий риск смерти [34, 126]. Операцию рассматривают как вариант лечения второй линии, если эмболизация не смогла устранить кровотечение [322, 530, 655].

По этому вопросу был проведен СО с анализом серии случаев и историй болезни [655]. В этом обзоре показатель успешности ангиографического лечения составил 66%. Частота осложнений была ниже, чем при хирургическом лечении; кроме того, процедура требовала более короткого пребывания в стационаре. Хирургическое вмешательство проводят пациентам с хорошим общим состоянием здоровья, у которых нет острого кровотечения и у которых операция показана также и для лечения других осложнений ХП.

Вопрос 4-4.12: Каков минимальный период наблюдения до эндоскопического вмешательства по поводу ПКПЖ после острого приступа ХП?

Утверждение 4-4.12. На фоне недавнего приступа острого панкреатита или в случае, когда ПКПЖ не обнаруживалась при предыдущих исследованиях, ПКПЖ следует наблюдать в течение по меньшей мере шести недель, чтобы дать время на спонтанное разрешение или созревание стенки кисты [676]. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Для разграничения острого выпота и скопления жидкости с или без некроза от ранее недиагностированного хронического скопления жидкости выполняют МРТ и/или эндоУЗИ. Сроки лечения в случае некроза из-за обострения ХП должны быть аналогичны рекомендованным при остром панкреатите: для пациентов с доказанным или подозреваемым инфицированным некротизирующим панкреатитом инвазивное вмешательство следует, по возможности, отложить по крайней мере на четыре недели после первоначального обнаружения, чтобы дать время скоплению жидкости «отгородиться» [355]. ЭндоУЗИ и МРТ являются наиболее эффективными методами оценки наличия детрита в отграниченных стенкой некротизированных участках ткани ПЖ [95, 495].

Панкреатическая боль (РГ9).

Вопрос 5-1: Каково естественное течение болей при ХП?

Утверждение 5-1.1. Боль является первым проявлением ХП у большинства пациентов. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Боль является наиболее инвалидизирующим и доминирующим симптомом у пациентов с ХП. Несмотря на то, что в некоторых исследованиях было установлено, что значительная часть (5–50%) пациентов не указывают на боль, последние исследования свидетельствуют о том, что у большинства пациентов наблюдается преходящая или постоянная боль различной степени тяжести [69, 151, 528, 660]. В недавнем исследовании, посвященном изучению характера боли у 106 пациентов с ХП, только в 6% случаев боли отсутствовали [525]. Природа происхождения боли пока остается не вполне понятой, но, вероятно, ее патогенез имеет поликомпонентный характер, поэтому первое появление боли может значительно варьировать [476]. Ранее считалось, что боль является результатом структурных изменений в железе, таких как протоковые стриктуры и камни, сопровождающиеся местной тканевой гипертензией [477, 504]. Несмотря на то, что это может быть справедливо для отдельных пациентов и на ранней стадии заболевания, боль быстро приобретает более «нейрогенный» характер в тех случаях, когда наблюдаются обширные изменения в интрапанкреатических нервах [127]. Вследствие этого происходит сенситизация центральной нервной системы, и возникает ряд персистирующих нейропластических изменений. Высказывается предположение о том, что боль при ХП имеет нейропатическое происхождение [208,478,525]. Таким образом, вероятно, можно говорить об эволюции характера боли во времени — от начальных стадий, в которых преобладают «истинные висцеральные боли», до нейропатической боли с необратимой центральной сенситизацией. Однако эта гипотеза требует подтверждения и проведения наблюдательных исследований.

Утверждение 5-1.2. Отсутствуют данные, которые свидетельствуют о «затухании» боли у всех пациентов с длительным ХП. **(GRADE 2C, средняя согласованность).**

Комментарии. Было высказано предположение, что деструкция панкреатической паренхимы из-за продолжающегося воспаления рано или поздно приведет к уменьшению боли («затуханию»), особенно у пациентов с алкогольным ХП [151]. В то время как в некоторых исследованиях отмечалось уменьшение боли в ходе динамического наблюдения, другие исследования показали обратное. Например, у пациентов с алкогольным ХП безболевым периодом продолжительностью не менее двух лет наблюдался у 50% пациентов с ХП за 6 лет и у 80% пациентов за 10 лет после первого зарегистрированного приступа панкреатита. При неалкогольном ХП безболевым течением наблюдалось примерно у 30% пациентов за период 6 лет после первого зарегистрированного приступа панкреатита [19, 151]. В другом исследовании облегчение болевого синдрома наблюдалось у 73% пациентов в ходе наблюдения в течение >5 лет [69].

У пациентов с идиопатическим и алкогольным ХП боль уменьшилась или исчезла в 64–77% случаев в течение медианного периода наблюдения 12–25 лет [152]. В подгруппах пациентов, перенесших (67–74%) или не перенесших (56–79%) операцию на ПЖ, разница почти отсутствовала [152]. Однако в других исследованиях сообщалось о случаях рецидивов болевых приступов у 50% пациентов с алкогольным ХП и у 38% пациентов с неалкогольным ХП после периода наблюдения более 10 лет с небольшими различиями в течении болевого синдрома между двумя группами [453]. Однако эти результаты не были подтверждены в более поздних исследованиях, наоборот — было обнаружено, что боль со временем у большинства пациентов не разрешается [660].

Утверждение 5-1.3. Отсутствуют убедительные данные в пользу того, что эндокринная и экзокринная недостаточность ПЖ связаны с облегчением болевого синдрома. (**GRADE 2C, средняя согласованность**).

Комментарии. Эндокринная и экзокринная недостаточность ПЖ ассоциировались с облегчением болевого синдрома. Исследования показали, что у пациентов, у которых исчез болевой синдром, отмечалась более

выраженная недостаточность ПЖ, чем у пациентов с болью. В одном из исследований сообщалось, что частота эндокринной и экзокринной недостаточности составляла приблизительно 20% и 55% через шесть лет и 50% и 80% через 10 лет с момента начала заболевания, соответственно [19]. В других исследованиях были выявлены различия в частоте недостаточности ПЖ у пациентов с ХП в зависимости от наличия боли, например, недостаточность наблюдалась в 31% случаев безболевого ХП и в 3% случаев ХП с болевым синдромом [159]. Однако в других исследованиях сообщалось о том, что развитие недостаточности ПЖ не оказало значительного влияния на течение боли, поскольку 54% (алкогольный ХП) и 73% (неалкогольный ХП) пациентов все еще испытывали приступы боли, несмотря на наличие ВПЖ [152, 453].

Проведены всего несколько исследований, посвященных этой теме, при этом часто с разными критериями отбора пациентов, различными методами оценки функции ПЖ и различными определениями болевого синдрома и его отсутствия, а также с включением смешанных групп пациентов, которым проводились и не проводились вмешательства (хирургическое и эндоскопическое).

Вопрос 5-2: Влияет ли боль на КЖ пациентов с ХП?

Утверждение 5-2. Было показано, что интенсивность боли и течение боли во времени (постоянная или преходящая боль) снижают КЖ пациентов с ХП. **(GRADE 1A, высокая согласованность).**

Комментарий. Показано, что и высокая интенсивность боли, и постоянная боль снижают КЖ пациентов с ХП и ассоциируются с более высокими показателями инвалидизации и истощением ресурсов здоровья у пациентов по сравнению с преходящей болью [480, 491,660].

Вопрос 5-3: Какой(ие) тип(ы) и причины боли следует исследовать (диагностировать) при ХП?

Утверждение 5-3. Панкреатические и экстрапанкреатические осложнения могут играть свою роль в развитии боли у отдельных пациентов и

должны тщательно изучаться (выявляться) на момент установления диагноза и при нарастании интенсивности боли. (**GRADE 1B, высокая согласованность**)

Комментарии. Механизмы, лежащие в основе боли при ХП, сложны и отличаются крайним разнообразием у разных пациентов. Ряд панкреатических и экстрапанкреатических причин боли следует тщательно исследовать (диагностировать) и лечить. Как сообщалось, пептические язвы, рак пищеварительного тракта и другие сопутствующие заболевания имеют повышенную распространенность при ХП [442]. Кроме того, псевдокисты и обструкция ДПК или ОЖП являются существенными причинами боли, их необходимо диагностировать с применением соответствующих методов радиологической диагностики, а затем надлежащим образом лечить [476].

Патологические изменения ПЖ, такие как камни и стриктуры протока, а также «воспалительные массы» в головке ПЖ рассматриваются большинством клиницистов как значительные источники боли и являются основанием для инвазивного лечения. К нему относятся эндоскопическое удаление камней, дилатация и стентирование протока ПЖ, а также хирургические резекции и дренирование [388]. Однако между морфологией ПЖ и болью нет прямой связи [289]. При обследовании большой группы пациентов явный источник боли установить не удалось, и многие из этих пациентов, диагноз которых обычно обозначают как «ХП с минимальными изменениями», могут страдать от нейрогенной боли [477]. Наконец, у части пациентов побочные эффекты медикаментозного лечения, например, синдром опиоид-индуцированной кишки, а также эндоскопические и хирургические осложнения могут приводить к развитию боли [44].

Вопрос 5-4: Как следует оценивать боль при ХП?

Утверждение 5-4. Боль при ХП следует исследовать с использованием многомерного подхода, который включает оценку интенсивности боли, характер боли и ее влияние на повседневную активность и КЖ. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Комментарии. Боль представляет собой комплексную проблему, поэтому для ее оценки рекомендуется использовать многомерный подход и контролировать эффекты лечения. В дополнение к интенсивности боли, которую регистрировали как единственный результат лечения в большинстве предыдущих исследований, необходимо также регистрировать характер боли с течением времени, ограничение повседневной активности и КЖ пациента, чтобы фиксировать различные аспекты боли [572].

Интенсивность боли необходимо документировать с использованием числовой шкалы, такой как визуальная аналоговая шкала (ВАШ). Кроме того, следует учитывать изменение боли по времени (постоянная или преходящая боль) и частоту болевых приступов [480, 660]. Для оценки влияния боли на КЖ пациентов использовались различные опросники, но только опросник QLQ-C30 Европейской организации по исследованиям и лечению злокачественных опухолей (EORTC) был официально утвержден к применению при ХП [132]. Разработана шкала боли по Izbicki, направленная на фиксирование некоторых из вышеупомянутых параметров боли и обеспечивающая интегральный показатель, основанный на частоте болевых приступов, оценке интенсивности боли (ВАШ), использовании анальгетиков и продолжительности периода нетрудоспособности [550]. Однако у пациентов с ХП эта шкала никогда не подвергалась строгой оценке.

Вопрос 5-5: Влияет ли на боль при ХП отказ от курения и употребления алкоголя?

Утверждение 5-5. Отказ от потребления алкоголя и, возможно, от курения уменьшают боль при ХП. (**GRADE 1B, средняя согласованность**).

Комментарии. Отказ от алкоголя оказывает благотворное влияние на прогрессирование заболевания и болевой синдром у пациентов с алкогольным ХП [6, 630]. Кроме того, все больше доказательств указывают на то, что курение является важным и независимым фактором риска ХП и ускоряет прогрессирование болезни [64, 620]. Следовательно, пациентам настоятельно

рекомендуется бросить курить, хотя связь между курением и болевым синдромом при ХП пока еще только предстоит определить.

Вопрос 5-6: Влияет ли назначение препаратов панкреатических ферментов на болевой синдром при ХП?

Утверждение 5-6. Назначение препаратов ферментов ПЖ для лечения болевого синдрома при ХП применять не следует. **(GRADE 1B, средняя согласованность).**

Комментарии. ЗТФПЖ как способ лечения болевого синдрома при ХП была предметом изучения в нескольких рандомизированных исследованиях. Облегчение болевого синдрома наблюдалось только при введении препаратов ферментов ПЖ без кишечнорастворимой оболочки, тогда как препараты, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, не продемонстрировали вообще никаких эффектов в отношении боли [519]. Метаанализ, объединявший все исследования, не обнаружил влияния ферментов на облегчение болевого синдрома при ХП [158]. Тем не менее, сочетание в одном метаанализе данных по этим двух типам ферментных препаратов, вероятно, нецелесообразно, учитывая их разнообразные механизмы действия [682]. На сегодня назначение препаратов ферментов ПЖ не рекомендуется применять для лечения болевого синдрома при ХП, хотя они могут оказывать благотворное влияние на абдоминальный дискомфорт, связанный с ВНПЖ (например, газообразование и вздутие живота).

Вопрос 5-7: Оказывает ли влияние на боль при ХП лечение антиоксидантами?

Утверждение 5-7. Антиоксиданты не рекомендуется назначать для лечения болевого синдрома при ХП. **(GRADE 1B, средняя согласованность).**

Комментарии. В одном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании из Индии было показано, что антиоксидантная терапия ассоциировалась с достоверным и длительным облегчением боли [563], однако эти результаты не были подтверждены в последующем исследовании из Северной Америки [23]. Возможное объяснение этих противоречий может быть

связано с различиями в популяциях исследований; если в индийское исследование в основном входили пациенты с трофическим кальцифицирующим панкреатитом и мальнутрицией (а, следовательно, с алиментарной недостаточностью антиоксидантов), то в американском исследовании была выборка более пожилых пациентов, у которых основной этиологией ХП было злоупотребление алкоголем и которые имели нормальный нутритивный статус. Следовательно, эффективность антиоксидантной терапии может быть связана с этиологией ХП и ассоциированной с ним мальнутрицией [284]. Недавний Кокрановский обзор показал, что «текущие данные свидетельствуют о том, что антиоксиданты могут слегка уменьшать боль у пациентов с ХП. Клиническая значимость этого небольшого снижения неопределенна, поэтому требуются дополнительные доказательства» [22]. Имеющихся в совокупности доказательств недостаточно, чтобы рекомендовать рутинное применение антиоксидантной терапии у типичного западного пациента с алкогольным ХП.

Вопрос 5-8: Какие анальгетики рекомендуются для купирования болевого синдрома при ХП?

Утверждение 5-8. Стандартные клинические рекомендации по медикаментозной обезболивающей терапии при ХП соответствуют принципам «ступенчатого» подхода Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. «Лестница обезболивания» ВОЗ была предложена для лечения боли, связанной с онкологическими заболеваниями (т. е. не хронической боли). Этот подход основывается на последовательном введении препаратов с возрастающей анальгетической активностью, подбор доз которых проводится до тех пор, пока не будет достигнут обезболивающий эффект [370]. Предпочтительным анальгетиком 1-го уровня является парацетамол в силу его ограниченных побочных эффектов, тогда как нестероидных противовоспалительных препаратов рекомендуется избегать из-за их способности повреждать слизистую оболочку пищеварительного тракта [647].

При необходимости пациентам с ХП из группы высокого риска развития пептических язв следует назначать ИПП.

Трамадол является предпочтительным анальгетиком 2-го уровня; он, как было показано, у пациентов с ХП превосходит по эффективности морфин и имеет меньше побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта при одинаковом уровне обезболивания [195]. Несмотря на спорность этой аргументации, подобный эффект, возможно, связан с многочисленными периферическими и центральными действиями этого лекарственного средства по сравнению с традиционными опиоидами.

Анальгезия 3-го уровня включает группу мощных опиоидов, таких как морфин, которые широко используются для облегчения боли при ХП. Эта группа лекарственных средств отличается высоким потенциалом развития наркотической зависимости и многочисленными побочными эффектами, но, к сожалению, других сильных анальгетиков попросту нет. Опиоидная терапия в этой группе пациентов может быть сопряжена с большими сложностями, поскольку у подгруппы пациентов с алкогольным панкреатитом имеется склонность к развитию зависимости. Более того, метаболизм многих опиоидов зависит от сохраненной функции печени и кишечника, что как раз отсутствует у многих пациентов [149]. Хотя это и не было описано в данной конкретной группе пациентов, но есть существенные различия в положительных и отрицательных эффектах у разных опиоидов. Однако исследования на животных и у человека позволяют предположить, что некоторые препараты, например оксикодон, могут быть более эффективными в ослаблении висцеральной боли, в том числе боли от ХП [205, 342, 603]. Это также следует учитывать, поскольку некоторые пациенты могут не переносить один опиоид, но получать эффективное обезболивание с помощью другого. Это обоснование для ротации опиоидных препаратов может помочь при лечении трудных пациентов [149].

Показания к терапии опиоидами соответствуют стандартным рекомендациям, хотя несколько отличаются в разных странах; для

ознакомления с всесторонним обзором читатель отсылается на следующий веб-сайт: <http://americanpainsociety.org/uploads/education/guidelines/chronic-opioid-therapy-cnsc.pdf>. В целом, следует использовать минимально возможную дозу, и принимать препарат только перорально во избежание эскалации дозы и развития зависимости. Обратите внимание, что у многих пациентов (до 50% пациентов с хронической болью) опиоиды не купируют боль, и в этих случаях лечение опиоидами необходимо прекратить. Трансдермальное применение опиоидов не рекомендуется выбирать в качестве опиоидной терапии первой линии, его следует приберечь для пациентов, у которых имеются проблемы с приемом таблеток и при подозрении на мальабсорбцию [469]. Врач также должен иметь в виду, что дисфункция кишечника, вызванная опиоидами, может привести не только к запорам, но и ко многим другим симптомам, например, к рефлюксу, повышенному газообразованию и вздутию живота, которые сами по себе могут вызывать болезненные ощущения [468]. Таким образом, постепенное снижение дозы опиоидов или антагонистов опиоидов, оказывающих местные эффекты на кишечник, может уменьшать болевые ощущения и связанные с ними симптомы [476]. Наконец, по имеющимся оценкам, примерно у 5% пациентов, получающих опиоидную терапию, может развиваться «наркотический кишечный синдром», который представляет собой парадоксальное усиление боли в животе на фоне увеличения дозы опиоида [170]. Это соответствует опиоидной соматической гиперальгезии, и единственный вариант лечения этого состояния — постепенное снижение дозы опиоида.

Адьювантные анальгетики представляют собой гетерогенную группу препаратов, которые первоначально разработаны для других, не связанных с болевым синдромом, показаний; к их числу относят антидепрессанты, противосудорожные средства (включая габапентиноиды) и анксиолитики. Хотя адьювантные анальгетики широко использовались в клинической практике для лечения боли при ХП, в плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании изучался только прегабалин, препарат из группы

габапентиноидов, который, как было обнаружено, обеспечивает умеренное обезболивание с относительно ограниченным количеством побочных эффектов [525]. Однако отдельным пациентам могут быть рекомендованы антидепрессанты в низких дозах, в частности, предпочтительными могут быть ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина в силу их более благоприятного профиля нежелательных эффектов. Для пациентов с тяжелой и изнуряющей болью рекомендуется использовать более агрессивный подход «сверху вниз» (от более мощных к менее мощным препаратам), предполагающий использование опиоидов в сочетании с адьювантными анальгетиками в качестве терапии первой линии [519].

Вопрос 5-9: Эффективна ли ЭТ для лечения боли при ХП?

Утверждение 5-9.1. ЭТ эффективна у пациентов с обструктивным типом панкреатической боли и у пациентов с расширением протока ПЖ. (**GRADE 2C, средняя согласованность**).

Утверждение 5-9.2. ЭТ может быть полезной в качестве связующего звена с хирургическим вмешательством. (**GRADE 1B, средняя согласованность**).

Утверждение 5-9.3. Эндоскопическое дренирование как способ лечения менее эффективно и имеет более краткосрочный эффект по сравнению с хирургическим вмешательством. (**GRADE 1B, средняя согласованность**).

Комментарии. В целом, хирургические способы лечения могут быть более эффективными для облегчения боли при ХП [228, 406, 543] (см. «Дополнительные материалы», табл. S10). В соответствии с клиническими рекомендациями ESGE [218], немецкими рекомендациями S3 [229], рекомендациями Испанского панкреатического клуба [625,626], бельгийским согласованным протоколом по ХП [38], согласованными итальянскими рекомендациями по ХП [368] и другими публикациями, ЭТ для ХП с болевым синдромом показана у пациентов с обструктивной формой ХП из-за стриктур и внутрипротоковых камней [216, 448, 654]. Целью этой терапии является декомпрессия заблокированного ГППЖ. Однако, как и в случае с

хирургическим вмешательством, во всех исследованиях в качестве контроля использовались данные анамнеза, сравнивались различные виды активного лечения или имелись другие методические недостатки [228,406]. Следовательно, ни естественная динамика развития боли, ни сильный эффект плацебо, который ассоциируется с инвазивными процедурами, не учитывались [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.,332], что ограничивает возможность обобщения результатов исследований.

Учитывая эти ограничения, ЭТ оказалась эффективной при краткосрочном периоде наблюдения у пациентов с обструктивным ХП с болевым синдромом, поскольку она позволяла уменьшить число госпитализаций по поводу панкреатической боли и уменьшить потребление анальгетиков [543]. Таким образом, ЭТ можно рекомендовать в качестве терапии первого выбора у пациентов с обструктивным ХП, также она может служить связующим звеном в ситуациях, когда показано хирургическое лечение, которое рано или поздно будет проведено.

Вопрос 5-10: Эффективна ли ЭУВЛ в лечении боли при ХП?

Утверждение 5-10.1. ЭУВЛ-терапия считается эффективным методом дробления камней в ГППЖ. (**GRADE 2C, слабая согласованность**).

Утверждение 5-10.2. ЭУВЛ оказывает обезболивающий эффект у пациентов с ХП. (**GRADE 2B, согласованность отсутствует**).

Комментарии. ЭУВЛ-терапия при болевом ХП показана в тех случаях, когда камень блокирует ГППЖ, а возможность эндоскопической экстракции камня ограничена в силу его размера и расположения, а также наличия стриктуры ГППЖ [218]. ЭУВЛ-фрагментация камня потенциально может очистить проток ПЖ и восстановить ток секрета по нему [659].

ЭУВЛ-терапия и ее эффекты были изучены в нескольких исследованиях [318]. В одном рандомизированном исследовании, сравнивавшем проведение только ЭУВЛ с ЭУВЛ в сочетании с ЭТ, достоверные различия не обнаруживались [654]. В других исследованиях комбинированное проведение ЭТ и ЭУВЛ-терапии предупреждало боль эффективнее, чем только ЭУВЛ [266]

(см. «Дополнительные материалы», табл. S10). Однако отсроченные эффекты ЭУВЛ-терапии зависят от правильного проведения метода по показаниям к дроблению камней: ЭУВЛ-терапия изолировано может быть эффективной, если размер камня >5 мм, камень находится в головке или в теле ПЖ, и стриктуры ГППЖ отсутствуют [404]. Однако при крупных камнях со стриктурой протока ПЖ ЭУВЛ следует сочетать с ЭТ.

Вопрос 5-11: Эффективны ли другие методы лечения в отдельных случаях болевого ХП?

Утверждение 5-11. Некоторые методы лечения, такие как эндоУЗИ с блокадой солнечного сплетения, блокадой чревных нервов, стимуляция спинного мозга, транскраниальная магнитная стимуляция и иглоукалывание, могут быть эффективными в отдельных случаях болевого ХП. (**GRADE 1C, средняя согласованность**).

Комментарии. Чрескожная блокада солнечного сплетения успешно используется для лечения боли при раке ПЖ у пациентов с короткой продолжительностью жизни, однако этот метод остается спорным для ХП. По сравнению с задним «слепым» доступом, используемым ранее, трансгастральные блокады солнечного сплетения под контролем эндоУЗИ считаются более безопасными в отношении риска серьезных осложнений, таких как параплегия и пневмоторакс [460]. Используется местная анестезия, поскольку нейродеструктивные методы с применением алкоголя или фенола противопоказаны из-за высокого риска синдромов тяжелой деафферентации. Исследования показали уменьшение боли и снижение потребления опиоидов в течение ограниченного периода времени. Тем не менее, блокады солнечного сплетения под контролем эндоУЗИ нельзя рекомендовать в качестве стандартной терапии боли при ХП, поскольку добиться уменьшения боли удастся только у половины пациентов. Кроме того, положительный эффект кратковременный, так как меньше 10% пациентов испытывают облегчение боли в течение более 24 недель [77]. Типичные побочные эффекты терапии под контролем эндоУЗИ, которые отмечались у 40% пациентов, включают

временное усиление боли, а также диарею и снижение артериального давления из-за доминирования парасимпатической активности [436].

К другим способам блокирования передачи болевых импульсов относятся радиочастотная терапия и трансторакальная блокада чревных нервов. После диагностической блокады местным анестетиком выполняется радиочастотное воздействие и вызванные им повреждения на уровне позвонков Th_{XI} и Th_{XII} могут давать обезболивающий эффект [Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.]. По имеющимся данным, трансторакальная спланхнэктомия способствует уменьшению частоты и интенсивности приступов боли, так же как и потребления опиоидов. В недавно проведенном обзоре, включавшем 16 исследований и 484 пациентов, было показано, что 62% всех пациентов ответили на лечение (которое было расценено как успешное), применение опиоидов снизилось с 85% до 49% случаев на фоне среднего периода наблюдения продолжительностью 21 месяц [526]. Однако большинство пациентов продолжали страдать от боли; кроме того, ни в одном исследовании не было группы плацебо. При ожидаемом плацебо-опосредованном ответе на уровне 30% [433], имеющиеся данные говорят не в пользу широкого применения спланхнэктомии при ХП, но отдельным пациентам, у которых стандартная обезболивающая терапия оказалась неэффективной, она может быть показана.

Инtrateкальная морфиновая терапия с помощью непрерывной инфузионной помпы была описана в исследовании серии случаев и показала хороший анальгетический эффект [361]. Лучевая терапия на ПЖ также изучалась в качестве метода лечения боли при ХП [679]. В самом последнем исследовании однократная доза облучения на уровне 8 Гр приводила к полному исчезновению симптомов у 13 из 15 пациентов [423]. Однако эти исследования необходимо повторить в рамках контролируемой схемы, прежде чем такие методы лечения можно будет рекомендовать к применению в клинической практике.

Было показано, что стимуляция спинного мозга посредством размещения эпидурального электрода на уровне $T_{VI}-T_{VII}$ облегчает различные виды висцеральной боли, включая боль при ХП [377]. Тем не менее, эффект этой манипуляции при ХП все еще нуждается в изучении и подтверждении в контролируемых исследованиях. Транскраниальная магнитная стимуляция — неинвазивный метод, который также применялся для лечения хронической боли различного происхождения. В плацебо-контролируемом исследовании было показано, что этот метод уменьшает боль, связанную с ХП [71]. Несмотря на то, что это была II фаза исследования, его результаты представляются интересными, поскольку не было зафиксировано почти никаких побочных эффектов. Таким образом, стимуляция спинного мозга и транскраниальная магнитная стимуляция могут использоваться в отдельных клиниках/отделениях с достаточным опытом, однако имеющиеся данные все еще считаются предварительными и требуют дальнейших исследований.

Имеются результаты всего лишь нескольких исследований, в которых «настоящая» акупунктура сравнивалась с «плацебо-акупунктурой». Более раннее исследование не показало эффекта от электроакупунктуры и чрескожной электростимуляции нервов при ХП, хотя в группе лечения акупунктурой отмечалось более отчетливое облегчение боли по ВАШ [2]. Однако это исследование имело недостатки, поскольку в группе плацебо режим «заслепления» (т. е. непонимания, используется ли «настоящая» акупунктура или «акупунктура-плацебо») был ненадежным. Более поздние исследования, в которых использовалась усовершенствованная методика имитации лечения, показали, что электроакупунктура является более эффективным методом в лечении послеоперационной боли, поэтому можно ожидать аналогичного воздействия и при болевом ХП [207]. Поскольку акупунктура практически безвредна и не имеет побочных эффектов, это может стать интересной темой для дальнейших исследований и метод может оказаться эффективным у отдельных пациентов.

Вопрос 5-12: Каков оптимальный хирургический подход для облегчения боли при ХП?

Утверждение 5-12. Резекция, декомпрессия или сочетанные хирургические методы обеспечивают обезболивание, сохраняющееся с течением времени приблизительно у 80% пациентов. Тем не менее, поскольку исследования проводились без контроля плацебо, эффект хирургического вмешательства остается спорным. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Пациентам с ХП может быть показано хирургическое вмешательство для облегчения боли. Логическое обоснование заключается в том, что боль может быть вызвана повышенным внутрипротоковым и/или паренхиматозным давлением, обусловленным нарушением дренирования панкреатического сока в ДПК, или выбросом медиаторов воспаления из образований, обычно расположенных в головке ПЖ. В то же время, недавние сообщения в литературе (см. «Дополнительные материалы», табл. S10) не подтверждают утверждение о том, что с болью связаны исключительно микро-/макроструктурные изменения ПЖ, поскольку у многих пациентов, по-видимому, играют роль другие механизмы, например поражение нервных стволов [60, 289, 477, 510].

Кроме того, все хирургические исследования сравнивали между собой различные методы и не имели контрольной группы плацебо. Следовательно, во внимание не были приняты естественное течение болезни и эффекты плацебо. С другой стороны, очень высокая эффективность обезболивания во многих исследованиях серий случаев (до 90%) указывает на реальный эффект у отдельных пациентов. Во многих странах инвазивное лечение рекомендовано пациентам, у которых боль не удается контролировать без использования сильных опиоидов, имеющих риск побочных эффектов и развития зависимости. Несмотря на то, что опиоидная терапия может приводить к дисфункции кишечника, которая сама по себе может вызывать боль, такое показание для хирургического вмешательства остается неясным, поскольку так называемые слабые опиоиды и адъювантная терапия также могут вызывать привыкание, а у

некоторых пациентов вызывать сходные или даже более тяжелые побочные эффекты [252]. В разных исследованиях сравнивали хирургические варианты вмешательства и ЭТ при боли на фоне ХП, и большинство из них документально подтверждали существенное облегчение боли у пациентов, перенесших различные, в т. ч. резецирующие операции [169, 175, 228, 496, 542, **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа., 565**]. Более того, два из этих исследований показали значительное преимущество хирургических вмешательств перед ЭТ в купировании боли у пациентов с обструкцией протока ПЖ [228, 543]. По этому же принципу одно наблюдательное исследование показало, что инвазивные методы лечения (эндотерапия и/или операция) превосходили консервативное (медикаментозное) лечение [216]. Итак, в итоге, операция может быть вариантом лечения при болевом ХП, однако убедительных данных относительно показаний к операции и сроков ее проведения очень мало.

Хирургические варианты лечения болевого синдрома подразделяются на три категории: (а) декомпрессия (с акцентом на протоковую гипертензию), (б) резекция (с акцентом на «воспалительные массы» в головке ПЖ) и (в) сочетанные методы (см. раздел 4.1.7).

а. Методы декомпрессии рекомендуются пациентам с расширенным ГППЖ (>7–8 мм) [473], без «воспалительных масс». Эти операции представляют собой довольно простые процедуры с низким риском послеоперационных осложнений и экзокринной и эндокринной недостаточности. Обеспечивают обезболивание у 66–91% пациентов, дают низкие показатели заболеваемости (20%) и смертности (2%) [228]. Однако отдаленные результаты показывают, что у до 50% пациентов развиваются рецидивы боли [365].

б. Резекция показана пациентам с «воспалительной массой» или постобструктивным ХП, поражающим тело или хвост ПЖ [400, 521], частично основана на убеждении, что головка ПЖ является «водителем ритма» для болевого синдрома. ПД обеспечивала длительное обезболивание примерно у 75% пациентов [293], хотя довольно значительными оказываются показатели

отдаленной послеоперационной заболеваемости, которая составляет до 20% случаев [611], и большинство авторов склоняются к более консервативным сочетанным методам лечения, включающим резекцию и дренирование.

в. Сочетанный подход основан на удалении «воспалительной массы» в головке ПЖ и дренировании заблокированного участка ПЖ (в теле и хвосте). Наиболее широко используемыми методиками являются операция с сохранением ДПК (операция Бегера) или операция Фрэнкеля, которая предполагает иссечение части головки ПЖ, сходное с продольной панкреатоеюностомией [286]. В данном случае ДПК и интрапанкреатический желчный проток сохраняются, что дает преимущества в контексте послеоперационного нутритивного статуса, экзокринной функции ПЖ, замедления опорожнения желудка и КЖ. В РКИ сочетанные вмешательства показали кратковременное облегчение боли у 70–100% пациентов и долгосрочное облегчение боли в 82–100% случаев [175, 177].

Другие хирургические методы, которые могут быть эффективными при панкреатите «малых протоков» без «воспалительных масс», включают продольное V-образное иссечение вентрального участка ПЖ в сочетании с продольной панкреатоеюностомией [262]. Тотальная панкреатэктомия с трансплантацией островковых клеток является наиболее агрессивным хирургическим методом, хотя в отношении этого варианта накоплены некачественные данные, не говоря уже о наличии очевидной систематической ошибки выбора. Проспективные рандомизированные исследования, которые сравнивали бы тотальную панкреатэктомию с другими хирургическими методами лечения, отсутствуют. При оценке через 5 лет частота отсутствия потребности в инсулине оказалась значительной (около 50%); в исследовании серий случаев отмечалось снижение потребности в морфине и улучшение КЖ [640]. В то же время тотальную панкреатэктомию в Европе проводят редко, в основном из-за длительных и отдаленных осложнений и рецидива боли во многих случаях. Другими, менее распространенными показаниями к операции,

являются осложнения, которые однозначно требуют хирургического вмешательства, такие как ПКПЖ и вовлечение протоковой системы ПЖ и ДПК.

В заключение отметим, что резекция, декомпрессия или сочетанный хирургический подход позволяют уменьшить боль, которая сохраняется с течением времени примерно у 80% пациентов, однако лучшим вариантом хирургического лечения, вероятно, следует считать операцию дренирования в сочетании с частичной резекцией головки ПЖ с сохранением ДПК (дуоденум-сохраняющая операция). Операция в большинстве случаев по эффективности превосходит эндоскопическое вмешательство, но для успешного результата необходим правильный отбор пациентов в рамках многопрофильного подхода и направление на операцию в надлежащие сроки [635].

Питание и мальнутриция (РГ10).

Вопрос 6-1: Каков риск развития мальнутриции при ХП и каковы ее причины?

Утверждение 6-1.1. У пациентов с ХП мальнутриция наблюдается часто. **(GRADE 2B, высокая согласованность).**

Утверждение 6-1.2. ВНПЖ, анорексия как следствие болей в животе, тошнота и рвота, злоупотребление алкоголем и другими веществами, а также сахарный диабет могут способствовать развитию мальнутриции у пациентов с ХП. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. Мальнутрицию можно определить как «состояние, обусловленное недостаточным усвоением или поступлением пищи, что приводит к изменению состава тканей организма (к уменьшению нежировой массы тела) и клеточной массы организма, в результате чего снижаются физическая и психическая функции, а также ухудшается клинический исход болезни» [145, 243]. Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) недавно высказало предположение, что диагностическими критериями мальнутриции следует считать ИМТ $<18,5 \text{ кг/м}^2$ или необъяснимое снижение массы тела ($>10\%$ независимо от времени или $>5\%$

за три месяца) в сочетании с низким ИМТ ($<20 \text{ кг/м}^2$ у пациентов в возрасте <70 лет или $<22 \text{ кг/м}^2$ в возрасте >70 лет) или низким индексом нежировой массы тела $<15 \text{ кг/м}^2$ для женщин и $<17 \text{ кг/м}^2$ для мужчин [145]. Однако мальнутриция имеет разные формы, а саркопения (уменьшение мышечной массы) и дефицит определенных питательных веществ часто возникают даже при отсутствии похудения или патологически низкого ИМТ.

В нескольких исследованиях изучался нутритивный статус у пациентов с ХП на основе антропометрических измерений и биохимических анализов крови на различные микро- и макроэлементы, однако полученные выводы и определения оказались противоречивыми. Вот почему невозможно дать комплексную оценку частоты мальнутриции при ХП. Как было неоднократно показано, у пациентов с ХП наблюдается более низкий ИМТ, чем в контроле. Распространенность пониженной массы тела среди пациентов с ХП, как было показано в исследовании серии случаев, колеблется в пределах 8–39% [24, 25, 268, 327, 441, 552], при этом в исследованиях из Индии эти показатели были более высокими. Потеря массы тела у пациентов с ХП, по-видимому, является распространенным явлением, она наблюдалась в 20% [25] и 49% [513] случаев. Тем не менее, исследований по изучению распространенности низкого ИМТ и/или сниженной массы тела при ХП совсем мало.

В исследованиях, посвященных изучению дефицита различных жирорастворимых витаминов, сообщалось о следующих показателях его распространенности: 1–16% для дефицита витамина А [123, 274, 383, 532, 533], 33–87% для дефицита витамина D [123, 383, 532, 533], 2–27% для дефицита витамина Е [29, 123, 383, 532] и 13–63% для дефицита витамина К. Отмечается значительная гетерогенность между исследованиями, которые имеют различное качество, а также различия в методах и диапазонах измерений. Несмотря на то, что дефицит жирорастворимых витаминов по результатам биохимических исследований, по-видимому, достаточно распространен, клинические проявления такого дефицита при ХП наблюдаются редко, требуются годы для их развития и возникают они тогда, когда у пациента есть дополнительная

сопутствующая патология, например, сахарный диабет, целиакия, или пациент находится в послеоперационном периоде.

Дефицит водорастворимых витаминов при ХП возникает реже, хотя исследований на эту тему совсем мало [390], однако необходимо учитывать риск дефицита тиамина, который развивается на фоне сопутствующего алкоголизма. Пониженные сывороточные концентрации различных белков плазмы крови — это также показатели, которые использовались в качестве маркера мальнутриции и ВНПЖ у пациентов с ХП. Низкие уровни белков плазмы крови редко встречались у получавших ЗТФПЖ пациентов, участвовавших в разных РКИ [441, 677], но в наблюдательных исследованиях отмечались более высокие показатели распространенности пониженного уровня альбумина, преальбумина/транстиретина и ретинол-связывающего белка в диапазонах 6–30% [546, 605, 687], 12–37% [164, 546, 605] и 12–68% [164, 605], соответственно. В исследованиях типа случай-контроль у пациентов с ХП также изучались показатели минералов и микроэлементов, полученные результаты в некоторых случаях были противоречивыми [390]. Более низкие уровни цинка, селена [122] и магния [605] наблюдались в некоторых [122, 605], но не во всех исследованиях, в которых пациентов с ХП сравнивали с контролем. Однако, несмотря на различия, установленные в группах, большинство пациентов с ХП имеют значения этих параметров в пределах нормы, и частота клинической манифестации дефицита у них низкая [390,605].

В целом, исследованиям, посвященным нутритивному статусу пациентов с ХП, мешают такие факторы, как сложность отбора пациентов, небольшие выборки пациентов, различная частота сопутствующей ВНПЖ и использования ЗТФПЖ, поэтому возможность обобщения полученных показателей относительно дефицита нутриентов вызывает сомнение.

Ни в одном исследовании не изучалось конкретно относительное значение различных причин развития мальнутриции у пациентов с ХП. ВНПЖ является наиболее значительной причиной развития мальнутриции при ХП и

всегда должна учитываться при подозрении на мальнутрицию у этих пациентов [626].

Вопрос 6-2: Как выявляется мальнутриция у пациентов с ХП?

Утверждение 6-2.1. Пациенты с ХП должны проходить первичный скрининг мальнутриции (ИМТ), а также с помощью общего универсального скрининг-теста недостаточности питания (MUST) либо с помощью стационарного скрининга нутритивного риска (NRS-2002). В частности, необходимо записывать весь рацион питания, а также симптомы, связанные с недостаточностью питания, и симптомы, которые имеют повышенный риск вызвать вторичную анорексию (боль, тошнота и рвота). **(GRADE 1B, средняя согласованность).**

Утверждение 6-2.2. Необходимо выполнить полное обследование пациента при наличии асцита или отеков, которое должно включать антропометрические измерения окружности плеча на уровне его середины, толщины складки кожи над трицепсом и силы сжатия рукой. **(GRADE 2B, средняя согласованность).**

Утверждение 6-2.3. Следует рассмотреть возможность проведения скрининга дефицита жирорастворимых витаминов (А, D, Е и К), цинка, магния и гликозилированного гемоглобина (HbA1c). **(GRADE 2A, средняя согласованность).**

Комментарии. Скрининг нутритивного статуса должен быть простым и быстрым, для чего используется общедоступный тест-скрининг MUST, который можно расширить до метода NRS-2002 в условиях стационара, кроме того, он рекомендуется ESPEN [236]. Несмотря на то, что эти методы не разрабатывались и не тестировались специально для ХП, оба имеют высокий уровень согласованности заключений различных исследователей ($k=0,88-1,00$) в определении пациентов, которым необходима медицинская коррекция питания. Эти методы были ретроспективно, а затем и проспективно одобрены в одном РКИ с участием 212 пациентов [186, 190, 239]. В более раннем РКИ было показано, что медицинская консультация с целью составления

сбалансированного рациона не менее эффективна, чем коммерческие пищевые добавки, и что пищевой рацион и потребление питательных веществ с пищей необходимо оценивать и корректировать на раннем этапе [148].

Два проспективных исследования с участием 58 и 62 пациентов с ХП показали значительное снижение мышечной массы и жира у них в организме по сравнению с контролем [40,327]. Дефицит жирорастворимых витаминов, магния, гемоглобина, альбумина, преальбумина, ретинол-связывающего белка и повышенный уровень HbA1c ассоциировались с недостаточностью ПЖ [11,29,532, 605].

Вопрос 6.3: Какие рекомендации относительно пищевого рациона и потребления белков, жиров и углеводов можно дать пациентам с ХП?

Утверждение 6-3.1. Пациентам, у которых отсутствует мальнутриция и которые хорошо питаются, следует рекомендовать придерживаться здорового питания. У пациентов с нарушенным пищевым статусом необходима коррекция ВППЖ. Улучшение нутритивного статуса может быть достигнуто с помощью оценки нутритивного статуса и индивидуального консультирования по питанию у опытного диетолога. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Утверждение 6-3.2. Следует избегать ограничения жиров в рационе и диеты с очень высоким содержанием клетчатки. (**GRADE 1C, высокая согласованность**).

Утверждение 6-3.3. Лицам с недостаточностью питания (истощением) следует рекомендовать дробное питание небольшими высококалорийными порциями. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Утверждение 6-3.4. Коррекцию питания проводят параллельно с ЗТФПЖ. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. Необходимо привлечь специалистов-диетологов или нутрициологов [394, 684]. 60 пациентов с ХП и диагностированной мальнутрицией (>10% потери массы тела в течение шести месяцев и/или ИМТ <18,5 кг/м²) были рандомизированы для получения индивидуальной консультации по питанию у опытного диетолога или получения пероральных

пищевых добавок с полимерными среднецепочечными триглицеридами (СЦТГ). Наблюдалось значительное улучшение антропометрических показателей ($p=0,001$), показателей интенсивности боли ($p=0,001$) и мальабсорбции жира ($p<0,007$) в обеих группах. Однако достоверная разница между двумя группами отсутствовала, это дало основание сделать вывод, что у пациентов с ХП коррекция питания врачом-диетологом была столь же эффективной, как и пероральные пищевые добавки [148].

Наблюдательное исследование 40 пациентов-мужчин с ХП выявило у них более высокое потребление калорий, чем у здоровых мужчин ($p<0,01$). Несмотря на это, пищевые маркеры были ниже в группе ХП ($p<0,001$), и это при том, что ЗТФПЖ применялась у 32 из 40 пациентов [283]. Пищевые потребности оцениваются на уровне 25–35 ккал/кг и 1,2–1,5 г азота/кг [358, 463], и это исследование служит полезным напоминанием о том, что данные показатели для перорального и энтерального питания при наличии мальабсорбции изменяются.

Хотя диеты с низким содержанием жира очень распространены, исследования показывают, что, если пищевые жиры обеспечивают 30–33% калорийности рациона, то они хорошо переносятся пациентами с ВППЖ [148]. Мальабсорбция углеводов и белков — распространенное явление, при этом плохо усваиваться могут до 10–30% пищевых углеводов [385], а мальабсорбция азота может достигать >7 г [431] в сутки. С точки зрения калорийности, 7 г азота соответствуют 44 г белка, что приводит к потере 175 ккал при мальабсорбции азота. Если взять для примера дневной рацион с 2000 ккал/сут, из которых 50% приходится на углеводы, то мальабсорбция углеводов может привести к потере до 300 ккал в сутки. Следовательно, ограничивать содержание в рационе пищевого жира рекомендуется только в качестве последнего средства для контроля симптомов стеатореи у пациентов, у которых коррекция доз при ЗТФПЖ и добавление ИПП не привели к достаточному облегчению симптомов [166, 394,576]. Недопустимое применение диет с

низким содержанием жира может маскировать клинические симптомы мальабсорбции, хотя некоторые пациенты избегают жира неосознанно.

В одном исследовании с участием 12 пациентов с ХП, в котором обычный рацион сравнивался с диетой с добавлением 75–80 г пищевых волокон, поступление пищевых волокон ассоциировалось со снижением биодоступности ферментов. Потребление жира контролировалось на уровне 100 г в сутки [181]. Значительное увеличение концентрации фекального жира ($p < 0,005$) наблюдалось в группе, в которой дополнительно вводились пищевые волокна; таким образом, пациентам с мальнутрицией не рекомендуются диеты с очень высоким содержанием клетчатки [463].

Вопрос 6-4: Показаны ли при ХП пероральные пищевые добавки, содержащие или не содержащие СЦТГ?

Утверждение 6-4.1. Большинству пациентов с ХП пероральные пищевые добавки не требуются. Тем же, у кого имеется мальнутриция, и кто и не может компенсировать свои пищевые потребности, даже несмотря на коррекцию питания, пероральные пищевые добавки могут быть полезны.

Утверждение 6-4.2. Пищевые добавки с СЦТГ не рекомендованы. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Комментарии. Для поддержания нутритивного статуса большинству пациентов с ХП пероральные пищевые добавки не требуются. По расчетам специалистов, 10–15% пациентов с ХП нуждаются в пероральных пищевых добавках, в то время как более 80% пациентов можно лечить с помощью диеты и ЗТФПЖ, когда они показаны [235]. Теоретическое преимущество СЦТГ состоит в том, что для их абсорбции активность липазы играет не такую важную роль [431]. Однако первые исследования не показали какой-либо явной пользы от СЦТГ по сравнению со стандартными длинноцепочечными триглицеридами при использовании в комбинации с ЗТФПЖ [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа., 493**]. Таким образом, в недавно опубликованных клинических руководствах использование СЦТГ либо не рекомендовалось

вообще [38, 229, 368], либо рекомендовалось только в качестве крайнего средства [235, 424].

В одном из РКИ изучалась эффективность пероральных пищевых добавок у пациентов с ХП и тяжелой мальнутрицией (с ИМТ $<18,5$ кг/м² или с $>10\%$ потери массы тела за шесть месяцев) [148]. Консультация и контроль диетолога давали такие же результаты по ИМТ, окружности средней части плеча и толщине складки кожи над трицепсом, что и использование коммерческих пищевых добавок, обогащенных СЦТГ. В то же время, в обеих группах пациенты также получали ЗТФПЖ, и из этого исследования невозможно сделать вывод о дополнительной пользе СЦТГ относительно ЗТФПЖ. Кроме того, это исследование проводилось в Индии у крайне недоедающих пациентов, которые придерживались, главным образом, вегетарианского питания, что ограничивает сопоставление этих данных с пациентами с ХП в западном мире.

На сегодняшний день ни в одном другом исследовании не изучалась эффективность пероральных пищевых добавок при ХП, что представляет собой серьезный пробел в научных изысканиях. Для пациентов с ХП и мальнутрицией, как и для всех других пациентов с мальнутрицией, явно предпочтительнее применять стратегии коррекции питания, чтобы улучшить поступление питательных веществ с пищей (вместо того, чтобы назначать пищевые добавки или нутритивную поддержку), и не в последнюю очередь — по экономическим соображениям. Для тех, кому не удастся удовлетворить свои пищевые потребности с помощью одной только коррекции питания, пероральные пищевые добавки представляются простым способом улучшить поступление питательных веществ с пищей и могут отсрочить или снизить потребность в установке энтерального зонда.

Вопрос 6-5.1: Когда при ХП показано вводить в рацион препараты/добавки с микроэлементами?

Утверждение 6-5.1. Дать конкретные рекомендации по дополнительному введению витаминов А, Е и К невозможно, поскольку исследований на этот

счет крайне мало. Рекомендуется клинический осмотр, назначение адекватной ЗТФПЖ и коррекция питания. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Вопрос 6-5.2: Как их следует назначать?

Утверждение 6-5.2. Дефицит витамина D можно лечить с помощью пероральных препаратов или одной внутримышечной (в/м) инъекции. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. Отмечается крайняя нехватка исследований на тему лечения дефицита питательных веществ при ХП, за исключением витамина D. В одном исследовании [471] было установлено, что пероральное применение витамина D (1520 МЕ/сут) повышало уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови у пациентов с ХП значительно эффективнее, чем ультрафиолетовое облучение. При такой дозе перорального применения витамина его концентрация в крови увеличивалась на 32,3 нмоль/л (95% ДИ 15–50) в течение 10-недельного периода исследования. В другом исследовании [567] изучалось восполнение дефицита витамина D у 40 пациентов с тропическим ХП, которым вводили 600 000 МЕ или 300 000 МЕ (однократная в/м инъекция) витамина или физиологический раствор в/м. Все три группы также получали ежедневно перорально препарат кальция и витамина D₃ (500 МЕ). Через девять месяцев обнаружилось, что более высокая доза препарата эффективнее повышала концентрацию витамина D в сыворотке крови. Несмотря на высокие дозы препаратов, гипервитаминоз или гиперкальциемия у пациентов не регистрировались.

Представляется целесообразным возмещать дефицит жирорастворимых витаминов у пациентов с низкими концентрациями этих витаминов в сыворотке крови и с подтвержденной мальабсорбцией и недостаточным поступлением витаминов с пищей. Однако едва ли в каких-либо исследованиях изучалась эффективность или безопасность восполнения дефицита витамина E, витамина A или витамина K у пациентов с биохимическими показателями, отражающими гиповитаминоз. Это представляет собой значительный пробел в научных изысканиях. Кроме того, по крайней мере в одном исследовании [533]

сообщалось об избыточном уровне витамина А у пациентов с ХП. Таким образом, назначение витаминных добавок всем пациентам с ХП без специального исследования витаминного статуса не рекомендуется; кроме того, не представляется возможным дать конкретные рекомендации относительно дозировок, способов введения или специфических групп пациентов, которым такое назначение принесет пользу. Поэтому рекомендуется индивидуальный подход к клиническим решениям о необходимости восполнения дефицита витаминов. По мере возможности, в рамках общего обследования нутритивного статуса пациента имеет смысл провести анализы на концентрацию жирорастворимых витаминов в крови. Во всех случаях необходимо назначать соответствующую ЗТФПЖ в адекватных дозах, при этом первоочередное внимание следует уделять стабилизации поступления питательных веществ с пищей, включая проведение подробной оценки пищевого рациона и контроля за ним [172, **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**].

Вопрос 6-6. Когда при ХП показано назначать парентеральное питание и каким образом оно должно проводиться?

Утверждение 6-6. Парентеральное питание показано пациентам с задержкой эвакуации химуса из желудка, развившейся на фоне дуоденального стеноза, пациентам со сложными заболеваниями с формированием свищей и пациентам с явной тяжелой мальнутрицией перед операцией на ПЖ, если энтеральное питание невозможно. (**GRADE 1C, высокая согласованность**).

Комментарии. Более 80% пациентов, страдающих ХП, можно адекватно лечить обычным полноценным питанием, дополненным ферментами ПЖ, и только 10–15% всех пациентов нуждаются в пероральных пищевых добавках [236]. Энтеральное питание помогает сохранить иммунную функцию и структуру слизистой оболочки и снижает вероятность развития гипергликемии, в то время как парентеральное питание повышает риск катетерных инфекций и сепсиса [235]. Зондовое питание показано примерно 5% пациентов с ХП [236]. Таким образом, парентеральное питание показано только в тех случаях, если пациенты не могут восполнить свои пищевые потребности по причине

нарушения (блокады) опорожнения желудка, пациенту требуется желудочная декомпрессия, если невозможно ввести зонд в тощую кишку или при наличии осложненного свища [235, 236, 358, 626]. Парентеральное питание, как правило, проводится в течение краткосрочного периода, а длительные исследования на эту тему отсутствуют.

Вопрос 6-7. Когда при ХП показано энтеральное питание и каким образом оно должно проводиться?

Утверждение 6-7.1. Энтеральное питание показано пациентам с мальнутрицией, которым не помогает пероральная нутритивная поддержка. **(GRADE 2С, высокая согласованность).**

Утверждение 6-7.2. Энтеральное питание пациентам с болевым синдромом, задержкой опорожнения желудка, стойкой тошнотой или рвотой рекомендуется проводить через назоеюнальный зонд. **(GRADE 2С, высокая согласованность).**

Если энтеральное питание пациенту потребуется на период более 30 дней, целесообразно рассмотреть вопрос проведения еюностомии для введения зонда для зондового питания. У пациентов с ВНПЖ можно использовать смеси для энтерального питания на основе пептидов и СЦТГ. **(GRADE 2С, высокая согласованность).**

Утверждение 6-7.3. По показаниям вместе с энтеральным питанием проводят ЗТФПЖ. **(GRADE 2С, высокая согласованность).**

Комментарии 6-7.1-3. Пероральная нутритивная поддержка очень уместна у большинства пациентов с ХП, которым необходимо улучшить нутритивный статус [148]. В целом, РКИ, которые были бы конкретно посвящены оценке показаний к энтеральному питанию при ХП, а также его оптимальному введению, практически отсутствуют, а действующие клинические рекомендации основаны на наблюдательных исследованиях, заключениях специалистов и клиническом опыте. Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) считает, что энтеральное

питание показано в тех случаях, когда пациенты не могут потреблять достаточное количество калорий, или перед операцией [590].

Ретроспективный обзор данных 58 пациентов [665] и историй болезни трех пациентов [590] продемонстрировал преимущества питания через назоеюнальный зонд, которые проявлялись улучшением нутритивного статуса пациентов, уменьшением боли, улучшениями в течении псевдокиста и воспаления [590,665].

У лиц с ограниченной возможностью принимать пищу перорально энтеральное питание сочетают с обычным пероральным питанием, а при невозможности энтерального питания назначают парентеральное питание [235,236]. Энтеральное питание через назоеюнальный зонд может быть актуальным для пациентов с постпрандиальной болью (болью после еды), стойкой тошнотой, рвотой, обструкцией протоков ПЖ или при невозможности желудочного питания. В тех случаях, когда энтеральное питание потребуется пациенту на период более 30 дней, следует рассмотреть вопрос о проведении хирургической еюностомии [235,358]. Имеются сообщения об успешном проведении питания через назоеюнальный зонд наряду с назогастральным дренированием у пациентов с ХП с задержкой опорожнения желудка, вызванной обструкцией [230].

Высококачественных данных о необходимом составе энтеральных смесей при ХП практически нет. Однако большинство врачей-клиницистов поддерживают применение смесей на основе низкомолекулярных пептидов/СЦТГ [616], и на примере более 70 пациентов с ХП, получавших смеси с этим составом, было показано, что нутритивный статус пациентов улучшался [230, 590, 665]. Пациентам, у которых не удается добиться улучшения нутритивного статуса на фоне применения смесей на основе пептидов/СЦТГ, вместе со смесями [280, 493] можно вводить ферменты ПЖ.

Вопрос 6-8.1: Каков риск развития остеопороза/остеопении при ХП?

Утверждение 6-8.1. Пациенты с ХП подвержены высокому риску развития остеопороза и остеопении (класс 1А) и высокому риску

возникновения спонтанного перелома (класс 1B). **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Вопрос 6-8.2: Как выявить лиц, подверженных риску развития остеопороза/остеопении?

Утверждение 6-8.2. Для выявления тех, кто подвержен риску, следует регулярно проводить оценку плотности костной ткани методом двойной энергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА) наряду с регулярным анализом уровня 25(OH)D в сыворотке крови. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Вопрос 6-8.3: Какой подход рекомендуется для профилактики и лечения этих состояний?

Утверждение 6-8.3. Основные профилактические меры (правильное питание, особенно потребление необходимого количества кальция и витамина D, регулярная дозированная нагрузка и отказ от курения/алкоголя) необходимо рекомендовать всем пациентам с ХП (класс 1C). Пациенты с остеопенией должны следовать основным профилактическим мерам и каждые два года выполнять ДЭРА (класс 1C). Пациенты с остеопорозом (или переломами позвонков) должны получать соответствующие лекарственные препараты, пройти скрининг на другие причины развития остеопороза и/или получить направление к специалисту по костной патологии, а также выполнять основные профилактические меры. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии 6-8.1-3. СО и метаанализ [327] показали, что в общей выборке 513 пациентов с ХП из 10 исследований почти четверть (23,4%) имели остеопороз, а у 39,8% была остеопения, при этом общая частота остеопороза и остеопении составила 65% (ДИ 95%: 54,7–74). На основании только двух исследований с адекватными данными, соответствующая частота остеопороза в контроле составила 8,6–10,2% [512]. В целом исследования были гетерогенными и не поддавались подгрупповому анализу, но в пяти исследованиях [9, 441,524,532, 583] была обнаружена связь между МПКТ и мальабсорбцией жира, в то время как между уровнем 25(OH)D в сыворотке

крови и МПКТ четкая взаимосвязь не прослеживалась. Проведение костной гистоморфометрии на фоне ХП показало, что у пациентов наблюдалась потеря толщины кортикального слоя и объема губчатого вещества кости с ухудшением микроструктуры ткани по сравнению с контролем [113].

По-видимому, высокая распространенность остеопороза и остеопении коррелирует с клинически значимыми результатами. Среди пациентов с ХП частота переломов была выше средней по сравнению с популяционным контролем (скорректированное отношение рисков 1,7; ДИ 95%: 1,6–1,8) [580]. Аналогично, в американском исследовании [326] частота спонтанных переломов была сходной или более высокой у пациентов с ХП по сравнению с другими заболеваниями органов пищеварения с высоким уровнем риска. Во втором исследовании риск переломов при ХП составил 4,8% по сравнению с целиакией (5,0%), болезнью Крона (3,0%), гастрэктомией (5,4%), циррозом печени (4,8%), а также с контролем (1,1%). Низкой МПКТ при ХП способствуют несколько факторов, среди них дефицит 25(ОН)D в сыворотке крови, плохое питание, курение, мальабсорбция и низкая физическая активность. Совсем недавно появились сообщения о связи между хроническим системным воспалением и повышенным метаболизмом костной ткани при ХП. ДЭРА, безусловно, остается основным диагностическим инструментом, однако маркеры метаболизма костной ткани [11, 29] могут выступать в качестве полезных вспомогательных показателей в тех случаях, когда механизмы костного обмена неясны или при оценке применения лекарственных средств, и, тем самым, снижать необходимость повторных оценок МПКТ.

Интервенционные исследования по изучению состояния костной ткани при ХП отсутствуют. В одном исследовании с участием 30 пациентов было установлено, что энтеральное введение витамина D в относительно низкой дозе (1520 МЕ в сутки) эффективно повышало уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с ХП с подтвержденной мальабсорбцией жиров (изменение в уровне 25(ОН)D: 32,3 нмоль/л; ДИ 95%: 15–50) [471]. К сожалению, отмечается крайняя нехватка исследований по эффективности лекарственных препаратов

для лечения остеопороза у пациентов с ХП, что представляет собой значительный пробел в научных изысканиях. Направление тактики лечения можно искать в существующих клинических руководствах по лечению патологии костей на фоне других заболеваний органов пищеварения, сопровождающихся мальабсорбцией.

Американская гастроэнтерологическая ассоциация (American Gastroenterological Association, AGA) рекомендует пациентам с воспалительными заболеваниями кишечника, целиакией и состоянием после гастрэктомии проходить ДЭРА, если у них имеется по крайней мере еще один дополнительный фактор риска развития остеопороза [15]. Подобное выборочное тестирование при ХП потребовало бы обязательного проведения ДЭРА у женщин в постменопаузальном периоде, у женщин со спонтанными переломами в анамнезе, у мужчин старше 50 лет и у лиц с мальабсорбцией. Однако, учитывая высокий риск развития остеопороза и переломов (и связанных с этим заболеваемости и затрат), возможно, целесообразно будет расширить необходимость исходной оценки МПКТ на всех пациентов с ХП, а также обеспечить реализацию основных профилактических мер в стандартной клинической практике [172]. Для лиц с остеопенией основные профилактические меры должны выполняться в соответствии с рекомендациями AGA для других желудочно-кишечных заболеваний, а ДЭРА следует повторять каждые два года.

Сахарный диабет (РГ11).

Введение.

Сахарный диабет определяется как дисфункция регуляции метаболизма, характеризующаяся преимущественно хронической гипергликемией. Основными причинами сахарного диабета могут быть нарушенная секреция инсулина или резистентность к инсулину, или сочетание обоих факторов. Ввиду такой причинной гетерогенности, сахарный диабет в настоящее время

классифицируется как заболевание, протекающее по четырем различным вариантам, — 1–4-й типы [14, 261].

Согласно действующей в настоящее время классификации сахарного диабета — сахарный диабет, развившийся вторично на фоне заболеваний ПЖ (например, ХП), классифицируется как панкреатогенный сахарный диабет или сахарный диабет типа IIIc (СДЗс) [14, 261]. Заболевания ПЖ с поражением преимущественно экзокринной ткани, лежащие в основе СДЗс, включают как доброкачественную, так и злокачественную патологию, например, острый, рецидивирующий панкреатит и ХП любой этиологии, гемохроматоз, муковисцидоз, фиброкалькулезную панкреатопатию, травмы ПЖ, панкреатэктомию, агенезию ПЖ и рак ПЖ. Даже в рамках этой группы СДЗс могут наблюдаться разные подтипы сахарного диабета, связанные с различной патофизиологией заболеваний ПЖ, лежащих в основе этих вторичных форм сахарного диабета [458]. Следовательно, важно подчеркнуть, что следующие изложенные ниже утверждения сосредоточены исключительно на СДЗс, развившемся на фоне ХП. Представлена сводная диаграмма (см. «Дополнительные материалы», рисунок S1).

Вопрос 7-1: Каков риск развития СДЗс при ХП?

Утверждение 7-1. Сахарный диабет является распространенным осложнением ХП, хотя его частота варьирует от 5% до более 80%, что зависит преимущественно от этиологии заболевания, географического положения и длительности наблюдения. По-видимому, это типичное осложнение как идиопатического/тропического ХП, так и алкогольного ХП. (**GRADE 1B, высокая согласованность**).

Комментарии. Тип СДЗс может быть неправильно классифицирован (обычно как сахарный диабет 2-го типа), правда, большинство исследований по изучению риска развития сахарного диабета при ХП не конкретизируют тип сахарного диабета [531]. Факторы, которые влияют на риск развития сахарного диабета 2-го типа (например, семейный анамнез и ИМТ), несомненно, влияют

на возникновение СДЗс на фоне ХП, поскольку сахарный диабет 2-го типа и СДЗс могут протекать параллельно [129].

Этиология и география.

В нескольких исследованиях отмечалось, что именно алкогольная этиология ХП повышает риск развития сахарного диабета по сравнению с другими причинами [61, 75, 183, 231]. При этом сахарный диабет был диагностирован только у 5% (Австралия) и 7% (Южная Корея) пациентов с ХП [295], тогда как именно в этих странах пациентов с индуцированным алкоголем панкреатитом было большинство. Между тем, случаи сахарного диабета в Малайзии и Южной Индии, согласно имеющимся сообщениям, составляли 50% и 55%, соответственно [295], и большинство из них представляли собой тропический или идиопатический панкреатит. Региональные различия в заболеваемости отмечаются даже в пределах самой Индии; так, у пациентов на севере Индии [76] сахарный диабет развивается реже (31%), чем на юге (65%) [295], и при этом фиксируется более низкий процент панкреатита тропической этиологии. На фоне идиопатического ХП в Индии у пациентов с поздним началом заболевания сахарный диабет развивается чаще [75, 76]. В трех исследованиях в Японии было установлено, что у 30% [295], 39,7% [183] и 46,3% [231] пациентов с ХП также был диагностирован сахарный диабет, причем в последнем исследовании сахарный диабет определялся как «истинный» СДЗс, то есть сахарный диабет был диагностирован уже после установления диагноза ХП. Что касается АИП, то возникновение сахарного диабета до начала терапии стероидами отмечалось в 24% случаев, а после терапии стероидами этот показатель удваивался до 48%, о чем свидетельствовали результаты одного небольшого исследования с участием 21 пациента [466]. Сахарный диабет развивался более чем у четверти (26%) участников одного французского исследования, в которое вошли 200 пациентов с наследственным ХП [451].

Вопрос 7-2: Какие факторы влияют на риск развития сахарного диабета при ХП?

Утверждение 7-2.1. Риск развития сахарного диабета увеличивается после хирургического вмешательства (особенно после дистальной панкреатэктомии), а также с возрастом. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Утверждение 7-2.2. Имеющиеся данные, по-видимому, подтверждают связь между (интенсивным) курением и развитием сахарного диабета. Большинство исследований подтверждают связь между наличием кальцификатов и риском развития сахарного диабета. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Утверждение 7-2.3. Большинство исследований показывают, что риск развития сахарного диабета увеличивается с увеличением продолжительности течения ХП. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Утверждение 7-2.4. Имеются некоторые данные в пользу связи с полом и семейным анамнезом. **(GRADE 2A, высокая согласованность).**

Утверждение 7-2.5. Собрано недостаточно доказательств взаимосвязи между сахарным диабетом и ИМТ или дефицитом цинка в организме. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Утверждение 7-2.6. Отсутствуют данные в пользу того, что более высокое потребление жиров с пищей влияет на развитие сахарного диабета при ХП. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Утверждение 7-2.7. На развитие сахарного диабета, по-видимому, не влияет наличие различных генетических мутаций. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Комментарии. Операции. У пациентов, перенесших резекцию ПЖ, отмечается повышенный риск развития сахарного диабета, причем после операции сахарный диабет *denovo* развивается у 37% пациентов, ранее не страдавших им [403]. Тип операции может влиять на вероятность развития сахарного диабета; так, у пациентов, перенесших дистальную панкреатэктомию, отношение рисков для развития сахарного диабета составляло 2,4 (через 5 лет после операции сахарный диабет развивался у 57%

пациентов, перенесших дистальную панкреатэктомию, по сравнению с 36% пациентов, которым была выполнена ПД, а фактически же риск развития сахарного диабета после ПД был не выше, чем на фоне естественной динамики ХП) [578]. В исследовании с участием пациентов-китайцев также было установлено, что дистальная панкреатэктомия является независимым фактором риска развития сахарного диабета (отношение рисков 5,4) [465]. Другие факторы риска развития сахарного диабета после хирургического лечения ХП включают повышенный ИМТ и более высокий дооперационный уровень глюкозы/гликозилированного гемоглобина (HbA1c) [130] (см. «Дополнительные материалы», рисунок S1).

Курение. В проведенном в пяти странах исследовании по изучению курения при алкогольном ХП было показано, что курение увеличивает риск развития сахарного диабета после установления диагноза ХП, при этом отношение рисков составило 2,3 [64]. В итальянской когорте пациентов с идиопатическим ХП интенсивное курение ассоциировалось с развитием сахарного диабета (отношение рисков 3,9) [343]. Второе исследование у пациентов с ранним началом идиопатического ХП показало, что курение было сильным независимым фактором риска (ОШ 4,252) для развития сахарного диабета (алкоголь же при этом был менее важен) [75]. В исследовании с участием 445 пациентов из Китая курение оказалось независимым фактором риска развития сахарного диабета как до, так и после инвазивной терапии (эндоскопия и операция) [465]. У пациентов с АИП интенсивное курение ассоциировалось с развитием сахарного диабета, в частности, у тех, кто курил больше 10 лет, сахарный диабет развивался чаще, чем у «малых» курильщиков (в том числе, у тех, кто никогда не курил, и у бывших курильщиков) — соответственно, у 50% против 27% пациентов [162]. И напротив, исследование с участием 241 пациента с ХП показало, что курение не было связано с развитием сахарного диабета [621], а D. Malkaetal. [578] установили, что курение не являлось фактором риска развития сахарного диабета при многовариантном анализе данных 500 пациентов. Однако в последнем

исследовании сравнивали процент курильщиков между группами пациентов с сахарным диабетом и без сахарного диабета, а интенсивность курения не изучалась.

Кальцификаты. Сахарный диабет обычно развивается чаще у пациентов с кальцифицирующим ХП [76], при этом относительный риск колеблется от 3,2 (у послеоперационных пациентов) [578] до 7,7 (при идиопатическом ХП) [75]. В исследовании у пациентов-китайцев с ХП наличие кальцификатов было независимым фактором риска развития сахарного диабета (до инвазивной терапии) [465]. И наоборот, связь между наличием кальцификатов и риском развития сахарного диабета в хирургической группе не выявлена [403].

Длительность заболевания. Риск сахарного диабета составил 50% через 10 лет и возрастал до 83% через 25 лет [578]. Потребность в инсулине за тот же период времени увеличилась с 26% до 53%. Т. Ito et al. [231] также сообщали, что распространенность сахарного диабета увеличивается со временем. В когорте из 418 пациентов с наследственным панкреатитом, собранных в 14 странах мира, прослеживался четкий линейный кумулятивный риск эндокринной недостаточности — от 1,3% в возрасте 10 лет до 79,1% в возрасте 80 лет [67]. Однако в хирургической группе связь между развитием сахарного диабета и продолжительностью послеоперационного наблюдения, предоперационной продолжительностью ХП или общей продолжительностью ХП (медиана наблюдения 56 месяцев) отсутствовала [403].

Возраст. В случае с наследственным ХП средний возраст развития сахарного диабета во Франции составил 38 лет, согласно данным одного исследования, опубликованного в 2009 г. [451]. Риск сахарного диабета значительно возрастает с возрастом, и у пациентов старше 40 лет ОШ для развития сахарного диабета достигает 9,2 [75].

ИМТ/безжировая масса тела. Помимо ИМТ до операции, в нескольких исследованиях изучалось влияние безжировой массы тела, жировой массы тела или ожирения на риск развития сахарного диабета у пациентов с ХП. В одном из исследований (пациенты с идиопатическим ХП из Индии) было установлено,

что ИМТ не является независимым фактором риска развития сахарного диабета при однофакторном анализе [75]. Однако, поскольку сахарный диабет 2-го типа может накладываться на СДЗс при ХП, следует предположить, что увеличение ИМТ также увеличивает риск сахарного диабета при ХП.

Пол. В одном исследовании было отмечено сильное колебание показателей в зависимости от пола [183]; так, в этом исследовании сахарный диабет был диагностирован у 42,4% мужчин по сравнению с 27,8% женщин. В то же время, в исследовании, охватывавшем всю Индию [61], было отмечено обратное: у женщин, не страдавших алкоголизмом (44%), развитие сахарного диабета было более вероятным, чем у непьющих мужчин (31%).

Семейный анамнез. В случае с идиопатическим ХП положительный семейный анамнез по сахарному диабету давал ОШ развития сахарного диабета на уровне 3,5 [75]. Как и в случае с ИМТ, поскольку сахарный диабет 2-го типа и СДЗс могут сосуществовать, семейный анамнез по сахарному диабету 2-го типа может повлиять на развитие сахарного диабета у пациентов с ХП.

Генетические мутации. В небольшом исследовании с участием 79 пациентов не обнаруживалась значимая разница в риске развития сахарного диабета между лицами, имеющими мутации как в гене ингибитора секреции трипсина (*SPINK 1*), так и в гене *PiZ*, и лицами без мутаций [300]. В когорте из 200 пациентов с наследственным ХП наличие или отсутствие мутации гена *PRSS1* не влияло на риск развития сахарного диабета [451]. В другом когортном исследовании наследственного панкреатита специфические генные мутации не влияли на возраст манифестации сахарного диабета [67].

Диета и питание. В одном испанском исследовании [49] по изучению влияния диеты с высоким содержанием жиров (определявшейся как диета, в которой >30% общей суточной калорийности поступало с жиром) на осложнения ХП, не было получено данных в пользу того, что диета с высоким содержанием жиров приводит к более высокому риску развития сахарного диабета. В одном исследовании с участием 101 пациента с ХП (34 случая с алкогольной и 67 случаев с тропической этиологией) было показано, что

содержание цинка в эритроцитах было ниже у пациентов с сахарным диабетом, чем у пациентов без сахарного диабета [687].

Вопрос 7-3: Как следует диагностировать СДЗс при ХП?

Утверждение 7-3.1. Первичное обследование пациента с ХП должно включать анализы на глюкозу в плазме крови натощак (ГПН) и HbA1c. Критериями для установления диагноза СДЗс являются ГПН \geq 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) или HbA1c \geq 6,5% (48 ммоль/моль). **(GRADE 1A, высокая согласованность).**

Утверждение 7-3.2. HbA1c <6,5% не исключает наличия СДЗс в силу ограничений этого анализа в этой группе пациентов. Поэтому нормальный уровень HbA1c (<6,5%) всегда должен быть подтвержден анализом на ГПН. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Утверждение 7-3.3. При отсутствии однозначной гипергликемии (концентрация глюкозы в плазме крови при случайном исследовании \geq 200 мг/дл (11,1 ммоль/л)), или в сомнительных случаях результаты должны подтверждаться повторными анализами или с помощью стандартного перорального теста толерантности к глюкозе с нагрузкой 75 г глюкозы (ПТТГ)(глюкоза натощак через 2 ч \geq 200 мг/дл (11,1 ммоль/л)). **(GRADE 1A, высокая согласованность).**

Утверждение 7-3.4. Эти анализы должны проводиться ежегодно, даже при отсутствии типичных клинических симптомов сахарного диабета. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии 7-3.1-4. Существующие клинические критерии, утвержденные ВОЗ, многими национальными европейскими диабетическими ассоциациями и Американской диабетологической ассоциацией (American Diabetes Association, ADA), основаны на показателях ГПН и глюкозы плазмы крови через 2 ч после ПТТГ (см. «Дополнительные материалы», рисунок S1). Граничными показателями и отправными точками для диагностирования сахарного диабета считаются показатели ГПН \geq 126 мг/дл (7,0 ммоль/л) и/или HbA1c \geq 6,5% (48 ммоль/моль) и/или глюкоза плазмы крови \geq 200 мг/дл(11,1

ммоль/л), подтвержденные измерением глюкозы через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы (ПТТГ) [14, 685]. Несмотря на то, что известно несколько других методов оценки инсулинового резерва при ХП (инсулин в сыворотке крови/моче, С-пептид в сыворотке крови/моче, стимуляция бета-клеток аргинином, глюкагоном или толбутамидом), существует крайне мало данных, доказывающих, что они могут как-то влиять на принятие решений на клиническом уровне [96, 667, 673]. Аргументы в пользу анализа на ГПН и/или HbA1c относительно глюкозы натощак через 2 ч, в основном, связаны с технической возможностью проведения ПТТГ. Известно, что HbA1c имеет ограничения у пациентов с ХП, страдающих множеством сопутствующих заболеваний [41], поэтому отрицательный результат HbA1c (<6,5%) не исключает сахарного диабета в этой популяции пациентов.

Таким образом, поскольку при ХП наблюдается высокая распространенность сахарного диабета, как описано выше, а нарушение метаболизма глюкозы, как известно, связано с многочисленными серьезными рисками для здоровья, ранняя диагностика сахарного диабета имеет решающее значение, в связи с чем предлагается его ежегодный скрининг.

Вопрос 7-4: Как отличить СДЗс от сахарного диабета 1-го типа и 2-го типа?

Утверждение 7-4.1. Отсутствие реакции панкреатического полипептида на прием смешанных по составу питательных веществ, по-видимому, является специфическим показателем СДЗс по сравнению с другими типами сахарного диабета. (**GRADE 1C, высокая согласованность**).

Комментарии. Учитывая сложности с его выполнимостью, этот тест рекомендуется применять только в сомнительных случаях. Поскольку дифференциация между двумя типами сахарного диабета представляется непростой задачей, могут оказаться полезными приведенные ниже критерии (см. «Дополнительные материалы», рисунок S1).

Основные критерии (должны присутствовать):

- установленный диагноз ХП;

- отсутствие аутоиммунных маркеров, ассоциирующихся с сахарным диабетом 1-го типа.

Малые критерии (должны присутствовать два из четырех):

- нарушение функции бета-клеток (например, оценка с помощью гомеостатической модели оценки функции бета-клеток (НОМА-В), соотношение С-пептид/глюкоза);
- отсутствие выраженной инсулинорезистентности;
- нарушенная секреция инкретинов (например, анализ на глюкагоноподобный пептид-1, панкреатический полипептид);
- дефицит жирорастворимых витаминов и/или наличие дефицита/недостаточности микроэлементов (при отсутствии терапии ферментами и/или дополнительного введения пищевых добавок).

Утверждение 7-4.2. Хотя бы однократно необходимо выполнить все лабораторные анализы для как можно более точной классификации пациента. Эти анализы должны включать диабет-ассоциированные антитела, соотношение С-пептид/глюкоза и оценку экзокринной функции ПЖ, а также диагностическую визуализацию ПЖ. (**GRADE 1C, высокая согласованность**).

Комментарии. Одна из наиболее сложных задач, связанных с СДЗс, заключается в его четком определении и дифференциации от других типов сахарного диабета, поскольку разные типы могут предшествовать друг другу или могут накладываться друг на друга. На сегодняшний день, представляются полезными определенные диагностические критерии, предложенные двумя исследовательскими группами [129, 253]. Однако, вероятно, из-за потенциального наложения друг на друга различных типов сахарного диабета, все они в какой-то степени оказываются недостаточными. Отсутствие реакции панкреатического полипептида на прием смеси питательных веществ, по-видимому, является специфическим показателем панкреатогенного диабета [129].

Вопрос 7-5.1: Какова распространенность острых диабетических осложнений у пациентов с СДЗс?

Утверждение 7-5.1. Как правило, считается, что пациентов с СДЗс трудно лечить, и они подвержены потенциально опасным для жизни острым осложнениям (гипогликемия и кетоацидоз). До 25% пациентов с СДЗс имеют «лабильный диабет» с резкими колебаниями уровня глюкозы. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии 7-5.1. У пациентов с СДЗс могут развиваться потенциально опасные для жизни острые осложнения [179, 311, 389, 434, 594, 673], «лабильный диабет» [282, 309, 407, 483, 522,662,674] с резкими скачками уровня глюкозы от гипергликемии (из-за сохраненной продукции глюкозы в печени) до тяжелой гипогликемии после введения экзогенного инсулина (в силу отсутствия ответа со стороны контррегулирующих гормонов) [121,306307, 308, 331,345, 498]. Повторные гипогликемические эпизоды могут закончиться тем, что пациент перестанет «чувствовать» гипогликемию из-за постепенного снижения порогового уровня глюкозы, который вызывает появление симптомов [45].

Тотальная или частичная панкреатэктомия часто сопровождается резекцией ДПК, дистального отдела ОЖП, а часто и дистального отдела желудка, холецистэктомией. Последствия такой обширной резецирующей операции приводят не только к дефициту гормонов ПЖ, но также к ухудшению функции гастроинтестинальных гормонов [321, 565]. Однако недавно появились данные нескольких авторов, которые сообщили, что гликемический контроль у пациентов с СДЗс стал лучше по сравнению с результатами, полученными в более ранних исследованиях [310, 333, 350, 366, 548, 551]. Эти изменения могут объясняться несколькими факторами: на сегодняшний день ИЗСД и мальабсорбцию удается контролировать эффективнее, чем в прошлом, благодаря новым препаратам, в том числе аналогам инсулина. Более того, на частоту и тяжесть гипогликемии влияет основное заболевание ПЖ. Например, у пациентов, перенесших тотальную панкреатэктомию по поводу алкогольного ХП, гипогликемические эпизоды возникают чаще и протекают тяжелее, если пациент продолжает злоупотреблять алкоголем.

Наконец, повышение информированности и улучшение комплаенса пациентов, независимо от их социально-экономического статуса, рост числа обращений в эндокринологические (диабетологические) отделения и широкое применение глюкометров, возможно, способствовали улучшению гликемического контроля и стабильности состояния больных с течением времени. Однако, несмотря на отсутствие крупных проспективных контролируемых клинических исследований по оценке истинной распространенности «лабильного диабета» после тотальной панкреатэктомии, в клинической практике часто бывает проблематичным контролировать сахарный диабет у этих пациентов, особенно у относительно молодых людей, у которых должен быть тщательно взвешен риск развития хронически-осложненных позднее на протяжении жизни относительно риска повторной опасной для жизни тяжелой гипогликемии.

Вопрос 7-5.2: Какова распространенность хронических диабетических осложнений у пациентов с СДЗс?

Утверждение 7-5.2a. Хронические микроангиопатические осложнения развиваются у пациентов с СДЗс также часто, как и у пациентов с другими типами диабета. По имеющимся данным, частота ретинопатии сходна с частотой, наблюдаемой при сахарном диабете 1-го типа, а ее распространенность увеличивается с увеличением продолжительности сахарного диабета. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Утверждение 7-5.2b. Ранние признаки дисфункции почек, такие как микроальбуминурия или гломерулярная гиперфилтрация, сходны с сахарным диабетом 1-го типа, в то время как макроальбуминурия и явная патология почек, как правило, не характерны. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Утверждение 7-5.2c. Нейропатия также описывается как одно из типичных осложнений СДЗс. **(GRADE 1B, высокая согласованность).**

Утверждение 7-5.2d. Считается общепринятым, что СДЗс не ассоциируется с макрососудистыми осложнениями. **(GRADE 2B, высокая согласованность).**

Комментарии 7-5.2a-d. Хронические диабетические осложнения (микроангиопатии и макроангиопатии). Основное заболевание ПЖ и относительно короткий период наблюдения затрудняют оценку частоты и распространенности осложнений сахарного диабета у этих пациентов [21, 93,136,174,312,387,414,437,485,529, 534]. Частота ретинопатии сходна с таковой при сахарном диабете 1-го типа, а ее распространенность увеличивается с увеличением продолжительности сахарного диабета [137,138,437,527,529,535, 599].

Ранние признаки дисфункции почек, такие как микроальбуминурия или гломерулярная гиперфилтрация, сходны с сахарным диабетом 1-го типа [294, 305, 529], в то время как макроальбуминурия и явная патология почек, как правило, не характерны [55, 70,486,678]. Нейропатия также описывается как одно из типичных осложнений СДЗс [231,486]. Считается общепринятым, что СДЗс не ассоциируется с макрососудистыми осложнениями, поскольку сопутствующая ВНПЖ, более низкий уровень холестерина и более низкая калорийность пищи могут снижать риск сердечно-сосудистых заболеваний. Однако, в силу увеличения ожидаемой продолжительности жизни, у пациентов после операции на ПЖ стали регистрироваться случаи диабетических макрососудистых осложнений [21,414,440]. Эти данные подтверждают необходимость лечения пациентов с сахарным диабетом после операции на ПЖ для предотвращения отдаленных осложнений на фоне одновременной минимизации риска угрожающей жизни тяжелой гипогликемии [135,291, 353,375, 401,511,612, 651].

Вопрос 7-6: Каково оптимальное медикаментозное лечение при СДЗс?

Утверждение 7-6.1. До настоящего времени не было опубликовано ни одного доказательного исследования относительно практики лечения СДЗс. Лечение должно включать усилия, направленные на поощрение пациентов к изменениям в образе жизни, которые могут улучшить гликемический контроль и минимизировать риск гипогликемии. У пациентов с тяжелой мальнутрицией обычно в качестве терапии первой линии выбирают инсулинотерапию, ввиду

желательных анаболических эффектов инсулина в этой особой подгруппе пациентов. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Утверждение 7-6.2. Если гипергликемия легкая и одновременно с ней диагностируется или подозревается сопутствующая инсулинорезистентность, то препаратом выбора при отсутствии противопоказаний может быть метформин. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Утверждение 7-6.3. Первоочередное значение имеет обеспечение пациента адекватной и соответствующей его состоянию ЗТФПЖ. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии 7-6.1–3. До настоящего времени не было опубликовано ни одного доказательного исследования относительно практики лечения СДЗс, а все крупные клинические исследования по сахарному диабету, наоборот, целенаправленно исключали пациентов с СДЗс. Обычно назначаются те же препараты, что и при сахарном диабете 2-го типа (см. «Дополнительные материалы», рисунок S1). Недостаточное усвоение углеводов из-за наличия ВНПЖ, сопутствующего потребления алкоголя и заболеваний печени, несоблюдение предписанного режима питания и/или медикаментозной терапии и ускоренный кишечный транзит препятствуют адекватной гликемической терапии у этих пациентов.

Лечение должно включать усилия, направленные на поощрение пациентов к изменениям в образе жизни (минимизация потребления продуктов с высоким гликемическим индексом, здоровое питание, физическая активность, воздержание от алкоголя и отказ от курения и т. д.), которые могут улучшить гликемический контроль и минимизировать риск гипогликемии. Некоторые авторы предлагают *ex juvantibus* назначать пероральные противодиабетические средства с последующей инсулинотерапией при возникновении такой необходимости [51, 117]. У пациентов с тяжелой мальнутрицией в качестве терапии первой линии обычно выбирают инсулинотерапию, ввиду желательных анаболических эффектов инсулина в этой особой подгруппе пациентов. Если гипергликемия легкая, и одновременно с ней диагностируется

или подозревается сопутствующая инсулинорезистентность, то препаратом выбора при отсутствии противопоказаний может быть метформин. Однако лечение метформином может плохо переноситься большинством пациентов, поскольку его основные побочные эффекты включают тошноту, жалобы на дискомфорт в животе, диарею и снижение массы тела [134]. Следует избегать назначения метформина пациентам, продолжающим злоупотреблять алкоголем, из-за риска лактатацидоза.

Что касается назначения других пероральных средств для лечения сахарного диабета:

Производные сульфонилмочевины связаны с повышенным риском тяжелой и продолжительной гипогликемии, они часто противопоказаны из-за сопутствующих заболеваний печени [354] и не должны назначаться при наличии этой сопутствующей патологии.

Метилглиниды также ассоциируются с повышенным риском гипогликемии, однако их период полураспада значительно короче, чем у производных сульфонилмочевины, и метилглиниды в низких дозах могут рассматриваться как вариант лечения до перевода пациента на инсулинотерапию.

Тиазолидиндионы не следует назначать из-за выраженных побочных эффектов (переломы костей, задержка жидкости, застойная сердечная недостаточность).

Ингибиторы альфа-глюкозидазы могут усугублять существующую ВППЖ, поэтому их не следует назначать. Препараты на основе инкретинов имеют высокую частоту выраженных побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта. Кроме того, в настоящее время они обсуждаются в контексте их возможной связи с повышенным риском развития панкреатита [116, 292, 349, 386].

Ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT-2) описывались как препараты, способные индуцировать эугликемический диабетический кетоацидоз у пациентов с дефицитом инсулина (как при

сахарном диабете 1-го типа, так и при СДЗс) [125, 608], поэтому их не следует назначать, пока не будет доказана их безопасность для этих пациентов.

У большинства пациентов отмечается неудовлетворительный ответ на пероральные препараты, поэтому их приходится переводить на лечение инсулином, например, предварительно смешанным инсулином дважды в сутки или инсулином, который вводится несколько раз в сутки [347]. Пациентов лечат в соответствии с общими рекомендациями по дозировке инсулина, установленными для сахарного диабета 1-го типа. Помповая инсулиновая терапия также может рассматриваться для пациентов, которые страдают «лабильной формой» сахарного диабета, несмотря на их достаточную мотивацию. Был предложен полезный алгоритм лечения сахарного диабета при СДЗс [117].

Разработка и назначение адекватной пероральной ЗТФПЖ имеет большое значение при СДЗс [185], поскольку у пациентов, вероятно, будут возникать проблемы, связанные с мальнутрицией из-за нехватки ферментов ПЖ. Таким образом, для явной мальнутриции и метаболических осложнений необходимо на ранних этапах обеспечить пациенту адекватную и соответствующую его состоянию ЗТФПЖ [10, 383, 532]. Мальнутриция также может влиять на контроль уровня глюкозы, поскольку приводит к повышенной чувствительности пациентов к колебаниям ее уровня [297, 584].

Оценка факторов, влияющих на течение ХП и на КЖ (РГ12).

В последние годы в центре внимания оказались факторы образа жизни, влияющие на естественное течение ХП, а также результаты лечения с точки зрения КЖ [480, 658].

Вопрос 8-1: Как следует оценивать курение у пациентов с недавно диагностированным или подозреваемым ХП?

Утверждение 8-1. Для оценки статуса курения не существует какой-то конкретной общепринятой анкеты. В нескольких исследованиях сообщалось, что с помощью разных анкет были получены положительные результаты

относительно взаимосвязи между курением и ХП. (**GRADE 2C, высокая согласованность**).

Комментарии. В исследованиях, посвященных роли курения в этиологии и клиническом течении ХП, пациенты по-разному классифицировались [7,8,64,65, 66, 187,340, 606,620, 621, 686].

В исследовании NAPS2 [6, 8, 445] статус курения классифицировался как «никогда не курил» (<100 сигарет за всю жизнь) или «когда-то курил» (>100 сигарет). «Когда-то курившие» далее делились на «курильщиков в прошлом» или «текущих курильщиков». Интенсивность курения оценивалась как меньше одной или одна и больше пачек в сутки. Количество пачко-лет рассчитывалось на основании самооценки объема курения (среднее количество выкуренных за сутки сигарет и продолжительности курения) и стратифицировалось следующим образом: <12, 12–35 и >35 пачко-лет.

Датская группа исследователей [620] рассчитала граммы потребляемого табака из расчета: одна сигарета равна 1 г табака, одна манильская сигара (с обрезанным концом) или одна трубка равна 3 г табака и одна стандартная сигара равна 5 г табака, — и на основании этого разделила пациентов на пять групп («никогда не куривших», «бывших курильщиков» и курильщиков, потреблявших 1–14, 15–24 и >24 г табака в сутки). Пачко-годы курения рассчитывались как (годы курения × суточное количество граммов табака)/20.

Европейское руководство по отказу от курения [241], выпущенное в 2012 г., рекомендует определять статус курения с помощью следующей анкеты:

1. Вы когда-нибудь курили?
2. Сколько сигарет Вы выкурили в своей жизни? Больше или меньше 100? (80 сигарет = 100 г табака, поскольку одна сигарета содержит 0,8 граммов табака).
3. Вы курите каждый день/в определенные дни/в конкретных ситуациях? В каких ситуациях конкретно?
4. Сколько лет Вы курили?

5. Сколько сигарет (или других табачных изделий, например, трубок, сигар и т. д.) Вы обычно выкуриваете в день?

6. Сколько прошло лет /месяцев с тех пор, как Вы бросили курить?

Определения: «ежедневный курильщик» — человек, который курил ежедневно в течение не менее трех месяцев; «нерегулярный курильщик» — человек, который курил, но не ежедневно; «некурящий» — человек, который выкурил не более 100 сигарет в течение всей жизни (или <100 г табака, если речь идет о трубках, сигарах или других табачных изделиях); «бывший курильщик» — человек, который бросил курить в течение как минимум шести месяцев назад.

Вопрос 8-2: Каковы наиболее эффективные методы лечения никотиновой зависимости у пациентов с ХП?

Утверждение 8-2. Ключевыми составляющими лечения зависимости от курения являются комбинации объяснений, поведенческой поддержки и медикаментозных средств. **(GRADE 1A, высокая согласованность).**

Комментарии. Курение является ведущей причиной смерти во всем мире, которую можно предотвратить. Целенаправленные исследования по сравнению различных методов лечения никотиновой зависимости/отказа от курения при ХП не проводились. Кроме того, лечение зависимости от курения не должно опираться только на один метод: согласно Европейскому руководству по отказу от курения, которое было опубликовано Европейской сетью по профилактике курения и потребления табака (ENSP), ключевыми компонентами успешного отказа от курения (ремиссии) являются комбинации просвещения, поведенческой поддержки и медикаментозных средств; однако шансы на успех в этом деле зависят от готовности и мотивации к отказу от курения, возраста, сопутствующих заболеваний и многочисленных факторов личности [242]. Около 90–95% попыток бросить курить без медицинской помощи заканчиваются неудачей. Подробный протокол по отказу от курения выходит за рамки рассмотрения в настоящем документе. Лечение зависимости от курения должен проводить квалифицированный персонал.

В условиях первичной медицинской помощи при организации лечения будут полезны классические шаги, получившие название «5 А» [649]:

Задать вопрос (Ask): систематически выявлять всех курильщиков при каждом посещении.

Дать совет (Advise): настоятельно призывать всех курильщиков бросить курить.

Оценить состояние (Assess): определите готовность сделать попытку бросить курить.

Оказать помощь (Assist): помогать пациенту бросить курить (дать консультативную поддержку и предложить лекарства).

Установить график визитов (Arrange): организовать и обеспечить последующие контакты с пациентом.

СО показали, что комбинация из консультаций и фармакотерапии при лечении никотиновой зависимости более эффективна для прекращения курения, чем каждый из двух методов по отдельности [201, 627]. Никотиновая заместительная терапия, бупропион и варениклин считаются доказанными эффективными вариантами фармакологической терапии первой линии для прекращения курения согласно рекомендациям ENSP [242]. Препараты второй линии включают клонидин и нортриптилин [242]. В дополнение к фармакологической терапии, пациентам помогают индивидуальное когнитивно-поведенческое консультирование, телефонная поддержка, групповые занятия и образовательные материалы [242].

Вопрос 8-3.1: Как влияет курение на прогрессирование ХП?

Утверждение 8-3.1. По некоторым данным, отказ от курения и/или алкоголя может улучшить течение ХП. С другой стороны, общая польза от прекращения курения и/или злоупотребления алкоголем бесспорна. (**GRADE 1С, высокая согласованность**).

Комментарии. Курение, по-видимому, является независимым этиологическим фактором развития ХП; данные, доказывающие это, были получены в исследованиях типа случай-контроль [7, 65, 686], перекрестных

исследованиях [66] и когортных исследованиях [6, 8, 620]. Курение ассоциируется с прогрессированием от острого панкреатита к ХП [285], с более частым и ранним формированием кальцификатов [64, 187, 340, 606, **Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**], а также с повышенной смертностью [536], хотя на этот счет имеются противоречивые сообщения [120]. В некоторых исследованиях была описана связь между курением и развитием сахарного диабета [64, 606] и ВНПЖ [621], хотя имеются также и противоречивые данные относительно как сахарного диабета [340, 621], так и ВНПЖ [340].

Сообщалось, что среди пациентов с постоянной болью чаще встречаются «текущие курильщики» (а не «курильщики в прошлом» или «никогда не курившие»), чем среди пациентов с преходящим течением боли [660]. Отсутствие курения на последнем контрольном обследовании ассоциировалось с долгосрочным клиническим успехом ЭТ, которая проводилась по поводу боли [395]. Курение является установленным фактором риска развития аденокарциномы ПЖ в общей популяции и, по имеющимся данным, оно повышает риск этого серьезного последствия наследственного панкреатита [413].

Вопрос 8-3.2: Как влияет отказ от потребления алкоголя и/или курения на течение заболевания уже после его диагностирования?

Утверждение 8-3.2. Курение, по-видимому, является самостоятельным этиологическим фактором для развития ХП. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии. Проведено несколько исследований, в которых особое внимание уделялось влиянию отказа от курения и/или потребления алкоголя на естественное течение диагностированного ХП. Тем не менее, имеются данные наблюдательных исследований, указывающие на то, что ранний отказ от курения после установления диагноза снижает риск формирования кальцификатов ПЖ [622]. Кроме того, воздержание от алкоголя, по-видимому, замедляет прогрессирование болезни [320] и может способствовать лучшему контролю боли [52].

Вопрос 8-4: Как оценивать КЖ пациентов с ХП?

Утверждение 8-4. Для оценки КЖ у пациентов с ХП следует применять утвержденные анкеты. (**GRADE 1A, высокая согласованность**).

Комментарий. Для оценки КЖ у пациентов с ХП применялись различные утвержденные анкеты. Использование анкет позволяет стандартизировать многокомпонентную оценку КЖ. У пациентов с ХП чаще всего использовались следующие анкеты: краткий опросник по оценке состояния здоровья из 36 пунктов (SF-36) и его еще более краткая версия SF-12; опросник по КЖ из 30 вопросов от Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC QLQ-C30) с или без дополнительного опросника QLQ-PAN26; индекс КЖ при заболеваниях органов пищеварения (GIQLI) был специально разработан для пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями [299]. Тяжесть болевого синдрома можно оценивать с помощью ВАШ [680] либо с помощью шкалы боли по Izbicki [550] (см. Вопрос 5-4: «Как следует оценивать боль при ХП?»). Индекс GIQLI был впервые предложен в 1995 г., он включает 36 вопросов и предназначен для применения у пациентов с различными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, в том числе с ХП [299, 378]. Специально для пациентов с ХП пока не разработана ни одна анкета.

Опросник EORTC QLQ-C30 был первоначально разработан для оценки КЖ у пациентов со всеми локализациями рака и состоит из 30 вопросов [132]. Этот опросник часто использовался у пациентов с ХП, и большинство содержащихся в нем вопросов очень актуальны для пациентов с ХП (например, вопросы, касающиеся боли и диареи). Этот инструмент включает один глобальный пункт (общее здоровье), пять функциональных областей, оценивающих физическую, когнитивную, эмоциональную и социальную сферы, три шкалы симптомов (усталость, боль и тошнота/рвота), пять отдельных пунктов по симптомам (одышка, потеря аппетита, бессонница, запор, диарея) и один пункт, касающийся финансовых последствий болезни. Изменения в среднем показателе КЖ на уровне 5–10%, 10–20% и >20%

отражают небольшие, умеренные и серьезные изменения КЖ соответственно [360].

В качестве дополнения к форме QLQ-C30 был разработан опросник, специально предназначенный для пациентов с раком ПЖ (QLQ-PAN26), включающий 26 вопросов [132]. Этот модуль предназначен, в частности, для пациентов с раком ПЖ, которым назначена хирургическая резекция, паллиативное хирургическое вмешательство, эндоскопическая паллиативная терапия или паллиативная химиотерапия. Оба опросника — QLQ-C30 и QLQ-PAN26 — также были утверждены для пациентов с ХП [637]. Модификация опросника QLQ-PAN26 включает два дополнительных вопроса, имеющих значение для пациентов с алкогольным ХП (вина за потребление алкоголя и тяжесть абстиненции).

Анкета SF-36 была первоначально разработана для популяционных исследований без конкретной привязки к заболеванию, но оказалась надежным и действенным инструментом для оценки КЖ у пациентов с ХП [429]. Этот опросник включает в себя восемь различных областей (в т. ч. разделы по физическому, эмоциональному, психическому, социальному статусу и общему состоянию здоровья) с 36 вопросами для оценки физического, эмоционального и ролевого социального функционирования, а также некоторых симптомов, например, боли.

В исследовании с использованием более сокращенной версии этого опросника, состоящего всего из 12 пунктов (SF-12), было показано, что потеря информации при применении SF-12 по сравнению с SF-36 была очень незначительной, и SF-12 представляет собой действенную альтернативу опроснику SF-36 [552]. Обе версии предполагают оценку в баллах в диапазоне от 0 до 100 [552].

Вопрос 8-5: Когда нужно оценивать КЖ пациентов с ХП?

Утверждение 8-5.1. КЖ необходимо оценивать как у амбулаторных, так и у стационарных пациентов, а также в ходе последующего наблюдения. **(GRADE 2C, высокая согласованность).**

Утверждение 8-5.2. Оценку КЖ следует включать в клинические исследования по лечению ХП в качестве одной из конечных точек. (**GRADE 2B, высокая согласованность**).

Комментарии. В настоящее время в рутинной клинической практике оценка КЖ и у стационарных, и у амбулаторных пациентов с ХП проводится редко и в основном ограничивается клиническими исследованиями.

В современной, ориентированной на пациентов системе здравоохранения их необходимо обследовать на предмет связанного со здоровьем КЖ; это обследование представляет собой субъективную оценку КЖ самим пациентом и состоит из оценки социального, психического и физического благополучия в отношении здоровья и болезни. Это особенно важно для пациентов с хроническими заболеваниями, такими, как ХП, который является хроническим и пока неизлечимым заболеванием, часто затрагивающим все аспекты благополучия пациента. Многоаспектные анкеты по КЖ облегчают полифакторный подход к пациенту, а проблемные вопросы могут решаться на мультидисциплинарном консилиуме с участием врачей-терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, психологов, специалистов по боли, диетологов, социальных работников и других специалистов.

Результаты анкетирования с помощью опросников КЖ показали, что снижению КЖ при ХП способствуют следующие факторы (среди прочих): боль, низкий ИМТ, досрочный выход на пенсию, безработица, депрессия, усталость, страх перед будущим. Эти опросники могут применяться и в ходе дальнейшего наблюдения за пациентами с ХП с целью отслеживания изменений КЖ с течением времени [547], а полученные результаты могут использоваться для изменения и коррекции решений о лечении.

Опросники КЖ широко использовались в качестве конечной точки при оценке результатов лечения у пациентов с ХП. Соответственно, КЖ оценивали до и после эндоскопических и хирургических вмешательств, блокады солнечного сплетения под контролем эндоУЗИ [3], торакоскопической

спланхнэктомии [639], ЭУВЛ-терапии [267, 404], ЭРХПГ [396], ЗТФПЖ и медикаментозного лечения боли.

Вопрос 8-6: Какой опросник следует использовать для оценки КЖ пациентов с ХП?

Утверждение 8-6. Для оценки КЖ пациентов с ХП могут использоваться опросник SF-36, его более краткая версия SF-12, опросник EORTC QLQ-C30 с или без дополнительного опросника QLQ-PAD26, а также индекс GIQLI. Заполнение формы SF-36 занимает 12 минут, а заполнение опросника SF-12 занимает всего 2 минуты, что делает этот тест подходящим инструментом для скрининга даже в условиях загруженной повседневной клинической практики. **(GRADE 1C, высокая согласованность).**

Комментарии. В рамках клинических исследований наиболее широко используемыми опросниками для оценки КЖ у пациентов с ХП считаются QLQ-C30 и SF-36. На сегодняшний день не проведено ни одного исследования по сравнению достоверности и надежности обоих опросников у пациентов с ХП с тем, чтобы определить, превосходит ли один из них другой.

Даже в переполненной поликлинике пациенты с ХП могут использовать время ожидания перед консультацией для заполнения анкеты SF-12. Менее затратный по времени опросник может даже повысить мотивацию и готовность пациентов участвовать в клинических исследованиях по заполнению анкет для оценки КЖ. Опросник SF-12 показал отличную корреляцию с более длинным опросником SF-36 ($r=0,960$, $p<0,001$) [552]. В одном исследовании с участием 163 пациентов с ХП опросник SF-12 сравнивали с опросником QLQ-C30, и, как оказалось, SF-12 является более надежным и простым в использовании инструментом, пригодным для повседневной клинической практики [28].

Выводы.

Клинический протокол НаPanEU/UEG по лечению ХП является результатом международного мультидисциплинарного подхода, основанного на доказательных данных. Этот протокол содержит рекомендации по ключевым

аспектам медикаментозного (консервативного) и хирургического лечения ХП, которые сопровождаются комментариями, основанными на сведениях из научной литературы, а также на мнениях ведущих панкреатологов из стран Европы.

Центр внимания теперь необходимо сместить на оптимальное распространение и внедрение этого протокола, результат чего четко не определен [**Ошибка! Неизвестный аргумент ключа.**]. В нескольких исследованиях было показано, что внедрение клинических протоколов/рекомендаций зачастую оказывается неполноценным, по крайней мере при остром панкреатите [102, 163], поэтому необходимы структурированные и постоянные усилия, особенно учитывая, что рекомендации по гастроэнтерологии часто недостаточно соответствуют требованиям других разделов медицины [435]. С целью преодоления этих недостатков будет открыт бесплатный онлайн-доступ к этому протоколу, что будет способствовать его распространению. Также будет доступно приложение для смартфонов (HaPanEU), обеспечивающее легкий доступ и облегчающее использование рекомендаций в повседневной практике, поскольку такие приложения становятся все более популярными [319, 481, 589].

Несмотря на то, что оптимальная стратегия для обеспечения надлежащей реализации любого набора клинических рекомендаций отсутствует [315], в этом процессе, безусловно, большую роль будут играть сами врачи-панкреатологи. Информировав коллег-специалистов и неспециалистов и поощряя их к применению этих рекомендаций, представляя этот протокол на местных или общегосударственных конференциях, а также описывая и ссылаясь на эти рекомендации в статьях в национальных и международных журналах, врачи-панкреатологи смогут оптимизировать их реализацию. Некоторые данные также свидетельствуют о том, что установление процесса обратной связи с аудиторией может повысить осведомленность о рекомендациях и улучшить их реализацию [82]. Эти рекомендации также будут полезны при разработке будущих исследований, поскольку они отражают существующий в настоящее

время «эталон» для диагностики и лечения ХП. Это особенно справедливо для методов диагностической визуализации. Наличие протоколов, основанных на фактических данных, конечно, не освобождает врачей-клиницистов от их профессиональных обязательств быть в курсе новейших разработок в области лечения ХП. В частности, следует принимать во внимание результаты текущих РКИ (www.clinicaltrials.gov). Как же тогда решить, когда следует обновлять эти рекомендации? Некоторые специалисты утверждают, что клинические рекомендации должны обновляться постоянно. Несмотря на всю свою привлекательность, этот подход явно не годится для практики, поэтому рабочая группа НаPanEU планирует использовать опубликованную общую схему, регламентирующую, как решить вопрос о том, когда инициировать обновление документа [681].

Протокол НаPanEU/UEG по лечению ХП, основанный на фактических данных, должен способствовать сокращению различий в клинической практике и улучшению результатов лечения пациентов в странах Европы. Теперь задача состоит в том, чтобы обеспечить строгое соблюдение его в клинической практике и в схемах будущих исследований [480].

Заявление о конфликте интересов: не заявлены.

Финансирование.

Протокол НаPanEU был профинансирован UEG посредством гранта LINK, который был присужден консорциуму НаPanEU. Другое внешнее финансирование не предоставлялось.

Примечание.

Благодарности и список литературы доступны в дополнительном материале в онлайн-версии.

Литература.

1. Accuracy of endoscopic ultrasound elastography used for differential diagnosis of focal pancreatic masses : a multicenter study / A. Saftoiu, P. Vilmann, F. Gorunescu [et al.] // *Endoscopy*. — 2011. — Vol. 43. — P. 596–603.
2. Acupuncture and transcutaneous electric nerve stimulation in the treatment of pain associated with chronic pancreatitis. A randomized study / S. Ballegaard, S. J. Christophersen, S. G. Dawids [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20. — P. 1249–1254.
3. Adding triamcinolone to endoscopic ultrasound-guided celiac plexus blockade does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis / T. Stevens, A. Costanzo, R. Lopez [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 186–191.
4. Advances in counselling and surveillance of patients at risk for pancreatic cancer / R. E. Brand, M. M. Lerch, W. S. Rubinstein [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56. — P. 1460–1469.
5. Afroudakis A. Liver histopathology in chronic common bile duct stenosis due to chronic alcoholic pancreatitis / A. Afroudakis, N. Kaplowitz // *Hepatology*. — 1981. — Vol. 1. — P. 65–72.
6. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis / G. A. Cote, D. Yadav, A. Slivka [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 266–273.
7. Alcohol and smoking as risk factors in chronic pancreatitis and pancreatic cancer / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1303–1311.
8. Alcohol consumption, cigarette smoking, and the risk of recurrent acute and chronic pancreatitis / D. Yadav, R. H. Hawes, R. E. Brand [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 1035–1045.
9. Alterations of bone mineral density and bone metabolism in patients with various grades of chronic pancreatitis / S. T. Mann, H. Stracke, U. Lange [et al.] // *Metabolism*. — 2003. — Vol. 52. — P. 579–585.

10. Alterations of vitamin D3 metabolism in young women with various grades of chronic pancreatitis / J. Teichmann, S. T. Mann, H. Stracke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2007. — Vol. 12. — P. 347–350.
11. Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency / S. L. Haas, S. Krins, A. Knauerhase [et al.] // *J. Pancreas.* — 2015. — Vol. 16. — P. 58–62.
12. Altered post-prandial motility in chronic pancreatitis: role of malabsorption / P. Layer, M. R. von der Ohe, J. J. Holst [et al.] // *Gastroenterology.* — 1997. — Vol. 112. — P. 1624–1634.
13. Alvarez-Sanchez M. V. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound imaging basic principles present situation and future perspectives / M. V. Alvarez-Sanchez, B. Napoleon // *World J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 20. — P. 15549–15563.
14. American Diabetes Association (ADA). American diagnosis and classification of diabetes mellitus / *Diabetes Care.* — 2014. — Vol. 37. — P. S81–S90.
15. American Gastroenterological Association (AGA). American Gastroenterological Association medical position statement : guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases // *Gastroenterology.* — 2003. — Vol. 124. — P. 791–794.
16. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis : evidence-based report on diagnostic guidelines / D. L. Conwell, L. S. Lee, D. Yadav [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 1143–1162.
17. Ammann R. W. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis / R. W. Ammann // *Pancreas.* — 1997. — Vol. 14. — P. 215–221.
18. Ammann R. W. The natural history of alcoholic chronic pancreatitis / R. W. Ammann // *Intern. Med.* — 2001. — Vol. 40. — P. 368–375.

19. Ammann R. W. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis / R. W. Ammann, B. Muellhaupt // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116. — P. 1132–1140.
20. Anderson S. W. Pancreatic duct evaluation: accuracy of portal venous phase 64 MDCT / S. W. Anderson, J. A. Soto // *Abdom. Imaging*. — 2009. — Vol. 34. — P. 55–63.
21. Angiopathies in pancreatic diabetes resulting from chronic pancreatitis / H. Wakasugi, Y. Hara, M. Abe [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1998. — Vol. 23. — P. 175–180.
22. Antioxidants for pain in chronic pancreatitis / U. Ahmed Ali, S. Jens, O. R. Busch [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 8. — CD008945.
23. Antioxidant therapy does not reduce pain in patients with chronic pancreatitis : the ANTICIPATE study / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, A. J. Sheen [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — P. 655–663.
24. Anthropometric, biochemical, clinical and dietary assessment for malnutrition in south Indian patients with chronic pancreatitis / J. Tinju, S. Reshmi, G. Rajesh [et al.] // *Trop. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 31. — P. 285–290.
25. Anthropometric measurements of nutritional status in chronic pancreatitis in India: comparison of tropical and alcoholic pancreatitis / H. Regunath, B. M. Shivakumar, A. Kurien [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 30. — P. 78–83.
26. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas / B. C. Jacobson, T. H. Baron, D. G. Adler [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 363–370.
27. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement / M. F. Akisik, A. M. Aisen, K. Sandrasegaran [et al.] // *Radiology*. — 2009. — Vol. 250. — P. 103–109.

28. Assessment of the quality of life in chronic pancreatitis using SF-12 and EORTC QLQ-C30 questionnaires / R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate, L. Fantini [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2007. — Vol. 39. — P. 1077–1086.
29. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis : a case-matched study / S. N. Duggan, C. Purcell, M. Kilbane [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 110. — P. 336–345.
30. Autoantibodies against the exocrine pancreas in autoimmune pancreatitis: gene and protein expression profiling and immunoassays identify pancreatic enzymes as a major target of the inflammatory process / J. M. Lohr, R. Faissner, D. Koczan [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2060–2071.
31. Autoimmune pancreatitis: differences between the focal and diffuse forms in 87 patients / L. Frulloni, C. Scattolini, M. Falconi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 2288–2294.
32. Autoimmune pancreatitis: a mimic of pancreatic cancer / R. Law, M. Bronner, D. Vogt [et al.] // *Cleveland Clin. J. Med.* — 2009. — Vol. 76. — P. 607–615.
33. Bagul A. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis / A. Bagul, A. K. Siriwardena // *J. Pancreas.* — 2006. — Vol. 7. — P. 390–396.
34. Balachandra S. Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis / S. Balachandra, A. K. Siriwardena // *Am. J. Surg.* — 2005. — Vol. 190. — P. 489–495.
35. Barkin J. S. Changing concepts in the management of pancreatic pseudocysts / J. S. Barkin, S. A. Hyder // *Gastrointest. Endosc.* — 1989. — Vol. 35. — P. 62–64.
36. Barriers, facilitators and views about next steps to implementing supports for evidence-informed decision-making in health systems : a qualitative

- study / M. E. Ellen, G. Leon, G. Bouchard [et al.] // *Implement. Sci.* — 2014. — Vol. 9. — P. 179. doi: 10.1186/s13012-014-0179-8.
37. Beger and Frey procedures for treatment of chronic pancreatitis: comparison of outcomes at 16-year follow-up / K. Bachmann, L. Tomkoetter, J. Erbes [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2014. — Vol. 219. — P. 208–216.
38. Belgian consensus on chronic pancreatitis in adults and children: statements on diagnosis and nutritional, medical, and surgical treatment / M. Delhaye, W. Van Steenberghe, E. Cesmeli [et al.] // *Acta Gastroenterol. Belg.* — 2014. — Vol. 77. — P. 47–65.
39. Biochemical vitamin E deficiency in chronic pancreatitis / I. Kalvaria, D. Labadarios, G. S. Shephard [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 1986. — Vol. 1. — P. 119–128.
40. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency / A. B. Haaber, A. M. Rosenfalck, B. Hansen [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 21–27.
41. Bonora E. The pros and cons of diagnosing diabetes with A1C / E. Bonora, J. Tuomilehto // *Diabetes Care.* — 2011. — Vol. 34. — P. S184–S190.
42. Boreham B. A prospective evaluation of pancreatic exocrine function in patients with acute pancreatitis: correlation with extent of necrosis and pancreatic endocrine insufficiency / B. Boreham, B. J. Ammori // *Pancreatology.* — 2003. — Vol. 3. — P. 303–308.
43. Bradley E. L. The natural history of pancreatic pseudocysts: a unified concept of management / E. L. Bradley, J. L. Clements Jr., A. C. Gonzalez // *Am. J. Surg.* — 1979. — Vol. 137. — P. 135–141.
44. Brain activity in rectosigmoid pain: unravelling conditioning pain modulatory pathways / C. Brock, S. S. Olesen, M. Valeriani [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* — 2012. — Vol. 123. — P. 829–837.

45. Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus / P. J. Boyle, S. F. Kempers, A. M. O'Connor [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1726–1731.
46. Breath-hold MR cholangiopancreatography with a long-echo-train fast spin-echo sequence and a surface coil in chronic pancreatitis / Y. Takehara, K. Ichijo, N. Tooyama [et al.] // *Radiology.* — 1994. — Vol. 192. — P. 73–78.
47. Brelian D. Diarrhoea due to pancreatic diseases / D. Brelian, S. Tenner // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 26. — P. 623–631.
48. Breslin N. Diagnosis and fine needle aspiration of pancreatic pseudocysts: the role of endoscopic ultrasound / N. Breslin, M. B. Wallace // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 12. — P. 781–790.
49. Castineira-Alvarino M. The role of high fat diet in the development of complications of chronic pancreatitis / M. Castineira-Alvarino, B. Lindkvist, M. Luaces-Regueira // *Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 32. — P. 830–836.
50. CFTR, SPINK1, CTRC and PRSS1 variants in chronic pancreatitis: is the role of mutated CFTR overestimated? / J. Rosendahl, O. Landt, J. Bernadova [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 582–592.
51. Choudhuri G. Pancreatic diabetes / G. Choudhuri, C. P. Lakshmi, A. Goel // *Tropical Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 71–75.
52. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis / T. Hayakawa, T. Kondo, T. Shibata [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1989. — Vol. 34. — P. 33–38.
53. Chronic octreotide therapy can induce pancreatic insufficiency: a common but under-recognized adverse effect / M. W. Saif, H. Larson, K. Kaley [et al.] // *Expert Opin. Drug Saf.* — 2010. — Vol. 9. — P. 867–873.
54. Chronic pancreatitis / J. M. Braganza, S. H. Lee, R. F. McCloy [et al.] // *Lancet.* — 2011. — Vol. 377. — P. 1184–1197.

55. Chronic pancreatitis and diabetes / P. Petrin, A. Chiappetta, G. Del Favero [et al.] // *Minerva Med.* — 1983. — Vol. 74. — P. 31–38.
56. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy / H. Witt, M. V. Apte, V. Keim [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 1557–1573.
57. Chronic pancreatitis: evaluation of pancreatic exocrine function with MR pancreatography after secretin stimulation / O. Cappeliez, M. Delhaye, J. Deviere [et al.] // *Radiology.* — 2000. — Vol. 215. — P. 358–364.
58. Chronic pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group / T. Takacs, L. Czako, Z. Dubravcsik [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2015. — Vol. 156. — P. 262–288.
59. Chronic pancreatitis in Chinese children: etiology, clinical presentation and imaging diagnosis / W. Wang, Z. Liao, Z.-S. Li [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 24. — P. 1862–1868.
60. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings / C. M. Wilcox, D. Yadav, T. Ye [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 13. — P. 552–560 ; quiz e28–e29.
61. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India / V. Balakrishnan, A. G. Unnikrishnan, V. Thomas [et al.] // *J. Pancreas.* — 2008. — Vol. 9. — P. 593–600.
62. Chronic pancreatitis: ultrasonic features / M. B. Alpern, M. A. Sandler, G. M. Kellman [et al.] // *Radiology.* — 1985. — Vol. 155. — P. 215–219.
63. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis / J. Rosendahl, H. Witt, R. Szmola [et al.] // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40. — P. 78–82.
64. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels, B. Mullhaupt [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 510–514.
65. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis : a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases / Y.

- Lin, A. Tamakoshi, T. Hayakawa [et al.] // *Pancreas*. — 2000. — Vol. 21. — P. 109–114.
66. Cigarette smoking is independently associated with chronic pancreatitis / R. Law, M. Parsi, R. Lopez [et al.] // *Pancreatology*. — 2010. — Vol. 10. — P. 54–59.
67. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe / N. Howes, M. M. Lerch, W. Greenhalf [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 252–261.
68. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene / V. Keim, N. Bauer, N. Teich [et al.] // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 622–626.
69. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis / H. Miyake, H. Harada, K. Kunichika [et al.] // *Pancreas*. — 1987. — Vol. 2. — P. 378–385.
70. Clinical course of diabetes in patients operated upon for chronic pancreatitis / P. Petrin, M. Antoniutti, D. Zaramella [et al.] // *Minerva Endocrinol.* — 1991. — Vol. 16. — P. 179–186.
71. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain / F. Fregni, K. Potvin, D. Dasilva [et al.] // *Eur. J. Pain.* — 2011. — Vol. 15. — P. 53–60.
72. Clinical outcomes and prevalence of cancer in patients with possible groove pancreatitis / S. J. Lekkerkerker, C. Y. Nio, Y. Issa [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 31. — P. 1895–1900.
73. Clinical outcomes in patients who undergo extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis / R. A. Kozarek, J. J. Brandabur, T. J. Ball [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 56. — P. 496–500.
74. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes : an international multicentre survey / T. Kamisawa, S. T. Chari, S. A. Giday [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 809–814.

75. Clinical profile of early-onset and late-onset idiopathic chronic pancreatitis in South India / G. Rajesh, A. B. Veena, S. Menon [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 33. — P. 231–236.
76. Clinical profile of idiopathic chronic pancreatitis in North India / D. K. Bhasin, G. Singh, S. S. Rana [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 594–599.
77. 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 / D. Santosh, S. Lakhtakia, R. Gupta [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 979–984.
78. Clinical usefulness of a treatment algorithm for pancreatic pseudocysts / M. Barthet, G. Lamblin, M. Gasmi [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 245–252.
79. Clinical utility of endoscopic ultrasound elastography for identification of malignant pancreatic masses: a meta-analysis / L. Ying, X. Lin, Z. L. Xie [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 28. — P. 1434–1443.
80. Clinically relevant breath tests in gastroenterological diagnostics — recommendations of the German Society for Neurogastroenterology and Motility as well as the German Society for Digestive and Metabolic Diseases / J. Keller, A. Franke, M. Storr [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 43. — P. 1071–1090.
81. Clinical outcome in relation to timing of surgery in chronic pancreatitis: a nomogram to predict pain relief / U. Ahmed Ali, V. B. Nieuwenhuijs, C. H. van Eijck [et al.] // *Arch. Surg.* — 2012. — Vol. 147. — P. 925–932.
82. Closing the audit loop is necessary to achieve compliance with evidence-based guidelines in the management of acute pancreatitis / S. J. Connor, A. R. Lienert, L. A. Brown [et al.] // *N. Z. Med. J.* — 2008. — Vol. 121. — P. 19–25.

83. ¹³C-mixed triglyceride breath test for evaluation of pancreatic exocrine function in diabetes mellitus / J. Keller, P. Layer, S. Bruckel [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43. — P. 842–848.
84. ¹³C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Vilarino-Insua [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 484–488.
85. Color Doppler twinkling artifact related to chronic pancreatitis with parenchymal calcification / T. F. Tsao, R. J. Kang, Y. S. Tyan [et al.] // *Acta Radiol.* — 2006. — Vol. 47. — P. 547–548.
86. Combination of EUS-FNA and elastography (strain ratio) to exclude malignant solid pancreatic lesions : a prospective single-blinded study / P. Kongkam, N. Lakananurak, P. Navichareern [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 30. — P. 1683–1689.
87. Combined endoscopic ultrasound and secretin endoscopic pancreatic function test in patients evaluated for chronic pancreatitis / T. Stevens, J. A. Dumot, M. A. Parsi [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2010. — Vol. 55. — P. 2681–2687.
88. The commercially available ELISA for pancreatic elastase 1 based on polyclonal antibodies does measure an as yet unknown antigen different from purified elastase 1. Binding studies and clinical use in patients with exocrine pancreatic insufficiency / P. D. Hardt, A. Hauenschild, J. Nalop [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 903–906.
89. Comparative analysis of direct pancreatic function testing versus morphological assessment by endoscopic ultrasonography for the evaluation of chronic unexplained abdominal pain of presumed pancreatic origin / R. Chowdhury, M. S. Bhutani, G. Mishra [et al.] // *Pancreas*. — 2005. — Vol. 31. — P. 63–68.

90. Comparative effects of adjuvant cimetidine and omeprazole during pancreatic enzyme replacement therapy / M. J. Bruno, E. A. Rauws, F. J. Hoek [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 988–992.
91. Comparative effects of antacids, cimetidine and enteric coating on the therapeutic response to oral enzymes in severe pancreatic insufficiency / P. T. Regan, J. R. Malagelada, E. P. DiMagno [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 297. — P. 854–858.
92. A comparative study of diagnostic scoring systems for autoimmune pancreatitis / M. J. Van Heerde, J. Buijs, E. A. Rauws [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 559–564.
93. A comparative study of microvascular complications in patients with secondary and type 1 diabetes / S. Larsen, J. Hilsted, E. K. Philipsen [et al.] // *Diabet. Med.* — 1990. — Vol. 7. — P. 815–818.
94. A comparative study of surgery and endoscopy for the treatment of bile duct stricture in patients with chronic pancreatitis / J.-M. Regimbeau, D. Fuks, E. Bartoli [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2012. — Vol. 26. — P. 2902–2908.
95. Comparison of abdominal ultrasound, endoscopic ultrasound and magnetic resonance imaging in detection of necrotic debris in walled-off pancreatic necrosis / S. S. Rana, V. Chaudhary, R. Sharma [et al.] // *Gastroenterol. Rep. (Oxf).* — 2016. — Vol. 4. — P. 50–53.
96. Comparison of different endocrine stimulation tests in nondiabetic patients with chronic pancreatitis / C. Von Tirpitz, B. Glasbrenner, D. Mayer [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 1998. — Vol. 45. — P. 1111–1116.
97. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis / G. T. Sica, J. Braver, M. J. Cooney [et al.] // *Radiology.* — 1999. — Vol. 210. — P. 605–610.
98. Comparison of endoscopic ultrasound chronic pancreatitis criteria to the endoscopic secretin-stimulated pancreatic function test / D. L. Conwell, G.

- Zuccaro, E. Purich [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2007. — Vol. 52. — P. 1206–1210.
99. Comparison of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for focal pancreatic lesions in patients with normal parenchyma and chronic pancreatitis / A. Fritscher-Ravens, L. Brand, W. T. Knofel [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 97. — P. 2768–2775.
100. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis / T. Bozkurt, U. Braun, S. Leferink [et al.] // *Gut.* — 1994. — Vol. 35. — P. 1132–1116.
101. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls / F. U. Weiss, P. Simon, N. Bogdanova [et al.] // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 1456–1460.
102. Compliance with evidence-based guidelines in acute pancreatitis: an audit of practices in University of Toronto hospitals / J. A. Greenberg, J. Hsu, M. Bawazeer [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2016. — Vol. 20. — P. 392–400.
103. Conservative treatment as an option in the management of pancreatic pseudocyst / C. V. Cheruvu, M. G. Clarke, M. Prentice [et al.] // *Ann. R. Coll. Surg. Engl.* — 2003. — Vol. 85. — P. 313–316.
104. Contrast harmonic echo-endoscopic ultrasound improves accuracy in diagnosis of solid pancreatic masses / P. Fusaroli, A. Spada, M. G. Mancino [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 629–634.
105. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of solid pancreatic lesions : a retrospective study / X. Hou, Z. Jin, C. Xu [et al.] // *PLoS One.* — 2015. — Vol. 10. — P. e0121236.
106. Contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasound in solid lesions of the pancreas : results of a pilot study / B. Napoleon, M. V. Alvarez-

- Sanchez, R. Gincoul [et al.] // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 564–570.
107. Contrast-enhanced transabdominal ultrasonography in the diagnosis of pancreatic mass lesions / K. Takeda, H. Goto, Y. Hirooka [et al.] // *Acta Radiol*. — 2003. — Vol. 44. — P. 103–106.
108. Contrast enhanced transabdominal ultrasound in the characterisation of pancreatic lesions with cystic appearance / S. A. Beyer-Enke, M. Hocke, A. Ignee [et al.] // *J. Pancreas*. — 2010. — Vol. 11. — P. 427–433.
109. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas / M. D'Onofrio, E. Martone, R. Malago [et al.] // *J. Pancreas*. — 2007. — Vol. 8. — P. S71–S76.
110. Contrast-enhanced ultrasonography of the pancreas / N. Faccioli, S. Crippa, C. Bassi [et al.] // *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 560–566.
111. Conventional versus contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography-guided fine-needle aspiration for diagnosis of solid pancreatic lesions : a prospective randomized trial / M. Sugimoto, T. Takagi, T. Hikichi [et al.] // *Pancreatology*. — 2015. — Vol. 15. — P. 538–541.
112. Correlation of MRCP quantification (MRCPQ) with conventional non-invasive pancreatic exocrine function tests / A. Gillams, S. Pereira, G. Webster [et al.] // *Abdom. Imaging*. — 2008. — Vol. 33. — P. 469–473.
113. Cortical and trabecular bone microarchitecture and turnover in alcohol-induced chronic pancreatitis : a histomorphometric study / C. M. Schnitzler, J. M. Mesquita [et al.] // *J. Bone Mineral Metabol*. — 2010. — Vol. 28. — P. 456–467.
114. Covered metal stent or multiple plastic stents for refractory pancreatic ductal strictures in chronic pancreatitis : a systematic review / Y. Shen, M. Liu, M. Chen [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — P. 87–90.

115. Covered self-expanding metal stents may be preferable to plastic stents in the treatment of chronic pancreatitis-related biliary strictures : a systematic review comparing 2 methods of stent therapy in benign biliary strictures / A. Siiki, M. Helminen, J. Sand [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 48. — P. 635–643.
116. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? / P. C. Butler, M. Elashoff, R. Elashoff [et al.] // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 2118–2125.
117. Cui Y. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management / Y. Cui, D. K. Andersen // *Pancreatology.* — 2011. — Vol. 11. — P. 279–294.
118. Current concepts in the diagnosis and treatment of type 1 and type 2 autoimmune pancreatitis / S. Detlefsen, J. M. Lohr, A. M. Drewes [et al.] // *Rec. Pat. Inflamm. Allergy Drug Disc.* — 2011. — Vol. 5. — P. 136–149.
119. Cystic pancreatic neoplasms: observe or operate / K. S. Spinelli, T. E. Fromwiller, R. A. Daniel [et al.] // *Ann. Surg.* — 2004. — Vol. 239. — P. 651–657 ; discussion 657.
120. Danish patients with chronic pancreatitis have a four-fold higher mortality rate than the Danish population / C. Nojgaard, F. Bendtsen, U. Becker [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 384–390.
121. Decreased counterregulatory hormone responses to insulin-induced hypoglycemia in patients with pancreatic diabetes having autonomic neuropathy / T. Nakamura, K. Takebe, K. Kudoh [et al.] // *Tohoku J. Exp. Med.* — 1994. — Vol. 174. — P. 305–315.
122. Deficiency in antioxidant factors in patients with alcohol-related chronic pancreatitis / A. Van Gossum, P. Closset, E. Noel [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1996. — Vol. 41. — P. 1225–1231.

123. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency / S. K. Dutta, M. P. Bustin, R. M. Russell [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1982. — Vol. 97. — P. 549–552.
124. A degradation-sensitive anionic trypsinogen (PRSS2) variant protects against chronic pancreatitis / H. Witt, M. Sahin-Toth, O. Landt [et al.] // *Nat. Genet.* — 2006. — Vol. 38. — P. 668–673.
125. Dehn C. A. SGLT inhibition in patients with type 1 diabetes / C. A. Dehn // *Lancet Diab. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 2. — P. 539 ; doi: 10.1016/S2213-8587(14)70112-3.
126. Delhaye M. Endoscopic technique for the management of pancreatitis and its complications / M. Delhaye, C. Matos, J. Deviere // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 155–181.
127. Demir I. E. Neural plasticity in pancreatitis and pancreatic cancer / I. E. Demir, H. Friess, G. O. Ceyhan // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2015. — Vol. 12. — P. 649–659.
128. DeSouza K. Groove pancreatitis : a brief review of a diagnostic challenge / K. DeSouza, L. Nodit // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2015. — Vol. 139. — P. 417–421.
129. Detection, evaluation and treatment of diabetes mellitus in chronic pancreatitis : recommendations from PancreasFest 2012 / M. R. Rickels, M. Bellin, F. G. Toledo [et al.] // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13. — P. 336–342.
130. Determinants of glucose control in patients with chronic pancreatitis / H. Schrader, B. A. Menge, C. Zeidler [et al.] // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53. — P. 1062–1069.
131. Development and diagnostic accuracy of a breath test for pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / J. E. Dominguez-Munoz, L. Nieto, M. Vilarino [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45. — P. 241–247.
132. Development of a disease specific quality of life (QoL) questionnaire module to supplement the EORTC core cancer QoL questionnaire, the

- QLQ-C30 in patients with pancreatic cancer. EORTC Study Group on Quality of Life / D. Fitzsimmons, C. D. Johnson, S. George [et al.] // *Eur. J. Cancer.* — 1999. — Vol. 35. — P. 939–941.
133. Deviere J. Complete disruption of the main pancreatic duct: endoscopic management / J. Deviere, H. Bueso, M. Baize // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 445–451.
134. Diabetes in chronic alcoholic pancreatitis. Role of residual beta cell function and insulin resistance / G. Cavallini, B. Vaona, P. Bovo [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1993. — Vol. 38. — P. 497–501.
135. Diabetic control after total pancreatectomy / P. Jethwa, M. Sodergren, A. Lala [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38. — P. 415–419.
136. Diabetic microangiopathy in patients with pancreatitic diabetes mellitus / C. A. Verdonk, P. J. Palumbo, H. Gharib [et al.] // *Diabetologia.* — 1975. — Vol. 11. — P. 394–400.
137. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis / L. Gullo, M. Parenti, L. Monti [et al.] // *Gastroenterology.* — 1990. — Vol. 98. — P. 1577–1581.
138. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis / D. Sevel, J. H. Bristow, S. Bank [et al.] // *Arch. Ophthalmol.* — 1971. — Vol. 86. — P. 245–250.
139. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience / S. T. Chari, T. C. Smyrk, M. J. Levy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 1010–1016 ; quiz 934.
140. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by core needle biopsy: application of six microscopic criteria / S. Detlefsen, A. Mohr Drewes, M. Vyberg [et al.] // *Virchows Arch.* — 2009. — Vol. 454. — P. 531–539.
141. Diagnosis of autoimmune pancreatitis by EUS-guided FNA using a 22-gauge needle : a prospective multicenter study / A. Kanno, A. Masamune, F. Fujishima [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2016. — Vol. 84. — P. 797–804.

142. Diagnosis of pancreatic neoplasia with EUS and FNA :a report of accuracy // B. G. Turner, S. Cizginer, D. P. Agarwal [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2010. — Vol. 71. — P. 91–98.
143. Diagnosis of pancreatic tumors by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration / J. C. Ardengh, C. V. Lopes, L. F. P. de Lima [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 3112–3116.
144. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with presumed pancreatic cancer / C. P. Raut, A. M. Grau, G. A. Staerke [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2003. — Vol. 7. — P. 118–126 ; discussion 27–28.
145. Diagnostic criteria for malnutrition — an ESPEN consensus statement / T. Cederholm, I. Bosaeus, R. Barazzoni [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2015. — Vol. 34. — P. 335–340.
146. Diagnostic performance of EUS for chronic pancreatitis: a comparison with histopathology / A. K. Chong, R. H. Hawes, B. J. Hoffman [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 65. — P. 808–814.
147. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis : a systematic review and meta-analysis / Y. Issa, M. A. Kempeneers, H. van Santvoort [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 2017. — [in press].
148. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis : a randomized controlled trial / S. Singh, S. Midha, N. Singh [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2008. — Vol. 6. — P. 353–359.
149. Differences between opioids: pharmacological, experimental, clinical and economical perspectives / A. M. Drewes, R. D. Jensen, L. M. Nielsen [et al.] // *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 2013. — Vol. 75. — P. 60–78.
150. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis / R. P. Sah, S. T. Chari, R. Pannala [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 140–148 ; quiz e12–e13.

151. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long-term study of 287 patients / R. W. Ammann, H. Buehler, R. Muench [et al.] // *Pancreas*. — 1987. — Vol. 2. — P. 368–377.
152. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis / P. Layer, H. Yamamoto, L. Kalthoff [et al.] // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 107. — P. 1481–1487.
153. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA / K. Takahashi, K. Yamao, K. Okubo [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 76–79.
154. Differentiating mass-forming autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma on the basis of contrast-enhanced MRI and DWI findings / S. Y. Choi, S. H. Kim, T. W. Kang [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2016. — Vol. 206. — P. 291–300.
155. DiMagno E. P. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency / E. P. DiMagno, V. L. Go, W. H. Summerskill // *N. Eng. J. Med.* — 1973. — Vol. 288. — P. 813–815.
156. Disconnected pancreatic duct syndrome in severe acute pancreatitis: clinical and imaging characteristics and outcomes in a cohort of 31 cases / M. Pelaez-Luna, S. S. Vege, B. T. Petersen [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 91–97.
157. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up / C. Lawrence, D. A. Howell, A. M. Stefan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 673–679.
158. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis : a meta-analysis / A. Brown, M. Hughes, S. Tenner [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 92. — P. 2032–2035.
159. Does progressive pancreatic insufficiency limit pain in calcific pancreatitis with duct stricture or continued alcohol insult? / A. H.

- Girdwood, I. N. Marks, P. C. Bornman [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1981. — Vol. 3. — P. 241–245.
160. Does secretin-stimulated MRCP predict exocrine pancreatic insufficiency? A comparison with noninvasive exocrine pancreatic function tests / A. R. Schneider, R. Hammerstingl, M. Heller [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 851–855.
161. Does secretin stimulation add to magnetic resonance cholangiopancreatography in characterising pancreatic cystic lesions as side-branch intraductal papillary mucinous neoplasm? / A. S. Purysko, N. S. Gandhi, R. M. Walsh [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2014. — Vol. 24. — P. 3134–3141.
162. Does tobacco influence the natural history of autoimmune pancreatitis? / F. Maire, V. Rebours, M. P. Vullierme [et al.] // *Pancreatology.* — 2014. — Vol. 14. — P. 284–288.
163. Do guidelines influence medical practice? Changes in management of acute pancreatitis 7 years after the publication of the French guidelines / V. Rebours, P. Levy, J. F. Bretagne [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 24. — P. 143–148.
164. Dominguez-Munoz J. E. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy? / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia // *J. Pancreas.* — 2010. — Vol. 11. — P. 158–162.
165. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme replacement therapy: exocrine pancreatic insufficiency after gastrointestinal surgery / J. E. Dominguez-Munoz // *HPB (Oxford).* — 2009. — Vol. 11. — P. S3–S6.
166. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency: when is it indicated, what is the goal and how to do it? / J. E. Dominguez-Munoz // *Adv. Med. Sci.* — 2011. — Vol. 56. — P. 1–5.

167. D'Onofrio M. Contrast-enhanced ultrasonography better identifies pancreatic tumor vascularization than helical CT / M. D'Onofrio, R. Malago, G. Zamboni // *Pancreatology*. — 2005. — Vol. 5. — P. 98–402.
168. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency / U. Halm, C. Loser, M. Lohr [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1999. — Vol. 13. — P. 951–957.
169. Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas : a randomized study / J. R. Izbicki, C. Bloechle, W. T. Knoefel [et al.] // *Chirurg*. — 1997. — Vol. 68. — P. 369–377.
170. Drossman D. The narcotic bowel syndrome : a recent update / D. Drossman, E. Szigethy // *Am. J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 2. — P. 22–30.
171. Dufour M. C. The epidemiology of alcohol-induced pancreatitis / M. C. Dufour, M. D. Adamson // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 27. — P. 286–290.
172. Duggan S. N. Bone health guidelines for patients with chronic pancreatitis / S. N. Duggan, K. C. Conlon // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 145. — P. 911.
173. Dumonceau J. M. Extracorporeal shock-wave lithotripsy for gallstone ileus / J. M. Dumonceau, M. Delhaye, M. Cremer // *Gastrointest. Endosc.* — 1996. — Vol. 44. — P. 759.
174. Duncan L. J. Diabetic retinopathy and nephropathy in pancreatic diabetes / L. J. Duncan, A. Macfarlane, J. S. Robson // *Lancet*. — 1958. — Vol. 1. — P. 822–826.
175. Duodenum-preserving pancreatic head resection — a randomized controlled trial comparing the original Beger procedure with the Berne modification (ISRCTN No. 50638764) / J. Koninger, C. M. Seiler, S. Sauerland [et al.] // *Surgery*. — 2008. — Vol. 143. — P. 490–498.
176. Duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy for surgical treatment of chronic pancreatitis: a

- systematic review and meta-analysis / M. K. Diener, N. N. Rahbari, L. Fischer [et al.] // *Ann. Surg.*— 2008. — Vol. 247. — P. 950–961.
177. Duodenum-preserving resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized trial / J. R. Izbicki, C. Bloechle, W. T. Knoefel [et al.] // *Ann. Surg.* — 1995. — Vol. 221. — P. 350–358.
178. Durbec J. P. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein and lipid consumption / J. P. Durbec, H. Sarles // *Digestion.* — 1978. — Vol. 18. — P. 337–350.
179. Duron F. Pancreatectomy and diabetes / F. Duron, J. J. Duron // *Ann. Chir.* — 1999. — Vol. 53. — P. 406–411.
180. Dutta S. K. Comparative evaluation of the therapeutic efficacy of a pH-sensitive enteric coated pancreatic enzyme preparation with conventional pancreatic enzyme therapy in the treatment of exocrine pancreatic insufficiency / S. K. Dutta, J. Rubin, J. Harvey // *Gastroenterology.* — 1983. — Vol. 84. — P. 476–482.
181. Dutta S. K. 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 / S. K. Dutta, J. Hlasko // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1985. — Vol. 41. — P. 517–525.
182. Dynamic MR pancreatography after secretin administration: Image quality and diagnostic accuracy / K. J. Hellerhoff, H. Helmberger 3rd, T. Rosch [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* — 2002. — Vol. 179. — P. 121–129.
183. Early detection of low enhanced pancreatic parenchyma by contrast-enhanced computed tomography predicts poor prognosis of patients with acute pancreatitis / M. Hirota, K. Satoh, K. Kikuta [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1099–1104.
184. Early surgery versus optimal current step-up practice for chronic pancreatitis (ESCAPE): design and rationale of a randomized trial / U.

- Ahmed Ali, Y. Issa, M. J. Bruno [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 49.
185. Ebert R. Reversal of impaired GIP and insulin secretion in patients with pancreatogenic steatorrhea following enzyme substitution / R. Ebert, W. Creutzfeldt // *Diabetologia.* — 1980. — Vol. 19. — P. 198–204.
186. Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002 / J. Kondrup, S. P. Allison, M. Elia [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2003. — Vol. 22. — P. 415–421.
187. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis / G. Cavallini, G. Talamini, B. Vaona [et al.] // *Pancreas.* — 1994. — Vol. 9. — P. 42–46.
188. Effect of cimetidine and sodium bicarbonate on pancreatic replacement therapy in cystic fibrosis / P. R. Durie, L. Bell, W. Linton [et al.] // *Gut.* — 1980. — Vol. 21. — P. 778–786.
189. Effect of hospital volume, surgeon experience, and surgeon volume on patient outcomes after pancreaticoduodenectomy : a single-institution experience / C. M. Schmidt, O. Turrini, P. Parikh [et al.] // *Arch. Surg.*— 2010. — Vol. 145. — P. 634–640.
190. Effect of nutritional support on clinical outcome in patients at nutritional risk / N. Johansen, J. Kondrup, L. M. Plum [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 23. — P. 539–550.
191. Effect of octreotide, a long-acting somatostatin analogue, on plasma amino acid uptake by the pancreas / L. Gullo, R. Pezzilli, D. Ancona [et al.] // *Pancreas.* — 1991. — Vol. 6. — P. 668–672.
192. Effect of pancreatic duct stent diameter on hospitalization in chronic pancreatitis: does size matter? / B. G. Sauer, M. J. Gurka, K. Ellen [et al.] // *Pancreas.* — 2009. — Vol. 38. — P. 728–731.

193. Effect of somatostatin analogue (SMS 201-995, Sandostatin) on pancreatic secretion in humans / W. Creutzfeldt, B. Lembcke, U. R. Folsch [et al.] // *Am. J. Med.* — 1987. — Vol. 82. — P. 49–54.
194. 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 / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2005. — Vol. 21. — P. 993–1000.
195. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis / C. H. Wilder-Smith, L. Hill, W. Osler [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1999. — Vol. 44. — P. 1107–1116.
196. The effects of oral pancreatic enzymes (Creon 10 capsule) on steatorrhea : a multicenter, placebo-controlled, parallel group trial in subjects with chronic pancreatitis / M. Safdi, P. K. Bekal, S. Martin [et al.] // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33. — P. 156–162.
197. Efficacy of an artificial neural network-based approach to endoscopic ultrasound elastography in diagnosis of focal pancreatic masses / A. Saftoiu, P. Vilmann, F. Gorunescu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 84–90.
198. Efficacy of a novel pancreatic enzyme product, EUR-1008 (Zenpep), in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis / P. P. Toskes, A. Secci, R. Thieroff-Ekerdt [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 376–382.
199. Efficacy of lower than standard doses of pancreatic enzyme supplementation therapy during acid inhibition in patients with pancreatic exocrine insufficiency / J. Vecht, T. Symersky, C. B. Lamers [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 721–725.
200. Efficacy of metal and plastic stents for transmural drainage of pancreatic fluid collections : a systematic review / J. Y. Bang, R. Hawes, A. Bartolucci [et al.] // *Digest. Endosc.* — 2015. — Vol. 27. — P. 486–498.

201. Efficacy of smoking-cessation interventions for young adults : a meta-analysis / J. M. Suls, T. M. Luger, S. J. Curry [et al.] // *Am. J. Prev. Med.* — 2012. — Vol. 42. — P. 655–662.
202. Efficacy of stone density on noncontrast computed tomography in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for patients with pancreatic stones / H. Ohyama, R. Mikata, T. Ishihara [et al.] // *Pancreas.* — 2015. — Vol. 44. — P. 422–428.
203. Efficacy of s-type stents for the treatment of the main pancreatic duct stricture in patients with chronic pancreatitis / T. Ishihara, T. Yamaguchi, K. Seza [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 744–750.
204. Efficiency of pancreatic duct stenting therapy in children with chronic pancreatitis / G. Oracz, J. Pertkiewicz, J. Kierkus [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2014. — Vol. 80. — P. 1022–1029.
205. Eisenach J. C. Analgesia from a peripherally active kappa-opioid receptor agonist in patients with chronic pancreatitis / J. C. Eisenach, R. Carpenter, R. Curry // *Pain.* — 2003. — Vol. 101. — P. 89–95.
206. Eisendrath P. Expandable metal stents for benign pancreatic duct obstruction / P. Eisendrath, J. Deviere // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 1999. — Vol. 9. — P. 547–554.
207. Electroacupuncture for ileus after laparoscopic colorectal surgery : a randomised sham-controlled study / S. S. Ng, W. W. Leung, S. S. Hon [et al.] // *Hong Kong Med. J.* — 2013. — Vol. 19. — P. S33–S35.
208. Electrophysiology as a tool to unravel the origin of pancreatic pain / D. Lelic, S. S. Olesen, C. Graversen [et al.] // *World J. Gastrointest. Pathophysiol.* — 2014. — Vol. 5. — P. 33–39.
209. Endoscopic drainage of pancreatic-fluid collections in 116 patients: a comparison of etiologies, drainage techniques, and outcomes / L. C. Hookey, S. Debroux, M. Delhaye [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 63. — P. 635–643.

210. Endoscopic management of early-stage chronic pancreatitis based on M-ANNHEIM classification system : a prospective study / Y. X. He, H. W. Xu, X. T. Sun [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43. — P. 829–833.
211. Endoscopic pancreatic stent drainage in chronic pancreatitis and a dominant stricture: long-term results / K. F. Binmoeller, P. Jue, H. Seifert [et al.] // *Endoscopy*. — 1995. — Vol. 27. — P. 638–644.
212. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography with per oral pancreatoscopy for calcific chronic pancreatitis using endoscope and catheter-based pancreatoscopes: a 10-year single-center experience / A. R. Attwell, B. C. Brauer, Y. K. Chen [et al.] // *Pancreas*. — 2014. — Vol. 43. — P. 268–274.
213. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol / T. Ponchon, R. M. Bory, F. Hedelius [et al.] // *Gastrointestinal Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 452–456.
214. Endoscopic stent therapy in advanced chronic pancreatitis: relationships between ductal changes, clinical response, and stent patency / D. E. Morgan, J. K. Smith, K. Hawkins [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 821–826.
215. Endoscopic stent therapy in patients with chronic pancreatitis : a 5-year follow-up study / A. Weber, J. Schneider, B. Neu [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 715–720.
216. Endoscopic therapy is effective for patients with chronic pancreatitis / B. R. Clarke, A. Slivka, Y. Tomizawa [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 10. — P. 795–802.
217. Endoscopic transpapillary drainage of pancreatic pseudocysts / M. Barthet, J. Sahel, C. Bodiou-Bertei [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 208–213.
218. Endoscopic treatment of chronic pancreatitis : European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) clinical guideline / J. M. Dumonceau,

- M. Delhaye, A. Tringali [et al.] // *Endoscopy*. — 2012. — Vol. 44. — P. 784–800.
219. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients / M. Giovannini, L. C. Hookey, E. Bories [et al.] // *Endoscopy*. — 2006. — Vol. 38. — P. 344–348.
220. Endoscopic ultrasound elastography for differentiating between pancreatic adenocarcinoma and inflammatory masses : a meta-analysis / X. Li, W. Xu, J. Shi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 6284–6291.
221. Endoscopic ultrasound elastography for evaluation of lymph nodes and pancreatic masses : a multicenter study / M. Giovannini, T. Botelberge, E. Bories [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1587–1593.
222. Endoscopic ultrasound elastography strain histograms in the evaluation of patients with pancreatic masses / D. Opacic, N. Rustemovic, M. Kalauz [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 21. — P. 4014–4019.
223. Endoscopic ultrasound-guided drainage of pancreatic pseudocysts complicated by portal hypertension or by intervening vessels / P. V. Sriram, A. J. Kaffes, G. V. Rao [et al.] // *Endoscopy*. — 2005. — Vol. 37. — P. 231–235.
224. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of patients with suspected pancreatic cancer: diagnostic accuracy and acute and 30-day complications // M. A. Eloubeidi, V. K. Chen, I. A. Eltoun [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2663–2668.
225. Endoscopic ultrasound-guided versus conventional transmural drainage for pancreatic pseudocysts : a prospective randomized trial / D. H. Park, S. S. Lee, S. H. Moon [et al.] // *Endoscopy*. — 2009. — Vol. 41. — P. 842–848.

226. Endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis / J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia, B. Lindkvist [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.*— 2015. — Vol. 107. — P. 222–229.
227. Endoscopic ultrasound, secretin endoscopic pancreatic function test, and histology: correlation in chronic pancreatitis / S. Albashir, M. P. Bronner, M. A. Parsi [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2498–2503.
228. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, Y. Nio [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 2007. — Vol. 356. — P. 676–684.
229. English language version of the S3-consensus guidelines on chronic pancreatitis: definition, aetiology, diagnostic examinations, medical, endoscopic and surgical management of chronic pancreatitis / A. Hoffmeister, J. Mayerle, C. Beglinger [et al.] // *Z. Gastroenterol.*— 2015. — Vol. 53. — P. 1447–1495.
230. Enteral feeding patients with gastric outlet obstruction / S. Keefe, S. Rolniak, A. Raina [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* — 2012. — Vol. 27. — P. 76–81.
231. Epidemiological study of pancreatic diabetes in Japan in 2005 : a nationwide study / T. Ito, M. Otsuki, H. Igarashi [et al.] // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39. — P. 829–835.
232. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences / P. Levy, E. Dominguez-Munoz, C. Imrie [et al.] // *United European Gastroenterol. J.* — 2014. — Vol. 2. — P. 345–354.
233. Equal efficacy of endoscopic and surgical cystogastrostomy for pancreatic pseudocyst drainage in a randomized trial / S. Varadarajulu, J. Y. Bang, B. S. Sutton [et al.] // *Gastroenterology.* — 2013. — Vol. 145. — P. 583–590.

234. ERCP in the management of pancreatic diseases in children / J. Agarwal, D. Nageshwar Reddy, R. Talukdar [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2014. — Vol. 79. — P. 271–278.
235. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas / R. Meier, J. Ockenga, M. Pertkiewicz [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 25. — P. 275–284.
236. ESPEN guidelines on parenteral nutrition : pancreas / L. Gianotti, R. Meier, D. N. Lobo [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2009. — Vol. 28. — P. 428–435.
237. Etemad B. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments / B. Etemad, D. C. Whitcomb // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
238. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency / J. L. Wooldridge, J. E. Heubi, R. Amaro-Galvez [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* — 2009. — Vol. 8. — P. 405–417.
239. EuroOOPS : an international, multicentre study to implement nutritional risk screening and evaluate clinical outcome / J. Sorensen, J. Kondrup, J. Prokopowicz [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 27. — P. 340–349.
240. European experts consensus statement on cystic tumours of the pancreas / M. Del Chiaro, C. Verbeke, R. Salvia [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2013. — Vol. 45. — P. 703–711.
241. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) / J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke [et al.] // *Eur. Heart J.* — 2012. — Vol. 33. — P. 1635–1701.
242. European Network for Smoking and Tobacco Prevention Prevention ENfSaT. European smoking cessation guidelines 2012, <http://ensp.org/european-smoking-cessation-guidelines-and-quality-standards/>.

243. European Society of Clinical Nutrition and Metabolism. Basics in clinical nutrition / Eds. : L. Sobotka, S. P. Allison. — Prague : Galen, 2004.
244. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification / M. F. Catalano, A. Sahai, M. Levy [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 69. — P. 1251–1261.
245. EUS elastography for the characterization of solid pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia, I. Abdulkader [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 1101–1108.
246. EUS elastography for diagnosis of solid pancreatic masses : a meta-analysis // M. Mei, J. Ni, D. L. Liu [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2013. — Vol. 77. — P. 578–589.
247. EUS/EUS-FNA for suspected pancreatic cancer: influence of chronic pancreatitis and clinical presentation with or without obstructive jaundice on performance characteristics / N. B. Krishna, M. Mehra, A. V. Reddy [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 70–79.
248. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis : a prospective follow-up study / S. Kahl, B. Glasbrenner, A. Leodolter [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 55. — P. 507–511.
249. Evaluation of duct-cell and acinar-cell function and endosonographic abnormalities in patients with suspected chronic pancreatitis / T. Stevens, J. A. Dumot, G. Zuccaro [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 114–119.
250. Evaluation of pancreatic exocrine function by secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography / L. Czako, J. Endes, T. Takacs [et al.] // *Pancreas.* — 2001. — Vol. 23. — P. 323–328.
251. Evaluation of the ¹³C-triolein breath test for fat malabsorption in adult patients with cystic fibrosis / M. A. Ritz, R. J. Fraser, A. C. Di Matteo [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 448–453.

252. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction / J. L. Poulsen, C. Brock, A. E. Olesen [et al.] // *Therap. Adv. Gastroenterol.* — 2015. — Vol. 8. — P. 360–372.
253. Ewald N. Diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (Type 3c) — are we neglecting an important disease? / N. Ewald, R. G. Bretzel // *Eur. J. Intern. Med.* — 2013. — Vol. 24. — P. 203–206.
254. Exocrine and endocrine pancreatic function in 21 patients suffering from autoimmune pancreatitis before and after steroid treatment / L. Frulloni, C. Scattolini, A. M. Katsotourchi [et al.] // *Pancreatology.* — 2010. — Vol. 10. — P. 129–133.
255. Exocrine pancreatic function after total gastrectomy / L. Gullo, P. L. Costa, M. Ventrucchi [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1979. — Vol. 14. — P. 401–407.
256. Exocrine pancreatic function assessed by secretin cholangio-Wirsung magnetic resonance imaging / L. Calculli, R. Pezzilli, M. Fiscaletti [et al.] // *HBP Dis. Int.* — 2008. — Vol. 7. — P. 192–195.
257. Exocrine pancreatic function in correlation to ductal and parenchymal morphology in chronic pancreatitis / P. Malfertheiner, M. Buchler, A. Stanescu [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 1986. — Vol. 33. — P. 110–114.
258. Exocrine pancreatic function in insulin-dependent diabetes mellitus / P. G. Lankisch, G. Manthey, J. Otto [et al.] // *Digestion.* — 1982. — Vol. 25. — P. 211–216.
259. Exocrine pancreatic function in juvenile-onset diabetes mellitus / B. M. Frier, J. H. Saunders, K. G. Wormsley [et al.] // *Gut.* — 1976. — Vol. 17. — P. 685–691.
260. Exocrine pancreatic insufficiency in adults: a shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas / R. Pezzilli, A. Andriulli, C. Bassi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 7930–7946.

261. Expert Committee on the Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus / *Diabetes Care*. — 2003. — Vol. 26, Suppl. 1. — P. S5–S20.
262. 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 / J. R. Izbicki, C. Bloechle, D. C. Broering [et al.] // *Ann. Surg.* — 1998. — Vol. 228. — P. 771–779.
263. External pancreatic dysfunction associated with diabetes mellitus / Y. Harano, C. I. Kim, M. Kang [et al.] // *J. Lab. Clin. Med.* — 1978. — Vol. 91. — P. 780–790.
264. Extracorporeal shock wave lithotripsy and endotherapy for pancreatic calculi — a large single center experience / M. Tandan, D. N. Reddy, D. Santosh [et al.] // *Indian J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 29. — P. 143–148.
265. Extracorporeal shock-wave lithotripsy of pancreatic calculi / M. Delhaye, A. Vandermeeren, M. Baize [et al.] // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 102. — P. 610–620.
266. Extracorporeal shock wave lithotripsy of pancreatic duct stones and patient factors related to stone disintegration / Y. Karasawa, S. Kawa, Y. Aoki [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 369–375.
267. Extracorporeal shock wave lithotripsy with a transportable mini-lithotripter and subsequent endoscopic treatment improves clinical outcome in obstructive calcific chronic pancreatitis / V. Milovic, T. Wehrmann, C. F. Dietrich [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2011. — Vol. 74. — P. 1294–1299.
268. Factors associated with health-related quality of life in chronic pancreatitis / M. Wehler, R. Nichterlein, B. Fischer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 138–146.

269. Faecal elastase-I: helpful in analysing steatorrhoea? / T. Symersky, A. van der Zon, I. Biemond [et al.] // *Neth. J. Med.* — 2004. — Vol. 62. — P. 286–289.
270. Faecal elastase-1: lyophilization of stool samples prevents false low results in diarrhea / B. Fischer, S. Hoh, M. Wehler [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 771–774.
271. Faecal elastase 1: not helpful in diagnosing chronic pancreatitis associated with mild to moderate exocrine pancreatic insufficiency / P. G. Lankisch, I. Schmidt, H. König [et al.] // *Gut.* — 1998. — Vol. 42. — P. 551–554.
272. Fate of orally ingested enzymes in pancreatic insufficiency. Comparison of two dosage schedules / E. P. DiMagno, J. R. Malagelada, V. L. Go [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1977. — Vol. 296. — P. 1318–1322.
273. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis / V. Dumasy, M. Delhay, F. Cotton [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 99. — P. 1350–1354.
274. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea / F. Marotta, D. Labadarios, L. Frazer [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1994. — Vol. 39. — P. 993–998.
275. Feasibility and safety of placement of a newly designed, fully covered self-expandable metal stent for refractory benign pancreatic ductal strictures : a pilot study (with video) / D. H. Park, M. H. Kim, S. H. Moon [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1182–1190.
276. Fecal elastase 1 and vitamin D3 in patients with osteoporotic bone fractures / S. T. Mann, V. Mann, H. Stracke [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* — 2008. — Vol. 13. — P. 68–72.
277. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection / L. Benini, A. Amodio, P. Campagnola [et al.] // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13. — P. 38–42.

278. Fecal elastase test: evaluation of a new noninvasive pancreatic function test / J. E. Dominguez-Munoz, C. Hieronymus, T. Sauerbruch [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1995. — Vol. 90. — P. 1834–1837.
279. Fecal pancreatic elastase: a reproducible marker for severe exocrine pancreatic insufficiency / S. Naruse, H. Ishiguro, S. B. H. Ko [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 41. — P. 901–908.
280. Ferrie S. Pancreatic enzyme supplementation for patients receiving enteral feeds / S. Ferrie, C. Graham, M. Hoyle / *Nutr. Clin. Pract.* — 2011. — Vol. 26. — P. 349–351.
281. Focal pancreatic mass: distinction of pancreatic cancer from chronic pancreatitis using gadolinium-enhanced 3D-gradient-echo MRI / J. K. Kim, E. Altun, J. Elias [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2007. — Vol. 26. — P. 313–322.
282. Follow-up results of surgical treatment for chronic pancreatitis. Present status in Japan / T. Sato, N. Noto, S. Matsuno [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1981. — Vol. 142. — P. 317–323.
283. Food intake of patients with chronic pancreatitis after onset of the disease / B. Vaona, F. Armellini, P. Bovo [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1997. — Vol. 65. — P. 851–854.
284. Forsmark C. E. The challenging task of treating painful chronic pancreatitis / C. E. Forsmark, R. A. Liddle // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143. — P. 533–535.
285. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors : a meta-analysis / S. J. Sankaran, A. Y. Xiao, L. M. Wu [et al.] // *Gastroenterology.* — 2015. — Vol. 149. — P. 1490–1500.
286. Frey C. F. Description and rationale of a new operation for chronic pancreatitis / C. F. Frey, G. J. Smith // *Pancreas.* — 1987. — Vol. 2. — P. 701–707.
287. Frey C. F. Local resection of the head of the pancreas combined with longitudinal pancreaticojejunostomy in the management of patients with

- chronic pancreatitis / C. F. Frey, K. Amikura // *Ann. Surg.* — 1994. — Vol. 220. — P. 492–504 ; discussion 507.
288. Frey C. F. Treatment of chronic pancreatitis complicated by obstruction of the common bile duct or duodenum / C. F. Frey, M. Suzuki, S. Isaji // *World J. Surg.* — 1990. — Vol. 14. — P. 59–69.
289. Frokjaer J. B. Fibrosis, atrophy, and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms / J. B. Frokjaer, S. S. Olesen, A. M. Drewes // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 1182–1187.
290. Fully covered self-expandable metal stents in biliary strictures caused by chronic pancreatitis not responding to plastic stenting : a prospective study with 2 years of follow-up / V. Perri, I. Boskoski, A. Tringali [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2012. — Vol. 75. — P. 1271–1277.
291. Gaia E. Medical complications of pancreatic resections / E. Gaia, P. Salacone // *J. Pancreas.* — 2007. — Vol. 8. — P. S114–S117.
292. Gale E. A. M. Response to comment on : a critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: Are the GLP-1 therapies safe? / Butler [et al.] / E. A. M. Gale // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 2118–2125 ; *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. e214.
293. Gall F. P. Results of partial and total pancreaticoduodenectomy in 117 patients with chronic pancreatitis / F. P. Gall, E. Muhe, C. Gebhardt // *World J. Surg.* — 1981. — Vol. 5. — P. 269–275.
294. Garcia H. Post-pancreatitis diabetes: clinical experience in 40 cases / H. Garcia, J. C. Tapia // *Rev. Med. Chil.* — 1994. — Vol. 122. — P. 1163–1168.
295. Garg P. K. Survey on chronic pancreatitis in the Asia-Pacific region / P. K. Garg, R. K. Tandon // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 19. — P. 998–1004.

296. Gastrectomized patients are in a state of chronic protein malnutrition analyses of 23 amino acids / A. Saito, Y. Noguchi, T. Yoshikawa [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2001. — Vol. 48. — P. 585–589.
297. Gastric emptying, incretin hormone secretion, and postprandial glycemia in cystic fibrosis — effects of pancreatic enzyme supplementation / P. Kuo, J. E. Stevens, A. Russo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2011. — Vol. 96. — P. E851–E855.
298. Gastric transit and pharmacodynamics of a two-millimeter enteric-coated pancreatin microsphere preparation in patients with chronic pancreatitis / M. J. Bruno, J. J. Borm, F. J. Hoek [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1998. — Vol. 43. — P. 203–213.
299. Gastrointestinal Quality of Life Index: development, validation and application of a new instrument / E. Eypasch, J. I. Williams, S. Wood-Dauphinee [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1995. — Vol. 82. — P. 216–222.
300. The genetic predisposition and its impact on the diabetes mellitus development in patients with alcoholic chronic pancreatitis / A. Madro, M. Ciesielka, K. Celinski [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2015. — Vol. 2015. — ID 309156. — doi: 10.1155/2015/309156.
301. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis / C. Durno, M. Corey, J. Zielenski [et al.] // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — P. 1857–1864.
302. Giacino C. Fully covered self-expanding metal stents for refractory pancreatic duct strictures in chronic pancreatitis / C. Giacino, P. Grandval, R. Laugier // *Endoscopy*. — 2012. — Vol. 44. — P. 874–877.
303. Gibson-Corley K. N. Pancreatic pathophysiology in cystic fibrosis / K. N. Gibson-Corley, D. K. Meyerholz, J. F. Engelhardt // *J. Pathol.* — 2015. — Vol. 238. — P. 311–320.
304. Giefer M. J. Technical outcomes and complications of pediatric ERCP / M. J. Giefer, R. A. Kozarek // *Surg. Endosc.* — 2015. — Vol. 29. — P. 3543–3550.

305. Glomerular hyperfiltration in type I, type II, and secondary diabetes / M. Marre, M. Hallab, J. Roy [et al.] // *J. Diabetes. Compl.* — 1992. — Vol. 6. — P. 19–24.
306. Glucagon levels and ketogenesis in human diabetes following total or partial pancreatectomy and severe chronic pancreatitis / S. Del Prato, F. Riva, A. De Vede [et al.] // *Acta Diabetol. Latina.* — 1980. — Vol. 17. — P. 111–118.
307. Glucagon secretion in acute and chronic pancreatitis / M. Donowitz, R. Hendler, H. M. Spiro [et al.] // *Ann. Intern. Med.* — 1975. — Vol. 83. — P. 778–781.
308. Glucose counterregulation in diabetes secondary to chronic pancreatitis / S. Larsen, J. Hilsted, E. K. Philipsen [et al.] // *Metabolism.* — 1990. — Vol. 39. — P. 138–143.
309. Glucose homeostasis and endocrine pancreatic function in patients with chronic pancreatitis before and after surgical therapy / R. Bittner, M. Butters, M. Buchler [et al.] // *Pancreas.* — 1994. — Vol. 9. — P. 47–53.
310. Glycemic control after total pancreatectomy for intraductal papillary mucinous neoplasm : an exploratory study / L. H. Jamil, A. M. Chindris, K. R. S. Gill [et al.] // *HPB Surgery.* — 2012. — Vol. 2012. — ID 381328. doi: 10.1155/2012/381328.
311. Glycemic control and serum lipoproteins after total pancreatectomy / T. Kiviluoto, T. Schroder, S. L. Karonen [et al.] // *Ann. Clin. Res.* — 1985. — Vol. 17. — P. 110–115.
312. Goebel F. D. Diabetic microangiopathy in primary and secondary diabetes mellitus / F. D. Goebel // *Fortschr. Med.* — 1980. — Vol. 98. — P. 470–474.
313. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations / G. H. Guyatt, A. D. Oxman, G. E. Vist [et al.] // *Br. Med. J.* — 2008. — Vol. 336. — P. 924–926.

314. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies / H. J. Schunemann, A. D. Oxman, J. Brozek [et al.] // *Br. Med. J.* — 2008. — Vol. 336. — P. 1106–1110.
315. Grimshaw J. Implementing clinical guidelines: current evidence and future implications / J. Grimshaw, M. Eccles, J. Tetroe // *J. Contin. Educ. Health Prof.* — 2004. — Vol. 24. — P. S31–S37.
316. Groger G. Exocrine pancreatic function in diabetes mellitus / G. Groger, P. Layer // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 1995. — Vol. 7. — P. 740–746.
317. Groove pancreatitis: a rare form of chronic pancreatitis / B. Jani, F. Rzouq, S. Saligram [et al.] // *N. Am. J. Med. Sci.* — 2015. — Vol. 7. — P. 529–532.
318. Guda N. M. Extracorporeal shock wave lithotripsy in the management of chronic calcific pancreatitis : a meta-analysis / N. M. Guda, S. Partington, M. L. Freeman // *J. Pancreas.* — 2005. — Vol. 6. — P. 6–12.
319. Guidelines and recommendations for developing interactive eHealth apps for complex messaging in health promotion /K. J. Heffernan, S. Chang, S. T. Maclean [et al.] // *JMIR Mhealth Uhealth.*— 2016. — Vol. 4. — P. e14.
320. Gullo L. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis / L. Gullo, L. Barbara, G. Labo // *Gastroenterology.* — 1988. — Vol. 95. — P. 1063–1068.
321. Gut-hormone profile in totally pancreatectomised patients / H. G. Dammann, H. S. Besterman, S. R. Bloom [et al.] // *Gut.* — 1981. — Vol. 22. — P. 103–107.
322. Hemosuccus pancreaticus: problems and pitfalls in diagnosis and treatment / Y. Toyoki, K. Hakamada, S. Narumi [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 14. — P. 2776–2779.
323. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, E.

- P. DiMagno [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst.* — 1997. — Vol. 19. — P. 442–446.
324. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene / D. C. Whitcomb, M. C. Gorry, R. A. Preston [et al.] // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 14. — P. 141–145.
325. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients / P. D. Hardt, A. Hauenschild, J. Nalop [et al.] // *Pancreatology.* — 2003. — Vol. 3. — P. 395–402.
326. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis / A. S. Tignor, B. U. Wu, T. L. Whitlock [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2680–2686.
327. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis : a systematic review and meta-analysis / S. N. Duggan, N. D. Smyth, A. Murphy [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 219–228.
328. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis : the Honolulu consensus document / S. T. Chari, G. Kloepfel, L. Zhang [et al.] // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39. — P. 549–554.
329. Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS : a prospective tissue characterization study // S. Varadarajulu, I. Eltoun, A. Tamhane [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 66. — P. 501–509.
330. Homma T. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society / T. Homma, H. Harada, M. Koizumi // *Pancreas.* — 1997. — Vol. 15. — P. 14–15.
331. Hormonal profile after insulin-induced hypoglycemia in chronic calcific pancreatitis. Pancreatic pituitary and adrenal responses / B. I. Joffe, I. M. Spitz, H. J. Hirsch [et al.] // *Horm. Metab. Res.* — 1984. — Vol. 16. — P. S134–S137.

332. Hospitalization, frequency of interventions, and quality of life after endoscopic, surgical, or conservative treatment in patients with chronic pancreatitis / K. Rutter, A. Ferlitsch, T. Sautner [et al.] // *World J. Surg.* — 2010. — Vol. 34. — P. 2642–2647.
333. How severe is diabetes after total pancreatectomy? A case-matched analysis / K. J. Roberts, G. Blanco, J. Webber [et al.] // *HPB (Oxford)*. — 2014. — Vol. 16. — P. 814–821.
334. Hu D. M. Endoscopic ultrasound elastography for differential diagnosis of pancreatic masses : a meta-analysis / D. M. Hu, T. T. Gong, Q. Zhu // *Dig. Dis. Sci.* — 2013. — Vol. 58. — P. 1125–1131.
335. Human Genetics Society of Australasia position statement : population-based carrier screening for cystic fibrosis / M. B. Delatycki, J. Burke, L. Christie [et al.] // *Twin Res. Hum. Genet.* — 2014. — Vol. 17. — P. 578–583.
336. Hydrogen breath test with glucose in exocrine pancreatic insufficiency / F. Casellas, L. Guarner, E. Vaquero [et al.] // *Pancreas*. — 1998. — Vol. 16. — P. 481–486.
337. Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis / L. Frulloni, C. Lunardi, R. Simone [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 361. — P. 2135–2142.
338. Idiopathic chronic pancreatitis in children: MR cholangiopancreatography after secretin administration / R. Manfredi, V. Lucidi, B. Gui [et al.] // *Radiology*. — 2002. — Vol. 224. — P. 675–682.
339. Iglesias-Garcia J. Endoscopic ultrasound image enhancement elastography / J. Iglesias-Garcia, J. E. Dominguez-Munoz // *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 22. — P. 333–348.
340. Imoto M. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis / M. Imoto, E. P. DiMagno // *Pancreas*. — 2000. — Vol. 21. — P. 115–119.

341. Impact of endoscopic ultrasound-guided fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, E. Dominguez-Munoz, A. Lozano-Leon [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 289–293.
342. The impact of pain on daily activities following open mesh inguinal hernia repair / E. Staal, S. W. Nienhuijs, M. E. Keemers-Gels [et al.] // *Hernia.* — 2008. — Vol. 12. — P. 153–157.
343. Impact of smoking on patients with idiopathic chronic pancreatitis / P. Maisonneuve, L. Frulloni, B. Mullhaupt [et al.] // *Pancreas.* — 2006. — Vol. 33. — P. 163–168.
344. Impaired exocrine pancreatic function in diabetics with diarrhea and peripheral neuropathy / H. El Newihi, C. P. Dooley, C. Saad [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1988. — Vol. 33. — P. 705–710.
345. Impaired response of human pancreatic polypeptide to insulin-induced hypoglycemia in chronic pancreatitis without diabetes mellitus / T. Hanafusa, H. Toyoshima, K. Nonaka [et al.] // *Endocrinol. Jap.* — 1982. — Vol. 29. — P. 509–515.
346. Improved characterisation of solitary solid pancreatic tumours using contrast enhanced transabdominal ultrasound / C. F. Dietrich, B. Braden, M. Hocke [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2008. — Vol. 134. — P. 635–643.
347. Improved glycemic control in pancreatic diabetes through intensive conservative insulin therapy / V. Terzin, R. Takacs, C. Lengyel [et al.] // *Pancreatology.* — 2012. — Vol. 12. — P. 100–103.
348. Incidence of bleeding in 8172 percutaneous ultrasound-guided intraabdominal diagnostic and therapeutic interventions — results of the prospective multicenter DEGUM interventional ultrasound study (PIUS study) / D. Strobel, T. Bernatik, W. Blank [et al.] // *Ultraschall. Med.* — 2015. — Vol. 36. — P. 122–131.
349. Incidence of pancreatitis and pancreatic cancer in a randomized controlled multicenter trial (SAVOR-TIMI 53) of the dipeptidyl peptidase-4

- inhibitor saxagliptin / I. Raz, D. L. Bhatt, B. Hirshberg [et al.] // *Diabetes Care*. — 2014. — Vol. 37. — P. 2435–2441.
350. Increase in postoperative insulin requirements does not lead to decreased quality of life after total pancreatectomy with islet cell autotransplantation for chronic pancreatitis / M. Dorlon, S. Owczarski, H. Wang [et al.] // *Am. Surg.* — 2013. — Vol. 79. — P. 676–680.
351. Indications and limitations of endoscopic ultrasound elastography for evaluation of focal pancreatic lesions / T. O. Hirche, A. Ignee, A. P. Barreiros [et al.] // *Endoscopy*. — 2008. — Vol. 40. — P. 910–917.
352. Influence of on-site cytopathology evaluation on the diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) of solid pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, J. E. Dominguez-Munoz, I. Abdulkader [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1705–1710.
353. Institutional indications for islet transplantation after total pancreatectomy / N. Sakata, S. Egawa, F. Motoi [et al.] // *J. HBP Surg.* — 2008. — Vol. 15. — P. 488–492.
354. Interactions between the endocrine and exocrine pancreas and their clinical relevance / L. Czako, P. Hegyi, Z. Rakonczay Jr. [et al.] // *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 351–359.
355. International Association of Pancreatology (IAP) Working Group. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. e1–e15.
356. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer / M. I. Canto, F. Harinck, R. H. Hruban [et al.] // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 339–347.
357. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis : guidelines of the International Association of Pancreatology / T.

- Shimosegawa, S. T. Chari, L. Frulloni [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 352–358.
358. International consensus guidelines for nutrition therapy in pancreatitis / J. M. Mirtallo, A. Forbes, S. A. McClave [et al.] // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* — 2012. — Vol. 36. — P. 284–291.
359. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas / M. Tanaka, C. Fernandez-del Castillo, V. Adsay [et al.] // *Pancreatology*. — 2012. — Vol. 12. — P. 183–197.
360. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores / D. Osoba, G. Rodrigues, J. Myles [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 1998. — Vol. 16. — P. 139–144.
361. Intrathecal narcotic infusion pumps for intractable pain of chronic pancreatitis : a pilot series / P. Kongkam, D. L. Wagner, S. Sherman [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 1249–1255.
362. Investigation of the SPINK1 N34S mutation in Romanian patients with alcoholic chronic pancreatitis. A clinical analysis based on the criteria of the M-ANNHEIM classification / B. L. Diaconu, L. Ciobanu, T. Mocan [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* — 2009. — Vol. 18. — P. 143–150.
363. In vitro dissolution profiles of enteric-coated microsphere/microtablet pancreatin preparations at different pH values / K. H. Gan, W. P. Geus, W. Bakker [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1996. — Vol. 10. — P. 771–775.
364. Iqbal C. W. Management of chronic pancreatitis in the pediatric patient: endoscopic retrograde cholangiopancreatography vs operative therapy / C. W. Iqbal, C. R. Moir, M. B. Ishitani // *J. Pediatr. Surg.* — 2009. — Vol. 44. — P. 139–143 ; discussion 143.
365. Isaji S. Has the Partington procedure for chronic pancreatitis become a thing of the past? A review of the evidence / S. Isaji // *J. Hepatobiliary Pancreat. Sci.* — 2010. — Vol. 17. — P. 763–769.

366. Is there still a role for total pancreatectomy? / M. W. Muller, H. Friess, J. Kleeff [et al.] // *Ann. Surg.* — 2007. — Vol. 246. — P. 966–974 ; discussion 974–975.
367. Is the Whipple procedure harmful for long-term outcome in treatment of chronic pancreatitis? 15-years follow-up comparing the outcome after pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and Frey procedure in chronic pancreatitis / K. Bachmann, L. Tomkoetter, A. Kutup [et al.] // *Ann. Surg.* — 2013. — Vol. 258. — P. 815–820 ; discussion 820–821.
368. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis / L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabrielli [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2010. — Vol. 42. — P. S381–S406.
369. Drainage operation as therapeutic principle of surgical organ saving treatment of chronic pancreatitis / J. R. Izbicki, C. Bloechle // *Chirurg.* — 1997. — Vol. 68. — P. 865–873.
370. Jadad A. R. The WHO analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation / A. R. Jadad, G. P. Browman // *JAMA.* — 1995. — Vol. 274. — P. 1870–1873.
371. Johanson J. F. Incidence and risk factors for biliary and pancreatic stent migration / J. F. Johanson, M. J. Schmalz, J. E. Geenen // *Gastrointest. Endosc.* — 1992. — Vol. 38. — P. 341–346.
372. Johnson C. D. National statistics for diet, alcohol consumption, and chronic pancreatitis in England and Wales, 1960–88 / C. D. Johnson, S. Hosking // *Gut.* — 1991. — Vol. 32. — P. 1401–1405.
373. Jones S. N. Diagnosis and grading of chronic pancreatitis by morphological criteria derived by ultrasound and pancreatography / S. N. Jones, W. R. Lees, R. A. Frost // *Clin. Radiol.* — 1988. — Vol. 39. — P. 43–48.
374. Jupp J. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis / J. Jupp, D. Fine, C. D. Johnson // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 219–231.

375. Kahl S. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery / S. Kahl, P. Malfertheiner // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 18. — P. 947–955.
376. Kamisawa T. Autoimmune pancreatitis is a systemic autoimmune disease / T. Kamisawa, N. Egawa, H. Nakajima // *Am. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 98. — P. 2811–2812.
377. Kapural L. Spinal cord stimulation for visceral pain from chronic pancreatitis / L. Kapural, J. B. Cywinski, D. A. Sparks // *Neuromodulation.* — 2011. — Vol. 14. — P. 423–426 ; discussion 426–427.
378. Kelemen D. Clinical experience with different techniques of pancreatic head resection for chronic pancreatitis / D. Kelemen, O. P. Horvath // *Digest. Surg.* — 2002. — Vol. 19. — P. 28–34.
379. Keller J. Human pancreatic exocrine response to nutrients in health and disease / J. Keller, P. Layer // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. vi1–vi28.
380. Kersting S. Transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic cancer / S. Kersting, J. Roth, A. Bunk // *Pancreatology.* — 2011. — Vol. 11. — P. S20–S27.
381. Kiehne K. High complication rate of bile duct stents in patients with chronic alcoholic pancreatitis due to noncompliance / K. Kiehne, U. R. Folsch, R. Nitsche // *Endoscopy.* — 2000. — Vol. 32. — P. 377–380.
382. Kinney T. P. Recent advances and novel methods in pancreatic imaging / T. P. Kinney, M. L. Freeman // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* — 2008. — Vol. 54. — P. 85–95.
383. Klapdor S. Vitamin D status and per-oral vitamin D supplementation in patients suffering from chronic pancreatitis and pancreatic cancer disease / S. Klapdor, E. Richter, R. Klapdor // *Anticancer Res.* — 2012. — Vol. 32. — P. 1991–1998.
384. Kloppel G. Pathology of acute and chronic pancreatitis / G. Kloppel, B. Maillet // *Pancreas.* — 1993. — Vol. 8. — P. 659–670.

385. Ladas S. D. Complex carbohydrate malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency / S. D. Ladas, K. Giorgiotis, S. A. Raptis // *Gut*. — 1993. — Vol. 34. — P. 984–987.
386. Lamont B. J. Hope and fear for new classes of type 2 diabetes drugs: is there preclinical evidence that incretin-based therapies alter pancreatic morphology? / B. J. Lamont, S. Andrikopoulos // *J. Endocrinol.* — 2014. — Vol. 221. — P. T43–T61.
387. Late complication of diabetes mellitus of pancreatic origin / G. Torres Barrera, E. Garcia Rubi, G. Robles Diaz [et al.] // *Rev. Gastroenterol. Mex.* — 1992. — Vol. 57. — P. 16–20.
388. Lieb J. G. 2nd. Pain and chronic pancreatitis / J. G. Lieb 2nd, C. E. Forsmark // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2009. — Vol. 29. — P. 706–719.
389. Linde J. Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis / J. Linde, L. H. Nilsson, F. R. Barany // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1977. — Vol. 12. — P. 369–373.
390. Lindkvist B. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: prevalence and diagnostic use / B. Lindkvist, M. E. Phillips, J. E. Dominguez-Munoz // *Pancreatology*. — 2015. — Vol. 15. — P. 589–397.
391. Lohr J. M. UEG LINK Award from the National Societies to HaPanEU: harmonising the diagnosis and treatment of pancreatitis across Europe / J. M. Lohr // *United European Gastroenterol. J.* — 2015. — Vol. 3. — P. 483.
392. Lohr M. The pancreas in chronic type 1 diabetes: beta cell content, exocrine atrophy and angiopathy / M. Lohr, G. Kloppel // *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* — 1987. — Vol. 71. — P. 114–119.
393. Lohr J. M. Pancreatic exocrine insufficiency : 2nd ed. / J. M. Lohr. — Bremen : Unimed, 2010.
394. Lohr J. M. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency / J. M. Lohr, M. R. Oliver, L. Frulloni // *United European Gastroenterol. J.* — 2013. — Vol. 1. — P. 79–83.

395. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis / M. Delhaye, M. Arvanitakis, G. Verset [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 1096–1106.
396. Long-term clinical outcomes of extracorporeal shockwave lithotripsy in painful chronic calcific pancreatitis / M. Tandan, D. N. Reddy, R. Talukdar [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2013. — Vol. 78. — P. 726–733.
397. Long-term follow-up of a randomized clinical trial comparing Beger with pylorus-preserving Whipple procedure for chronic pancreatitis / M. W. Muller, H. Friess, D. J. Martin [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2008. — Vol. 95. — P. 350–356.
398. Long term follow up of patients with chronic pancreatitis and pancreatic stones treated with extracorporeal shock wave lithotripsy / H. E. Adamek, R. Jakobs, A. Buttman [et al.] // *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 402–405.
399. A long-term follow-up study on endoscopic management of children and adolescents with chronic pancreatitis / Z.-S. Li, W. Wang, Z. Liao [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 1884–1892.
400. Long-term results after surgery for chronic pancreatitis / G. H. Sakorafas, M. B. Farnell, D. R. Farley [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 131–142.
401. Long-term results of distal pancreatectomy for chronic pancreatitis in 90 patients / R. R. Hutchins, R. S. Hart, M. Pacifico [et al.] // *Ann. Surg.* — 2002. — Vol. 236. — P. 612–618.
402. Long-term outcome after pancreatic stenting in severe chronic pancreatitis / N. Eleftherladis, F. Dinu, M. Delhaye [et al.] // *Endoscopy.* — 2005. — Vol. 37. — P. 223–230.
403. Long-term outcome after resection for chronic pancreatitis in 224 patients / H. Riediger, U. Adam, E. Fischer [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2007. — Vol. 11. — P. 949–959 ; discussion 959–960.

404. Long-term outcomes associated with pancreatic extracorporeal shockwave lithotripsy for chronic calcific pancreatitis / G. Seven, M. A. Schreiner, A. S. Ross [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2012. — Vol. 75. — P. 997–1004.
405. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis : a multicentre, international analysis / P. A. Hart, T. Kamisawa, W. R. Brugge [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62. — P. 1771–1776.
406. Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis / D. L. Cahen, D. J. Gouma, P. Laramee [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141. — P. 1690–1695.
407. Long-term results following different extent of resection in chronic pancreatitis / J. W. Heise, M. Katoh, R. Luthen [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2001. — Vol. 48. — P. 864–868.
408. Long-term results of endoscopic drainage of common bile duct strictures in chronic pancreatitis / D. L. Cahen, A. M. van Berkel, D. Oskam [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 103–108.
409. Long-term results of extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic therapy for pancreatic stones / H. Tadenuma, T. Ishihara, T. Yamaguchi [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 3. — P. 1128–1135.
410. Long-term results of pancreatic stents in chronic pancreatitis / M. E. Smits, S. M. Badiga, E. A. Rauws [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 461–467.
411. Loser C. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test / C. Loser, A. Mollgaard, U. R. Folsch // *Gut.* — 1996. — Vol. 39. — P. 580–586.
412. Lowenfels A. B. The changing character of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, and prognosis / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, T. Sullivan // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2009. — Vol. 11. — P. 97–103.

413. Lowenfels A. B. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, D. C. Whitcomb // *Med. Clin. North Am.* — 2000. — Vol. 84. — P. 565–573.
414. Lower-extremity arterial disease in diabetes mellitus due to chronic pancreatitis / O. Ziegler, H. Candiloros, B. Guerci [et al.] // *Diabete Metab.* — 1994. — Vol. 20. — P. 540–545.
415. Low faecal elastase 1 concentrations in type 2 diabetes mellitus / W. Rathmann, B. Haastert, A. Icks [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 36. — P. 1056–1061.
416. Low fecal elastase-1 in type I diabetes mellitus / A. Icks, B. Haastert, G. Giani [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 39. — P. 823–830.
417. Luetmer P. H. Chronic pancreatitis: reassessment with current CT / P. H. Luetmer, D. H. Stephens, E. M. Ward // *Radiology.* — 1989. — Vol. 171. — P. 353–357.
418. Magnetic resonance cholangiopancreatography: interest of IV secretin administration in the evaluation of pancreatic ducts / N. Nicaise, O. Pellet, T. Metens [et al.] // *Eur. Radiol.* — 1998. — Vol. 8. — P. 16–22.
419. Magnetic resonance imaging and magnetic resonance cholangiopancreatography findings compared with fecal elastase 1 measurement for the diagnosis of chronic pancreatitis / M. Bilgin, S. Bilgin, N. C. Balci [et al.] // *Pancreas.* — 2008. — Vol. 36. — P. e33–e39.
420. Maldigestion after total gastrectomy is associated with pancreatic insufficiency / H. Friess, J. Bohm, M. W. Muller [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 341–347.
421. Management of alcohol use disorders in patients with chronic pancreatitis / M. B. Lang, R. Segersvard, M. Grundsten [et al.] // *J. Pancreas.* — 2012. — Vol. 13. — P. 654–659.
422. Management of cysts and pseudocysts complicating chronic pancreatitis. A retrospective study of 143 patients / M. Barthet, M. Bugallo, L. S.

- Moreira [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 1993. — Vol. 17. — P. 270–276.
423. Management of painful chronic pancreatitis with single-dose radiotherapy / L. Guarner, B. Navalpotro, X. Molero [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 349–355.
424. Management of pancreatic exocrine insufficiency : australasian Pancreatic Club recommendations / J. Toouli, A. V. Biankin, M. R. Oliver [et al.] // *Med. J. Austral.* — 2010. — Vol. 193. — P. 461–467.
425. Marchegiani G. Is it safe to follow side branch IPMNs? / G. Marchegiani, C. Fernandez-del Castillo // *Adv. Surg.* — 2014. — Vol. 48. — P. 13–25.
426. Martinez-Noguera A. Ultrasonography of the pancreas. 1. Conventional imaging / A. Martinez-Noguera, M. D'Onofrio // *Abdom. Imaging.* — 2007. — Vol. 32. — P. 136–149.
427. Maruyama K. Incidence of alcoholic pancreatitis in Japanese alcoholics: survey of male sobriety association members in Japan / K. Maruyama, M. Otsuki // *Pancreas.* — 2007. — Vol. 34. — P. 63–65.
428. Mass-forming pancreatitis: value of contrast-enhanced ultrasonography / M. D'Onofrio, G. Zamboni, A. Tognolini [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 12. — P. 4181–4184.
429. McHorney C. A. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs / C. A. McHorney, J. E. Ware, A. E. Raczek // *Med. Care.* — 1993. — Vol. 31. — P. 247–263.
430. Mechanical lithotripsy of pancreatic and biliary stones: complications and available treatment options collected from expert centers / M. Thomas, D. A. Howell, D. Carr-Locke [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 1896–1902.

431. Medium-chain triglyceride absorption in patients with pancreatic insufficiency / S. Caliari, L. Benini, C. Sembenini [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 31. — P. 90–94.
432. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents / J. Pozsar, P. Sahin, F. Laszlo [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 38. — P. 118–123.
433. Meta-analysis : the placebo rate of abdominal pain remission in clinical trials of chronic pancreatitis / G. Capurso, L. Cocomello, U. Benedetto [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1125–1131.
434. Metabolic consequences of (regional) total pancreatectomy / C. M. Dresler, J. G. Fortner, K. McDermott [et al.] // *Ann. Surg.* — 1991. — Vol. 214. — P. 131–140.
435. Methodological quality of guidelines in gastroenterology / R. Malheiro, M. de Monteiro-Soares, C. Hassan [et al.] // *Endoscopy.* — 2014. — Vol. 46. — P. 513–525.
436. Michaels A. J. Endoscopic ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis / A. J. Michaels, P. V. Draganov // *World J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 13. — P. 3575–3580.
437. Microvascular complications in pancreatic diabetes / A. Gasiorowska, L. Czupryniak, E. Malecka-Panas [et al.] // *Polsk. Arch. Med. Wew.* — 2001. — Vol. 105. — P. 469–474.
438. A modified¹³C-mixed triglyceride breath test detects moderate pancreatic exocrine insufficiency / S. Bruckel, J. Keller, C. Jahr [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 40. — P. 1201–1205.
439. Modified fully covered self-expandable metal stents with antimigration features for benign pancreatic-duct strictures in advanced chronic pancreatitis, with a focus on the safety profile and reducing migration / S.

- H. Moon, M. H. Kim, D. H. Park [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2010. — Vol. 72. — P. 86–91.
440. Mohan V. Two case reports of macrovascular complications in fibrocalculous pancreatic diabetes / V. Mohan, A. Ramachandran, M. Viswanathan // *Acta Diabetol. Latina.* — 1989. — Vol. 26. — P. 345–349.
441. A 6-month, open-label clinical trial of pancrelipase delayed-release capsules (Creon) in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery / N. Gubergrits, E. Malecka-Panas, G. A. Lehman [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 33. — P. 1152–1161.
442. Mortality, cancer, and comorbidities associated with chronic pancreatitis : a Danish nationwide matched-cohort study / U. C. Bang, T. Benfield, L. Hyldstrup [et al.] // *Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 146. — P. 989–994.
443. MRI and MRCP findings of the pancreas in patients with diabetes mellitus: compared analysis with pancreatic exocrine function determined by fecal elastase 1 / M. Bilgin, N. C. Balci, A. J. Momtahn [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 43. — P. 165–170.
444. MRI and S-MRCP findings in patients with suspected chronic pancreatitis: correlation with endoscopic pancreatic function testing (ePFT) / N. C. Balci, A. Smith, A. J. Momtahn [et al.] // *J. Magn. Reson. Imaging.* — 2010. — Vol. 31. — P. 601–606.
445. Multicenter approach to recurrent acute and chronic pancreatitis in the United States : the North American Pancreatitis Study 2 (NAPS2) / D. C. Whitcomb, D. Yadav, S. Adam [et al.] // *Pancreatol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 520–531.
446. Multicenter comparison of the interobserver agreement of standard EUS scoring and Rosemont classification scoring for diagnosis of chronic pancreatitis / T. Stevens, R. Lopez, D. G. Adler [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2010. — Vol. 71. — P. 519–526.

447. Multicenter trial evaluating the use of covered self-expanding metal stents in benign biliary strictures: time to revisit our therapeutic options? / M. Kahaleh, A. Brijbassie, A. Sethi [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47. — P. 695–699.
448. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results / G. Costamagna, M. Bulajic, A. Tringali [et al.] // *Endoscopy.* — 2006. — Vol. 38. — P. 254–259.
449. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis / H. Witt, W. Luck, H. C. Hennies [et al.] // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 25. — P. 213–216.
450. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis / N. Sharer, M. Schwarz, G. Malone [et al.] // *N. Eng. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 645–652.
451. The natural history of hereditary pancreatitis : a national series / V. Rebours, M. C. Boutron-Ruault, M. Schnee [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 97–103.
452. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography / C. J. Yeo, J. A. Bastidas, A. Lynch-Nyhan [et al.] // *Surg. Gynecol. Obstet.* — 1990. — Vol. 170. — P. 411–417.
453. Natürlicher verlauf der chronischen pankreatitis — schmerz, exokrine und endokrine pankreasinsuffizienz und prognose der erkrankung / P. G. Lankisch, A. Lohr-Happe, J. Otto [et al.] // *Zentralbl. Chir.* — 1995. — Vol. 120. — P. 278–286.
454. Nealon W. H. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis / W. H. Nealon, E. Walser // *Ann. Surg.* — 2003. — Vol. 237. — P. 614–620 ; discussion 620.
455. Nealon W. H. Progressive loss of pancreatic function in chronic pancreatitis is delayed by main pancreatic duct decompression. A longitudinal prospective analysis of the modified puestow procedure / W. H.

- Nealon, J. C. Thompson // *Ann. Surg.* — 1993. — Vol. 217. — P. 458–466 ; discussion 466–468.
456. Negi S. Pain relief after Frey's procedure for chronic pancreatitis / S. Negi, A. Singh, A. Chaudhary // *Br. J. Surg.* — 2010. — Vol. 97. — P. 1087–1095.
457. Neural network analysis of dynamic sequences of EUS elastography used for differential diagnosis of chronic pancreatitis and pancreatic cancer / A. Saftoiu, P. Vilman, F. Gorunescu [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1086–1094.
458. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes / R. P. Sah, S. J. S. Nagpal, D. Mukhopadhyay [et al.] // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 10. — P. 423–433.
459. Nguyen-Tang T. Endoscopic treatment in chronic pancreatitis, timing, duration and type of intervention / T. Nguyen-Tang, J.-M. Dumonceau // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 281–298.
460. Noble M. Techniques and results of neurolysis for chronic pancreatitis and pancreatic cancer pain / M. Noble, F. G. Gress // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2006. — Vol. 8. — P. 99–103.
461. Not all mixed-type intraductal papillary mucinous neoplasms behave like main-duct lesions: implications of minimal involvement of the main pancreatic duct / K. Sahora, C. Fernandez-del Castillo, F. Dong [et al.] // *Surgery.* — 2014. — Vol. 156. — P. 611–621.
462. The nutritional status and factors contributing to malnutrition in children with chronic pancreatitis / E. Kolodziejczyk, K. Wejnarska, M. Dadalski [et al.] // *Pancreatol.* — 2014. — Vol. 14. — P. 275–279.
463. Nutrition treatment of deficiency and malnutrition in chronic pancreatitis : a review / S. Duggan, M. O'Sullivan, S. Feehan [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* — 2010. — Vol. 25. — P. 362–370.

464. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis, and chronic pancreatitis / H. Sarles, J. C. Sarles, R. Camatte [et al.] // *Gut*. — 1965. — Vol. 6. — P. 545–559.
465. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis / W. Wang, Y. Guo, Z. Liao [et al.] // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 206–212.
466. O’Keefe S. J. The exacerbation of pancreatic endocrine dysfunction by potent pancreatic exocrine supplements in patients with chronic pancreatitis / S. J. O’Keefe, A. K. Cariem, M. Levy // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 32. — P. 319–323.
467. Opekun A. R. Jr. Lack of dose-response with Pancrease MT for the treatment of exocrine pancreatic insufficiency in adults / A. R. Opekun Jr., F. M. Sutton Jr., D. Y. Graham // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 11. — P. 981–986.
468. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management / C. Brock, S. S. Olesen, A. E. Olesen [et al.] // *Drugs*. — 2012. — Vol. 72. — P. 1847–1865.
469. Opioid treatment of painful chronic pancreatitis / T. Niemann, L. G. Madsen, S. Larsen [et al.] // *Int. J. Pancreatol.* — 2000. — Vol. 27. — P. 235–240.
470. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts / J. E. Dominguez-Munoz, J. Iglesias-Garcia, M. Iglesias-Rey [et al.] // *Gut*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1056–1057.
471. Oral cholecalciferol versus ultraviolet radiation B: effect on vitamin D metabolites in patients with chronic pancreatitis and fat malabsorption — a randomized clinical trial / U. C. Bang, P. Matzen, T. Benfield [et al.] // *Pancreatology*. — 2011. — Vol. 11. — P. 376–382.
472. Outcome differences after endoscopic drainage of pancreatic necrosis, acute pancreatic pseudocysts, and chronic pancreatic pseudocysts / T. H.

- Baron, G. C. Harewood, D. E. Morgan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 56. — P. 7–17.
473. Outcome of lateral pancreaticojejunostomy in the management of chronic pancreatitis with nondilated pancreatic ducts / G. A. Rios, D. B. Adams, K. G. Yeoh [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 1998. — Vol. 2. — P. 223–229.
474. Outcome of probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE) during endoscopic retrograde cholangiopancreatography : a single-center prospective study in 45 patients / J. M. Lohr, R. Lonnebro, S. Stigliano [et al.] // *United European Gastroenterol. J.* — 2015. — Vol. 3. — P. 551–560.
475. Outcome of pseudocysts complicating chronic pancreatitis / R. Talar-Wojnarowska, B. Wozniak, M. Pazurek [et al.] // *Hepatogastroenterology.* — 2010. — Vol. 57. — P. 631–634.
476. Pain and chronic pancreatitis: a complex interplay of multiple mechanisms / J. L. Poulsen, S. S. Olesen, L. P. Malver [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 7282–7291.
477. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms / A. M. Drewes, A. L. Krarup, S. Detlefsen [et al.] // *Gut.* — 2008. — Vol. 57. — P. 1616–1627.
478. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system / G. Dimcevski, S. A. Sami, P. Funch-Jensen [et al.] // *Gastroenterology.* — 2007. — Vol. 132. — P. 1546–1556.
479. Pain relapses in the first 10 years of chronic pancreatitis / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1996. — Vol. 171. — P. 565–569.
480. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: implications for design of future outcome trials / S. S. Olesen, J. Juel, A. K. Nielsen [et al.] // *Pancreatology.* — 2014. — Vol. 14. — P. 497–502.
481. PancreApp: an innovative approach to computational individualization of nutritional therapy in chronic gastrointestinal disorders / K. Stawiski, A.

- Strzalka, A. Pula [et al.] // *Stud. Health Technol. Inform.* — 2015. — Vol. 216. — P. 325–328.
482. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations / C. Bertin, A. L. Pelletier, M. P. Vullierme [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 311–317.
483. Pancreatic and periampullary carcinoma. Experience with 200 patients over a 12 year period / R. J. Piorkowski, S. W. Blievernicht, W. Lawrence [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1982. — Vol. 143. — P. 189–193.
484. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: aetiology, incidence, and early detection / S. Raimondi, A. B. Lowenfels, A. M. Morselli-Labate [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 24. — P. 349–358.
485. Pancreatic diabetes in a follow-up survey of chronic pancreatitis in Japan / T. Ito, M. Otsuki, T. Itoi [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 291–297.
486. Pancreatic diabetes in Japan / M. Koizumi, Y. Yoshida, N. Abe [et al.] // *Pancreas.* — 1998. — Vol. 16. — P. 385–391.
487. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation / C. Matos, T. Metens, J. Deviere [et al.] // *Radiology.* — 1997. — Vol. 203. — P. 435–441.
488. Pancreatic duct stones in chronic pancreatitis: criteria for treatment intensity and success / M. J. Farnbacher, C. Schoen, T. Rabenstein [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 56. — P. 501–506.
489. Pancreatic endoprosthesis in chronic pancreatitis: criteria to predict stent occlusion / M. J. Farnbacher, M. Radespiel-Troger, M. D. König [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2006. — Vol. 63. — P. 60–66.
490. Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life / J. G. D'Haese, G. O. Ceyhan, I. E. Demir [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 834–841.

491. Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis / N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2009. — Vol. 4. — CD006302.
492. Pancreatic exocrine insufficiency in HIV-positive patients / D. A. Price, M. L. Schmid, E. L. Ong [et al.] // *HIV Med.* — 2005. — Vol. 6. — P. 33–36.
493. Pancreatic extracts are necessary for the absorption of elemental and polymeric enteral diets in severe pancreatic insufficiency / S. Caliari, L. Benini, F. Bonfante [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1993. — Vol. 28. — P. 749–752.
494. Pancreatic-fluid collections : a randomized controlled trial regarding stent removal after endoscopic transmural drainage / M. Arvanitakis, M. Delhaye, M. A. Bali [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2007. — Vol. 65. — P. 609–619.
495. Pancreatic fluid collections prior to intervention: evaluation with MR imaging compared with CT and US / D. E. Morgan, T. H. Baron, J. K. Smith [et al.] // *Radiology.* — 1997. — Vol. 203. — P. 773–778.
496. 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 / I. Klempa, M. Spatny, J. Menzel [et al.] // *Chirurg.* — 1995. — Vol. 66. — P. 350–359.
497. Pancreatic head resection for chronic pancreatitis in patients with extrahepatic generalized portal hypertension / U. Adam, F. Makowiec, H. Riediger [et al.] // *Surgery.* — 2004. — Vol. 135. — P. 411–418.
498. Pancreatic hormone secretion in chronic pancreatitis without residual beta-cell function / S. Larsen, J. Hilsted, B. Tronier [et al.] // *Acta Endocrinol.* — 1988. — Vol. 118. — P. 357–364.
499. Pancreatic MRI for the surveillance of cystic neoplasms: comparison of a short with a comprehensive imaging protocol / R. M. Pozzi-Mucelli, I.

- Rinta-Kiikka, K. Wunsche [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2017. — Vol. 27. — P. 41–50.
500. Pancreatic pseudocysts: observation, endoscopic drainage, or resection? / M. M. Lerch, A. Stier, U. Wahnschaffe [et al.] // *Dt. Arztebl. Int.* — 2009. — Vol. 106. — P. 614–621.
501. Pancreatic pseudocysts: prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, P. Maisonneuve [et al.] // *Pancreatology.* — 2012. — Vol. 12. — P. 85–90.
502. Pancreatic pseudocyst in chronic pancreatitis: endoscopic and surgical treatment / E. Rosso, N. Alexakis, P. Ghaneh [et al.] // *Dig. Surg.* — 2003. — Vol. 20. — P. 397–406.
503. Pancreatic resection results in a statewide surgical collaborative / M. A. Healy, R. W. Krell, Z. M. Abdelsattar [et al.] // *Ann. Surg. Oncol.* — 2015. — Vol. 22. — P. 2468–2474.
504. Pancreatic tissue pressure and pain in chronic pancreatitis / N. Ebbehøj, L. Borly, P. Madsen [et al.] // *Pancreas.* — 1986. — Vol. 1. — P. 556–558.
505. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve, G. Cavallini [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 328. — P. 1433–1437.
506. The pancreatitis classification of Marseilles-Rome 1988 / H. Sarles, G. Adler, R. Dani [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 641–642.
507. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery : a double-blind randomized trial / D. C. Whitcomb, G. A. Lehman, G. Vasileva [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 2276–2286.
508. Pant C. Emergency department visits and hospitalizations in children with chronic pancreatitis in the United States / C. Pant, T. J. Sferra // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* — 2015. — Vol. 61. — P. 568–570.

509. Partially covered self-expandable metallic stents for benign biliary strictures due to chronic pancreatitis / B. Behm, A. Brock, B. W. Clarke [et al.] // *Endoscopy*. — 2009. — Vol. 41. — P. 547–551.
510. Pasricha P. J. Unraveling the mystery of pain in chronic pancreatitis / P. J. Pasricha // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 9. — P. 140–151.
511. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience / J. A. Stauffer, J. H. Nguyen, M. G. Heckman [et al.] // *HPB (Oxford)*. — 2009. — Vol. 11. — P. 483–492.
512. Patients with chronic pancreatitis are at increased risk for osteoporosis / S. N. Duggan, M. O’Sullivan, S. Hamilton [et al.] // *Pancreas*. — 2012. — Vol. 41. — P. 1119–1124.
513. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated : a Dutch national survey / E. C. Sikkens, D. L. Cahen, C. van Eijck [et al.] // *Pancreatology*. — 2012. — Vol. 12. — P. 71–73.
514. Pediatric pancreatitis. Evidence based management guidelines of the Hungarian Pancreatic Study Group / A. Parniczky, L. Czako, Z. Dubravcsik [et al.] // *Orv. Hetil.* — 2015. — Vol. 156. — P. 308–325.
515. Percutaneous splanchnic nerve radiofrequency ablation for chronic abdominal pain / G. Garcea, S. Thomasset, D. P. Berry [et al.] // *ANZ J. Surg.* — 2005. — Vol. 75. — P. 640–644.
516. Permert J. Organisation of a modern chain-of-care in pancreatology / J. Permert, M. Lohr // In : *Pancreatitis — diagnosis and therapy* / M. Lohr, A. Andren-Sandberg (eds). — Bremen : Uni-Med, 2011. — P. 245–247.
517. Persistent obstructive jaundice, cholangitis, and biliary cirrhosis due to common bile duct stenosis in chronic pancreatitis / A. L. Warshaw, R. H. Schapiro, J. T. Ferrucci [et al.] // *Gastroenterology*. — 1976. — Vol. 70. — P. 562–567.

518. Pezzilli R. Chronic pancreatitis: maldigestion, intestinal ecology and intestinal inflammation / R. Pezzilli // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 1673–1676.
519. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis / S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19. — P. 7292–7301.
520. Postema M. Contrast-enhanced and targeted ultrasound / M. Postema, O. H. Gilja // *World J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 28–41.
521. Postobstructive chronic pancreatitis: results with distal resection / G. H. Sakorafas, M. G. Sarr, C. M. Rowland [et al.] // *Arch. Surg.* — 2001. — Vol. 136. — P. 643–648.
522. Postoperative follow-up in patients with partial Whipple duodenopancreatectomy for chronic pancreatitis / K. Forssmann, K. Schirr, M. Schmid [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 35. — P. 1071–1080.
523. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis / B. Gouyon, P. Levy, P. Ruszniewski [et al.] // *Gut.* — 1997. — Vol. 41. — P. 821–825.
524. Predictors of osteodystrophy in patients with chronic nonalcoholic pancreatitis with or without diabetes / K. Sudeep, A. Chacko, N. Thomas [et al.] // *Endocr. Pract.* — 2011. — Vol. 17. — P. 897–905.
525. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial / S. S. Olesen, S. A. Bouwense, O. H. Wilder-Smith [et al.] // *Gastroenterology.* — 2011. — Vol. 141. — P. 536–543.
526. Preoperative opioid use and the outcome of thoracoscopic splanchnicectomy in chronic pancreatitis : a systematic review / Y. Issa, U. Ahmed Ali, S. A. Bouwense [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2014. — Vol. 28. — P. 405–412.

527. The presence of retinopathy in patients with secondary diabetes following pancreatectomy or chronic pancreatitis / A. Tiengo, T. Segato, G. Briani [et al.] // *Diabetes Care*. — 1983. — Vol. 6. — P. 570–574.
528. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China : a retrospective multicenter analysis over 10 years / L. W. Wang, Z. S. Li, S. D. Li [et al.] // *Pancreas*. — 2009. — Vol. 38. — P. 248–254.
529. The prevalence and severity of microvascular complications in pancreatic diabetes and IDDM / N. S. Levitt, G. Adams, J. Salmon [et al.] // *Diabetes Care*. — 1995. — Vol. 18. — P. 971–974.
530. Prevalence and treatment of bleeding complications in chronic pancreatitis / H. Bergert, F. Dobrowolski, S. Caffier [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2004. — Vol. 389. — P. 504–510.
531. Prevalence of diabetes mellitus secondary to pancreatic diseases (type 3c) / N. Ewald, C. Kaufmann, A. Raspe [et al.] // *Diab. Metab.* — 2012. — Vol. 28. — P. 338–342.
532. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis / E. C. Sikkens, D. L. Cahen, A. D. Koch [et al.] // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. 238–242.
533. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis / S. N. Duggan, N. D. Smyth, M. O’Sullivan [et al.] // *Nutr. Clin. Pract.* — 2014. — Vol. 29. — P. 348–354.
534. Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease / G. Briani, F. Riva, E. Midena [et al.] // *J. Diabetic Compl.* — 1988. — Vol. 2. — P. 50–52.
535. The prevalence of retinopathy is similar in diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis with or without pancreatectomy and in idiopathic diabetes mellitus / C. Couet, P. Genton, J. P. Pointel [et al.] // *Diabetes Care*. — 1985. — Vol. 8. — P. 323–328.
536. Prognosis of chronic pancreatitis : an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group / A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve,

- G. Cavallini [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 89. — P. 1467–1471.
537. Properties of different pancreatin preparations used in pancreatic exocrine insufficiency / J. M. Lohr, F. M. Hummel, K. T. Pirlis [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 21. — P. 1024–1031.
538. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis / M. W. Buchler, M. E. Martignoni, H. Friess [et al.] // *BMC Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 9. — P. 93.
539. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin / M. J. Wiersema, R. H. Hawes, G. A. Lehman [et al.] // *Endoscopy.* — 1993. — Vol. 25. — P. 555–564.
540. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis / M. F. Catalano, S. Lahoti, J. E. Geenen [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 48. — P. 11–17.
541. Prospective evaluation of morphology, function, and quality of life after extracorporeal shockwave lithotripsy and endoscopic treatment of chronic calcific pancreatitis / B. Brand, M. Kahl, S. Sidhu [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95. — P. 3428–3438.
542. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy / G. Farkas, L. Leindler, M. Daroczi [et al.] // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2006. — Vol. 391. — P. 338–342.
543. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis / P. Dite, M. Ruzicka, V. Zboril [et al.] // *Endoscopy.* — 2003. — Vol. 35. — P. 553–558.
544. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos) / S. Varadarajulu, J. D.

- Christein, A. Tamhane [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1102–1111.
545. Prospective study of ultrasonography in chronic pancreatic disease / W. R. Lees, A. G. Vallon, M. E. Denyer [et al.] // *Br. Med. J.* — 1979. — Vol. 1. — P. 162–164.
546. Protein status in pancreatitis — transthyretin is a sensitive biomarker of malnutrition in acute and chronic pancreatitis / N. Lasztity, L. Biro, E. Nemeth [et al.] // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1320–1324.
547. Quality of life and clinical indicators for chronic pancreatitis patients in a 2-year follow-up study / R. Pezzilli, A. M. Morselli Labate [et al.] // *Pancreas.* — 2007. — Vol. 34. — P. 191–196.
548. Quality-of-life after total pancreatectomy: is it really that bad on long-term follow-up? / B. J. Billings, J. D. Christein, W. S. Harmsen [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2005. — Vol. 9. — P. 1059–1066 ; discussion 1066.
549. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis / L. Czako, T. Takacs, P. Hegyi [et al.] // *Can. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 17. — P. 597–603.
550. Quality of life in chronic pancreatitis — results after duodenum-preserving resection of the head of the pancreas / C. Bloechle, J. R. Izbicki, W. T. Knoefel [et al.] // *Pancreas.* — 1995. — Vol. 11. — P. 77–85.
551. Quality of life in patients after total pancreatectomy is comparable with quality of life in patients who undergo a partial pancreatic resection / I. Epelboym, M. Winner, J. DiNorcia [et al.] // *J. Surg. Res.* — 2014. — Vol. 187. — P. 189–196.
552. The quality of life in patients with chronic pancreatitis evaluated using the SF-12 questionnaire : a comparative study with the SF-36 questionnaire / R. Pezzilli, A. M. Morselli-Labate, L. Frulloni [et al.] // *Dig. Liver Dis.* — 2006. — Vol. 38. — P. 109–115.

553. Quantification of pancreatic exocrine function with secretin-enhanced magnetic resonance cholangiopancreatography: normal values and short-term effects of pancreatic duct drainage procedures in chronic pancreatitis. Initial results / M. A. Bali, A. Sztantics, T. Metens [et al.] // *Eur. Radiol.* — 2005. — Vol. 15. — P. 2110–2121.
554. Quantitative assessment of pancreatic function by magnetic resonance in cystic fibrosis / H. G. Heijerman, R. T. Tjon a Tham, W. Bakker [et al.] // *Neth. J. Med.* — 1993. — Vol. 43. — P. 59–63.
555. Quantitative contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for the discrimination of solid pancreatic masses / A. Seicean, R. Badea, R. Stan-Iuga [et al.] // *Ultraschall. Med.* — 2010. — Vol. 31. — P. 571–576.
556. Quantitative contrast-enhanced harmonic EUS in differential diagnosis of focal pancreatic masses (with videos) / A. Saftoiu, P. Vilmann, C. F. Dietrich [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2015. — Vol. 82. — P. 59–69.
557. Quantitative endoscopic ultrasound elastography: an accurate method for the differentiation of solid pancreatic masses / J. Iglesias-Garcia, J. Larino-Noia, I. Abdulkader [et al.] // *Gastroenterology.* — 2010. — Vol. 139. — P. 1172–1180.
558. Quantitative MRCP assessment of pancreatic exocrine reserve and its correlation with faecal elastase-1 in patients with chronic pancreatitis / R. Manfredi, S. Perandini, W. Mantovani [et al.] // *Radiol. Med.* — 2012. — Vol. 117. — P. 282–292.
559. Quantitative perfusion analysis of transabdominal contrast-enhanced ultrasonography of pancreatic masses and carcinomas / S. Kersting, R. Konopke, F. Kersting [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137. — P. 1903–1911.
560. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis: the ABC system / H. Ramesh // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 35. — P. 67–70.

561. Randomised clinical trial : the efficacy and safety of pancreatin enteric-coated minimicrospheres (Creon 40000 MMS) in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis—a double-blind, placebo-controlled study / V. Thorat, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 36. — P. 426–436.
562. Randomised clinical trial: a 1-week, double-blind, placebo-controlled study of pancreatin 25 000 Ph. Eur. minimicrospheres (Creon 25000 MMS) for pancreatic exocrine insufficiency after pancreatic surgery, with a 1-year open-label extension /C. M. Seiler, J. Izbicki, L. Varga-Szabo [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2013. — Vol. 37. — P. 691–702.
563. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis / P. Bhardwaj, P. K. Garg, S. K. Maulik [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 149–159.
564. Randomized multicenter study of multiple plastic stents vs covered selfexpandable metallic stent in the treatment of biliary stricture in chronic pancreatitis / C. Haapamaki, L. Kylanpaa, M. Udd [et al.] // *Endoscopy.* — 2015. — Vol. 47. — P. 605–610.
565. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis / M. W. Buchler, H. Friess, M. W. Muller [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1995. — Vol. 169. — P. 65–69 ; discussion 69–70.
566. A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis / K. Fjeld, F. U. Weiss, D. Lasher [et al.] // *Nat. Genet.* — 2015. — Vol. 47. — P. 518–522.
567. Reddy S. V. B. Double blind randomized control study of intramuscular vitamin D3 supplementation in tropical calcific pancreatitis /S. V. B. Reddy, V. Ramesh,E. Bhatia // *Calcif. Tissue Int.*— 2013. — Vol. 93. — P. 48–54.
568. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis : interobserver agreement among experienced endosonographers / M. B.

- Wallace, R. H. Hawes, V. Durkalski [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — Vol. 53. — P. 294–299.
569. Remer E. M. Imaging of chronic pancreatitis / E. M. Remer, M. E. Baker // *Radiol. Clin. N. Am.* — 2002. — Vol. 40. — P. 1229–1242.
570. Removable fully covered self-expandable metal stents in the treatment of common bile duct strictures due to chronic pancreatitis : a case series / D. L. Cahen, E. A. Rauws, D. J. Gouma [et al.] // *Endoscopy.* — 2008. — Vol. 40. — P. 697–700.
571. Research Committee on Intractable Pancreatic Disease. Associations of alcohol drinking and nutrient intake with chronic pancreatitis : findings from a case-control study in Japan / Y. Lin, A. Tamakoshi, T. Hayakawa, Y. Ohno // *Am. J. Gastroenterol.* — 2001. — Vol. 96. — P. 2622–2627.
572. Research design considerations for confirmatory chronic pain clinical trials : IMMPACT recommendations / R. H. Dworkin, D. C. Turk, S. Peirce-Sandner [et al.] // *Pain.* — 2010. — Vol. 149. — P. 177–193.
573. Resection vs drainage in treatment of chronic pancreatitis : long-term results of a randomized trial // T. Strate, K. Bachmann, P. Busch [et al.] // *Gastroenterology.* — 2008. — Vol. 134. — P. 1406–1411.
574. Results of decompression surgery for pain in chronic pancreatitis / J. D. Terrace, H. M. Paterson, O. J. Garden [et al.] // *HPB (Oxford).* — 2007. — Vol. 9. — P. 308–311.
575. Retrospective analysis to investigate the effect of concomitant use of gastric acid-suppressing drugs on the efficacy and safety of pancrelipase/pancreatin (CREON(R)) in patients with pancreatic exocrine insufficiency / S. Sander-Struckmeier, K. Beckmann, G. Janssen-van Solingen [et al.] // *Pancreas.* — 2013. — Vol. 42. — P. 983–989.
576. Review article : enzyme supplementation in cystic fibrosis, chronic pancreatitis, pancreatic and periampullary cancer / C. W. Imrie, G. Connett, R. I. Hall [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 32. — P. S1–S25.

577. Risk factors for complications of pancreatic extracorporeal shock wave lithotripsy / B.-R Li, Z. Liao, T.-T. Du [et al.] // *Endoscopy*. — 2014. — Vol. 46. — P. 1092–1100.
578. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis / D. Malka, P. Hammel, A. Sauvanet [et al.] // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 119. — P. 1324–1332.
579. Risk factors for migration, fracture, and dislocation of pancreatic stents / Y. Kawaguchi, J.-C. Lin, Y. Kawashima [et al.] // *Gastroenterol. Res. Pract.* — 2015. — Vol. 2015. — P. 365457.
580. The risk of fractures among patients with cirrhosis or chronic pancreatitis / U. C. Bang, T. Benfield, F. Bendtsen [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2014. — Vol. 12. — P. 320–326.
581. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis / U. Ahmed Ali, Y. Issa, J. C. Hagens [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2016. — Vol. 14. — P. 738–746.
582. The role of EUS in relation to other imaging modalities in the differential diagnosis between mass forming chronic pancreatitis, autoimmune pancreatitis and ductal pancreatic adenocarcinoma / J. Iglesias-Garcia, B. Lindkvist, J. Larino-Noia [et al.] // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* — 2012. — Vol. 104. — P. 315–321.
583. Role of exocrine pancreatic insufficiency in reducing of the bone mineral density in patients with chronic pancreatitis / V. N. Drozdov, I. V. Chernyshova, L. V. Vinokurova [et al.] // *Eksp. Klin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 17–22.
584. Role of fat hydrolysis in regulating glucagon-like Peptide-1 secretion / S. Beglinger, J. Drewe, J. Schirra [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2010. — Vol. 95. — P. 879–886.

585. Role of pancreatic duct stenting in the treatment of chronic pancreatitis / G. C. Vitale, K. Cothron, E. A. Vitale [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2004. — Vol. 18. — P. 1431–1434.
586. The role of pancreatojejunostomy in patients without dilated pancreatic ducts / R. Delcore, F. J. Rodriguez, J. H. Thomas [et al.] // *Am. J. Surg.* — 1994. — Vol. 168. — P. 598–601 ; discussion 602.
587. Role of remaining ductal cephalad obstruction on the results of lateral pancreaticojejunostomy in chronic pancreatitis / F. Paye, E. Nicoluzzi, B. Calicis [et al.] // *Gastroenterol. Clin. Biol.* — 2001. — Vol. 25. — P. 755–760.
588. Romanian guidelines on the diagnosis and treatment of exocrine pancreatic insufficiency / C. Gheorghe, A. Seicean, A. Saftoiu [et al.] // *J. Gastrointestin. Liver Dis.* — 2015. — Vol. 24. — P. 117–123.
589. Rozati H. Smartphone applications for the clinical oncologist in UK practice / H. Rozati, S. P. Shah, N. Shah // *J. Cancer Educ.* — 2015. — Vol. 30. — P. 367–373.
590. A safe, effective, and cheap method of achieving pancreatic rest in patients with chronic pancreatitis with refractory symptoms and malnutrition / J. T. Lordan, M. E. Phillips, J. Y. Chun [et al.] // *Pancreas.* — 2009. — Vol. 38. — P. 689–692.
591. Samuelson A. L. Endoscopic management of pancreatic pseudocysts / A. L. Samuelson, R. J. Shah // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* — 2012. — Vol. 41. — P. 47–62.
592. Sarles H. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases / H. Sarles, R. C. Cros, J. M. Bidart // *Digestion.* — 1979. — Vol. 19. — P. 110–125.
593. Sarner M. Classification of pancreatitis. Report of an international symposium at Cambridge / M. Sarner, P. B. Cotton // *Gut.* — 1984. — Vol. 25. — P. 756–759.

594. Sauvanet A. Functional results of pancreatic surgery / A. Sauvanet // *Rev. Prat.* — 2002. — Vol. 52. — P. 1572–1575.
595. Schlosser W. Surgical treatment of chronic pancreatitis with pancreatic main duct dilatation: long term results after head resection and duct drainage / W. Schlosser, A. Schwarz, H. G. Beger // *HPB (Oxford)*. — 2005. — Vol. 7. — P. 114–119.
596. Schneider A. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease / A. Schneider, J. M. Lohr, M. V. Singer // *J. Gastroenterol.* — 2007. — Vol. 42. — P. 101–119.
597. Schneider A. Treatment of alcoholic pancreatitis / A. Schneider, R. H. Pfitzer // *Dig. Dis. Sci.* — 2005. — Vol. 23. — P. 241–246.
598. Screening for early pancreatic neoplasia in high-risk individuals : a prospective controlled study // M. I. Canto, M. Goggins, R. H. Hruban [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2006. — Vol. 4. — P. 766–781 ; quiz 665.
599. Secondary diabetic retinopathy in chronic pancreatitis / N. Maekawa, A. Ohneda, Y. Kai [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* — 1978. — Vol. 85. — P. 835–840.
600. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis / P. G. Lankisch, F. Seidensticker, J. Otto [et al.] // *Pancreas.* — 1996. — Vol. 12. — P. 149–152.
601. Secretin stimulated MRI assessment of the benign pancreatic disorders systematic review and proposal for a standardized protocol / A. Madzak, S. S. Olesen, G. K. Wathle [et al.] // *Pancreas.* — 2016. — Vol. 45. — P. 1092–1103.
602. Self-expanding metal stents in benign biliary strictures due to chronic pancreatitis / A. M. Van Berkel, D. L. Cahen, D. J. van Westerlo [et al.] // *Endoscopy.* — 2004. — Vol. 36. — P. 381–384.

603. Sengupta J. N. Kappa, but not mu or delta, opioids attenuate responses to distention of afferent fibers innervating the rat colon / J. N. Sengupta, X. Su, G. F. Gebhart // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 111. — P. 968–980.
604. Sensitivity and specificity of an abbreviated (13)C-mixed triglyceride breath test for measurement of pancreatic exocrine function / J. Keller, V. Meier, K. U. Wolfram [et al.] // *United European Gastroenterol. J.* — 2014. — Vol. 2. — P. 288–294.
605. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis / B. Lindkvist, J. E. Dominguez-Munoz, M. Luaces-Regueira [et al.] // *Pancreatology*. — 2012. — Vol. 12. — P. 305–310.
606. The seventh nationwide epidemiological survey for chronic pancreatitis in Japan: clinical significance of smoking habit in Japanese patients / M. Hirota, T. Shimosegawa, A. Masamune [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — P. 490–496.
607. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation / R. Manfredi, G. Costamagna, M. G. Brizi [et al.] // *Radiology*. — 2000. — Vol. 214. — P. 849–855.
608. SGLT inhibition and euglycaemic diabetic ketoacidosis / J. Hine, H. Paterson, E. Abrol [et al.] // *Lancet Diab. Endocrinol.* — 2015. — Vol. 3. — P. 503–504.
609. Shawker T. H. Chronic pancreatitis: the diagnostic significance of pancreatic size and echo amplitude / T. H. Shawker, M. Linzer, V. S. Hubbard // *J. Ultrasound Med.* — 1984. — Vol. 3. — P. 267–272.
610. Shmulewitz A. Factors affecting image quality and diagnostic efficacy in abdominal sonography: a prospective study of 140 patients / A. Shmulewitz, S. A. Teefey, B. S. Robinson // *J. Clin. Ultrasound*. — 1993. — Vol. 21. — P. 623–630.

611. Short- and long-term results of duodenum preservation versus resection for the management of chronic pancreatitis : a prospective, randomized study / T. Keck, U. Adam, F. Makowiec [et al.] // *Surgery*. — 2012. — Vol. 152. — P. S95–S102.
612. Short and long-term outcome of pancreatic surgery in a district general hospital / R. R. Hutchins, P. Kojodjojo, R. Ho [et al.] // *J. Royal Coll. Surg.* — 2002. — Vol. 47. — P. 548–551.
613. Shwachman H. Recurrent acute pancreatitis in patients with cystic fibrosis with normal pancreatic enzymes / H. Shwachman, E. Lebenthal, K. T. Khaw // *Pediatrics*. — 1975. — Vol. 55. — P. 86–95.
614. Siddiqi A. J. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography, and magnetic resonance imaging features / A. J. Siddiqi, F. Miller // *Semin. Ultrasound. CT MR*. — 2007. — Vol. 28. — P. 384–394.
615. Siegmund E. The diagnostic validity of non-invasive pancreatic function tests — a meta-analysis / E. Siegmund, J. M. Lohr, P. Schuff-Werner // *Z. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 42. — P. 1117–1128.
616. Silk D. B. A. Formulation of enteral diets for use in jejunal enteral feeding / D. B. A. Silk // *Proc. Nutr. Soc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 270–272.
617. Single application extracorporeal shock wave lithotripsy is the first choice for patients with pancreatic duct stones / H. Ohara, M. Hoshino, T. Hayakawa [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 1388–1394.
618. Single-operator pancreatoscopy is helpful in the evaluation of suspected intraductal papillary mucinous neoplasms (IPMN) / U. Arnelo, A. Siiki, F. Swahn [et al.] // *Pancreatology*. — 2014. — Vol. 14. — P. 510–514.
619. Size of the pancreatic head as a prognostic factor for the outcome of Beger's procedure for painful chronic pancreatitis / E. Keus, C. J. van Laarhoven, E. H. Eddes [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2003. — Vol. 90. — P. 320–324.

620. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men : a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 603–609.
621. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis / M. Luaces-Regueira, J. Iglesias-Garcia, B. Lindkvist [et al.] // *Pancreas.* — 2014. — Vol. 43. — P. 275–280.
622. Smoking cessation at the clinical onset of chronic pancreatitis and risk of pancreatic calcifications / G. Talamini, C. Bassi, M. Falconi [et al.] // *Pancreas.* — 2007. — Vol. 35. — P. 320–326.
623. Somaraju U. R. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis / U. R. Somaraju, A. Solis-Moya // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2014. — Vol. 10. — P. CD008227.
624. Some patients with irritable bowel syndrome may have exocrine pancreatic insufficiency / J. S. Leeds, A. D. Hopper, R. Sidhu [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 8. — P. 433–438.
625. The Spanish Pancreatic Club recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 1 (diagnosis) / J. Martinez, A. Abad-Gonzalez, J. R. Aparicio [et al.] // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13. — P. 8–17.
626. The Spanish Pancreatic Club's recommendations for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment) / E. De-Madaria, A. Abad-Gonzalez, J. R. Aparicio [et al.] // *Pancreatology.* — 2013. — Vol. 13. — P. 18–28.
627. Stead L. F. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation / L. F. Stead, T. Lancaster // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 10. — CD008286.
628. Steatorrhea: you cannot trust your eyes when it comes to diagnosis / P. G. Lankisch, M. Droge, S. Hofses [et al.] // *Lancet.* — 1996. — Vol. 347. — P. 1620–1621.

629. Stigendal L. Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis. A comparative study / L. Stigendal, R. Olsson // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1984. — Vol. 19. — P. 582–587.
630. Strum W. B. Abstinence in alcoholic chronic pancreatitis. Effect on pain and outcome /W. B. Strum // *J. Clin. Gastroenterol.*— 1995. — Vol. 20. — P. 37–41.
631. Successful management of benign biliary strictures with fully covered self-expanding metal stents / J. Deviere, P. Nageshwar, D. Reddy [et al.] // *Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 147. — P. 385–395.
632. Successful stenting in ductal disruption favorably impacts treatment outcomes in patients undergoing transmural drainage of peripancreatic fluid collections / J. M. Trevino, J. M. Tevino, A. Tamhane [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 526–531.
633. Surgeon volume and operative mortality in the United States / J. D. Birkmeyer, T. A. Stukel, A. E. Siewers [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 349. — P. 2117–2127.
634. Surgeon volume impacts hospital mortality for pancreatic resection / R. W. Eppsteiner, N. G. Csikesz, J. T. McPhee [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 249. — P. 635–640.
635. Surgical and endoscopic treatment of pain in chronic pancreatitis : a multidisciplinary update / Y. Issa, H. C. van Santvoort, H. van Goor [et al.] // *Digest. Surg.* — 2013. — Vol. 30. — P. 35–50.
636. Sweetman S. *Martindale: the complete drug reference* / Ed. : S. Sweetman. — 30th ed. — London : Pharmaceutical Press, 1999.
637. Symptoms and quality of life in chronic pancreatitis assessed by structured interview and the EORTC QLQ-C30 and QLQ-PAN26 / D. Fitzsimmons, S. Kahl, G. Butturini [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 918–926.
638. Systematic review of early surgery for chronic pancreatitis: impact on pain, pancreatic function, and re-intervention / C. J. Yang, L. A. Bliss, E. F.

- Schapira [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* — 2014. — Vol. 18. — P. 1863–1869.
639. Systematic review of the role of thoracoscopic splanchnicectomy in palliating the pain of patients with chronic pancreatitis / S. Baghdadi, M. H. Abbas, F. Albouz [et al.] // *Surg. Endosc.* — 2008. — Vol. 22. — P. 580–588.
640. Systematic review of total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis / K. Bramis, A. N. Gordon-Weeks, P. J. Friend [et al.] // *Br. J. Surg.* — 2012. — Vol. 99. — P. 761–766.
641. Technical outcomes and complications of ERCP in children / S. Varadarajulu, C. M. Wilcox, R. H. Hawes [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2004. — Vol. 60. — P. 367–371.
642. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures : midterm evaluation (with video) / A. Mahajan, H. Ho, B. Sauer [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2009. — Vol. 70. — P. 303–309.
643. Temporary placement of a fully covered self-expandable metal stent in the pancreatic duct for management of symptomatic refractory chronic pancreatitis : preliminary data (with videos) / B. Sauer, J. Talreja, K. Ellen [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1173–1178.
644. Tests of pancreatic exocrine function — clinical significance in pancreatic and non-pancreatic disorders / J. Keller, A. A. Aghdassi, M. M. Lerch [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 23. — P. 425–439.
645. Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children / S. Kargl, M. Kienbauer, H. C. Duba [et al.] // *J. Pediatr. Surg.* — 2015. — Vol. 50. — P. 511–514.
646. Therapy of pancreatogenic steatorrhea: does acid protection of pancreatic enzymes offer any advantage? / P. G. Lankisch, B. Lembcke, B. Goke [et al.] // *Z. Gastroenterol.* — 1986. — Vol. 24. — P. 753–757.

647. Thiagarajan P. Aspirin and NSAIDs; benefits and harms for the gut / P. Thiagarajan, J. A. Jankowski // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 26. — P. 197–206.
648. Timing of endoscopy after extracorporeal shock wave lithotripsy for chronic pancreatitis / J. T. Merrill, D. K. Mullady, D. S. Early [et al.] // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 1087–1090.
649. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating tobacco use and dependence: 2008 Update Rockville, MD : US Department of Health and Human Services 2008, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>.
650. Total pancreatectomy and islet autotransplantation in chronic pancreatitis: recommendations from PancreasFest / M. D. Bellin, M. L. Freeman, A. Gelrud [et al.] // *Pancreatology.* — 2014. — Vol. 14. — P. 27–35.
651. Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival / S. Reddy, C. L. Wolfgang, J. L. Cameron [et al.] // *Ann. Surg.* — 2009. — Vol. 250. — P. 282–287.
652. Transpapillary and transmural drainage of pancreatic pseudocysts / K. F. Binmoeller, H. Seifert, A. Walter [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 1995. — Vol. 42. — P. 219–224.
653. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study / T. Kamisawa, M. Yoshiike, N. Egawa [et al.] // *Pancreatology.* — 2005. — Vol. 5. — P. 234–238; discussion 238–240.
654. Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment : a randomised controlled trial / J.-M. Dumonceau, G. Costamagna, A. Tringali [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 545–552.
655. Treatment of bleeding pseudoaneurysms in patients with chronic pancreatitis / M. Udd, A. K. Leppaniemi, S. Bidel [et al.] // *World J. Surg.* — 2007. — Vol. 31. — P. 504–510.

656. Treatment of pancreatic stones with extracorporeal shock wave lithotripsy : results of a multicenter survey / K. Inui, S. Tazuma, T. Yamaguchi [et al.] // *Pancreas*. — 2005. — Vol. 30. — P. 26–30.
657. The treatment of patients with symptomatic common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis using partially covered metal stents : a pilot study / P. Cantu, L. C. Hookey, A. Morales [et al.] // *Endoscopy*. — 2005. — Vol. 37. — P. 735–739.
658. Treatment options in painful chronic pancreatitis : a systematic review / J. G. D'Haese, G. O. Ceyhan, I. E. Demir [et al.] // *HPB (Oxford)*. — 2014. — Vol. 16. — P. 512–521.
659. Tringali A. The role of endoscopy in the therapy of chronic pancreatitis / A. Tringali, I. Boskoski, G. Costamagna // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* — 2008. — Vol. 22. — P. 145–165.
660. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilisation in chronic pancreatitis : a prospective cohort study / D. K. Mullady, D. Yadav, S. T. Amann [et al.] // *Gut*. — 2011. — Vol. 60. — P. 77–84.
661. Ultrasonography of the pancreas. 3. Doppler imaging / M. Bertolotto, M. D'Onofrio, E. Martone [et al.] // *Abdom. Imaging*. — 2007. — Vol. 32. — P. 161–170.
662. Usefulness of continuous glucose monitoring system in detection of hypoglycaemic episodes in patients with diabetes in course of chronic pancreatitis / J. Ruxer, M. Mozdzan, J. Loba [et al.] // *Polsk. Arch. Med. Wew.* — 2005. — Vol. 114. — P. 953–957.
663. Use of famotidine in severe exocrine pancreatic insufficiency with persistent maldigestion on enzymatic replacement therapy. A long-term study in cystic fibrosis / A. Carroccio, F. Pardo, G. Montalto [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 1992. — Vol. 37. — P. 1441–1446.
664. Use of intravenous secretin during extracorporeal shock wave lithotripsy to facilitate endoscopic clearance of pancreatic duct stones / E. K. Choi, L.

- McHenry, J. L. Watkins [et al.] // *Pancreatology*. — 2012. — Vol. 12. — P. 272–275.
665. The use of nasojejunal nutrition in patients with chronic pancreatitis / J. R. A. Skipworth, D. A. Raptis, S. Wijesuriya [et al.] // *J. Pancreas*. — 2011. — Vol. 12. — P. 574–580.
666. Vacca J. B. The exocrine pancreas in diabetes mellitus / J. B. Vacca, W. J. Henke, W. A. Knight // *Ann. Intern. Med.* — 1964. — Vol. 61. — P. 242–247.
667. Vague P. Rationale and methods for the estimation of insulin secretion in a given patient: from research to clinical practice / P. Vague, L. Nguyen // *Diabetes*. — 2002. — Vol. 51. — P. S240–S244.
668. Value of endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration (FNA) in the diagnosis of neoplastic tumor (-like) pancreatic lesions in daily clinical practice / U. Will, A. Mueller, T. Topalidis [et al.] // *Ultraschall. Med.* — 2010. — Vol. 31. — P. 169–174.
669. Varadarajulu S. Yield of EUS-guided FNA of pancreatic masses in the presence or the absence of chronic pancreatitis / S. Varadarajulu, A. Tamhane, M. A. Eloubeidi // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 62. — P. 728–736 ; quiz 51.
670. Variants in CPA1 are strongly associated with early onset chronic pancreatitis / H. Witt, S. Beer, J. Rosendahl [et al.] // *Nat. Genet.* — 2013. — Vol. 45. — P. 1216–1220.
671. Vitamin D3 in patients with various grades of chronic pancreatitis, according to morphological and functional criteria of the pancreas / S. T. Mann, H. Stracke, U. Lange [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — Vol. 48. — P. 533–538.
672. The volume-outcomes effect in hepato-pancreato-biliary surgery: hospital versus surgeon contributions and specificity of the relationship / H. Nathan, J. L. Cameron, M. A. Choti [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* — 2009. — Vol. 208. — P. 528–538.

673. Wakasugi H. Clinical assessment of pancreatic diabetes caused by chronic pancreatitis / H. Wakasugi, A. Funakoshi, H. Iguchi // *J. Gastroenterol.* — 1998. — Vol. 33. — P. 254–259.
674. Warren K. W. Life after total pancreatectomy for chronic pancreatitis : clinical study of eight cases / K. W. Warren, J. K. Poulantzas, G. A. Kune // *Ann. Surg.* — 1966. — Vol. 164. — P. 830–834.
675. Warshaw A. L. Long-term patency, pancreatic function, and pain relief after lateral pancreaticojejunostomy for chronic pancreatitis / A. L. Warshaw, J. W. Popp Jr, R. H. Schapiro // *Gastroenterology.* — 1980. — Vol. 79. — P. 289–293.
676. Warshaw A. L. Timing of surgical drainage for pancreatic pseudocyst. Clinical and chemical criteria / A. L. Warshaw, D. W. Rattner // *Ann. Surg.* — 1985. — Vol. 202. — P. 720–724.
677. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis /H. Ramesh, N. Reddy, S. Bhatia [et al.] // *Pancreatology.*— 2013. — Vol. 13. — P. 133–139.
678. Wellmann K. F. Nodular intercapillary glomerulosclerosis in diabetes secondary to chronic calcific pancreatitis / K. F. Wellmann, B. W. Volk // *Diabetes.* — 1976. — Vol. 25. — P. 713–716.
679. Werner G. Treatment of pain in chronic pancreatitis by irradiation / G. Werner, J. Wetterfors // *Acta Radiol. Ther. Phys. Biol.* — 1973. — Vol. 12. — P. 9–16.
680. Wewers M. E. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena / M. E. Wewers, N. K. Lowe // *Res. Nursing Health.* — 1990. — Vol. 13. — P. 227–236.
681. When should clinical guidelines be updated? / P. Shekelle, M. P. Eccles, J. M. Grimshaw [et al.] // *Br. Med. J.* — 2001. — Vol. 323. — P. 155–157.

682. Winstead N. S. Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis — a review / N. S. Winstead, C. M. Wilcox // *Pancreatology*. — 2009. — Vol. 9. — P. 344–350.
683. Working Group. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13. — P. e1–e15.
684. Working Party of the Australasian Pancreatic Club. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency /R. C. Smith, S. F. Smith, J. Wilson [et al.]// *Pancreatology*. — 2016. — Vol. 16. — P. 164–180.
685. World Health Organization (WHO). Definition and diagnosis of diabetes and intermediate hyperglycaemia. — New York : WHO, 2015.
686. Yen S. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis / S. Yen, C. C. Hsieh, B. MacMahon // *Am. J. Epidemiol.* — 1982. — Vol. 116. — P. 407–414.
687. Zinc status in chronic pancreatitis and its relationship with exocrine and endocrine insufficiency / B. N. Girish, G. Rajesh, K. Vaidyanathan [et al.] // *J. Pancreas*. — 2009. — Vol. 10. — P. 651–656.