

ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист гастроэнтеролог
Департамента здравоохранения
города Москвы

Князев О.В.

« 31 » марта 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 9



2025 г.

ХРОНИЧЕСКИЕ ПАНКРЕАТИТЫ РЕДКИХ ЭТИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМ

Методические рекомендации № 26

Москва

2025

УДК 616.37-002
ББК 54. 136
Д79

Учреждение-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А. С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители:

Дубцова Елена Анатольевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ.

Винокурова Людмила Васильевна – д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ.

Савина Ирина Владимировна – врач-гастроэнтеролог отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ.

Парфенчикова Елена Владимировна – д.м.н., заведующий отделением диагностической эндоскопии ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ

Лесько Константин Александрович – к.м.н., научный сотрудник отдела лучевых методов диагностики и лечения, врач-рентгенолог рентгеновского отделения ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ.

Алымова Оксана Вячеславовна – врач отделения ультразвуковой диагностики ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ.

Бордин Дмитрий Станиславович – д.м.н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А. С. Логинова ДЗМ, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России.

Рецензенты:

Лоранская Ирина Дмитриевна, д.м.н., профессор, декан терапевтического факультета, зав. кафедрой гастроэнтерологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ».

Гуляев Павел Владимирович, д. м.н., главный врач ГБУЗ «Диагностический центр № 5 с поликлиническим отделением Департамента здравоохранения г. Москвы»

Хронические панкреатиты редких этиологических форм/ сост. Е.А. Дубцова, Л.В.

Винокурова, И.В. Савина [и др.]. – М.: ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 2025. – 36 с.

Методические рекомендации предназначены для врачей общей практики, терапевтов, гастроэнтерологов. Методические рекомендации подготовлены в рамках НИР «Повышение качества диагностики и эффективности лечения воспалительных и опухолевых заболеваний поджелудочной железы».

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы и не подлежат тиражированию и распространению без соответствующего разрешения.

Авторы несут ответственность за представленные данные в методических рекомендациях.

ISBN:

© Департамент здравоохранения города Москвы, 2025

© ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 2025

© Коллектив авторов, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений.....	5
Введение.....	6
1. Современные этиологические классификации хронического панкреатита.....	6
1.1. Классификация TIGAR-о.....	6
1.2. Классификация M-ANNHEIM и её значение.....	7
2. Гипертриглицеридемический панкреатит.....	9
2.1. Патогенез гипертриглицеридемического панкреатита.....	9
2.2. Клинические проявления гипертриглицеридемического панкреатита.....	9
2.3. Диагностика гипертриглицеридемического панкреатита.....	10
2.4. Лечение гипертриглицеридемического панкреатита.....	12
3. Аутоиммунный панкреатит.....	12
3.1. Патогенез аутоиммунного панкреатита.....	12
3.2. Клинические проявления аутоиммунного панкреатита.....	14
3.3. Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита.....	15
3.4. Методы визуализации при аутоиммунном панкреатите.....	16
3.4.1. Ультразвуковая диагностика аутоиммунного панкреатита.....	16
3.4.2. КТ-диагностика аутоиммунного панкреатита.....	19
3.4.3. МРТ-диагностика аутоиммунного панкреатита.....	21
3.4.4. Эндосонографическая диагностика аутоиммунного панкреатита.....	22
3.5. Лечение аутоиммунного панкреатита.....	25
3.6. Критерии ремиссии аутоиммунного панкреатита.....	26
4. Панкреатит при гиперпаратиреозе.....	26
4.1. Патогенез панкреатита при гиперпаратиреозе.....	27
4.2. Клинические проявления панкреатита при гиперпаратиреозе.....	27
4.3. Особенности лечения панкреатита при гиперпаратиреозе.....	27
5. Другие редкие причины панкреатита.....	29
5.1. Лекарственный панкреатит.....	29
5.2. Панкреатит при заболеваниях почек.....	29
5.3. Панкреатит при вирусной инфекции.....	30
5.4. Генетически обусловленный панкреатит.....	31
Заключение.....	31
Список литературы.....	33

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем документе использованы ссылки на следующие нормативные документы (стандарты):

- ГОСТ 2.105-95 «Единая система конструкторской документации. Общие требования к текстовым документам»;
- ГОСТ 7.9-95 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Реферат и аннотация. Общие требования»;
- ГОСТ 7.0-99 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Информационно-библиотечная деятельность, библиография. Термины и определения»;
- ГОСТ 7.32-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления»;
- ГОСТ ИСО 8601-2001 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление дат и времени. Общие требования»;
- ГОСТ 7.1-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления»;
- ГОСТ 7.60-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Основные виды. Термины и определения»;
- ГОСТ Р 7.0.1-2003 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Знак охраны авторского права. Общие требования и правила оформления»;
- ГОСТ Р 7.0.4-2006 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Выходные сведения. Общие требования и правила оформления»;
- ГОСТ Р 7.0.49-2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Государственный рубрикатор научно-технической информации. Структура, правила использования и ведения»;
- ГОСТ Р 7.0.53-2007 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Издания. Международный стандартный книжный номер. Использование и издательское оформление»;
- ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»;
- ГОСТ Р 7.0.12-2011 «Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов и словосочетаний на русском языке. Общие требования и правила».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХП – хронический панкреатит
ОП – острый панкреатит
TIGAR-O – международная классификация хронического панкреатита
M-ANNHEIM – международная классификация хронического панкреатита
АИП – аутоиммунный панкреатит
АИП-1 – аутоиммунный панкреатит 1 типа
АИП-2 – аутоиммунный панкреатит 2 типа
ПЖ – поджелудочная железа
ГТГП – гипертриглицеридемический панкреатит
ТГ – триглицериды
СЖК – свободные жирные кислоты
ЛПЛ – липопротеинлипаза
IgG4 – иммуноглобулин G4
IgG4-C3 – IgG4-связанное заболевание
IL – интерлейкины
ВЗК – воспалительные заболевания кишечника
ЯК – язвенный колит
БК – болезнь Крона
УЗИ – ультразвуковое исследование
КТ – компьютерная томография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография
ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения
ИКД – измеряемый коэффициент диффузии
ЭндоУЗИ – эндоскопическое ультразвуковое исследование
ЭУС – эндоскопическая ультрасонография (эндосонография)
ПСХ – первичный склерозирующий холангит
ПТГ – паратиреоидный гормон, паратгормон
ПГПТ – первичный гиперпаратиреоз
ХБП – хроническая болезнь почек

Введение

Хронический панкреатит (ХП) представляет собой тяжелое воспалительное заболевание поджелудочной железы, которое чаще обусловлено алкоголем или желчнокаменной болезнью. Однако значимая доля случаев острого и хронического панкреатита связана с редкими этиологическими факторами – аутоиммунными процессами, метаболическими нарушениями и др. Гипертриглицеридемия, например, является причиной до 10% всех случаев острого панкреатита, а аутоиммунный панкреатит (АИП) составляет 5–6% случаев хронического панкреатита и нередко имитирует рак поджелудочной железы [1, 2]. Недостаточное распознавание редких форм приводит к диагностическим ошибкам и задержке специфического лечения. Так, аутоиммунный панкреатит может быть ошибочно принят за опухоль, что влечет ненужные хирургические вмешательства, либо, наоборот, злокачественная опухоль может быть принята за АИП, когда необоснованно назначается глюкокортикостероидная терапия вместо специфического лечения, что затягивает лечебный процесс и ухудшает прогноз. Повышение осведомленности врачей о редких формах панкреатита – актуальная задача современной гастроэнтерологии.

В данных методических рекомендациях обобщены современные данные о редких формах панкреатита с позиций доказательной медицины и международных стандартов.

Методические рекомендации предназначены для гастроэнтерологов, терапевтов и врачей общей практики.

1. Современные этиологические классификации хронического панкреатита

Современные классификационные системы панкреатита стремятся учесть множественность причин и вариантов течения заболевания. Классические классификации хронического панкреатита основывались преимущественно на морфологических и клинических критериях. Однако в XXI веке появилось понимание, что для эффективного ведения пациентов необходимо учитывать этиологию и факторы риска развития панкреатита у конкретного пациента. Ниже рассмотрены актуальные классификации, позволяющие систематизировать этиологические факторы, в том числе редкие.

1.1. Классификация TIGAR-O (версия 2023)

Одной из наиболее известных этиологических классификаций хронического панкреатита является система **TIGAR-O**. Акроним TIGAR-O расшифровывается по первым буквам основных категорий факторов риска и причин заболевания:

- **T** – *Toxic-metabolic* (токсические и метаболические факторы): злоупотребление алкоголем, курение, гиперкальциемия (например, при гиперпаратиреозе), гиперлипидемия (включая гипертриглицеридемию), воздействие некоторых лекарств и токсинов.

- **I** – *Idiopathic* (идиопатический панкреатит): случаи неясной этиологии. Идиопатический панкреатит часто подразделяют на ранний (ювенильный) и поздний по началу, причем сегодня многие «идиопатические» случаи при углубленном обследовании переклассифицируются как генетические или аутоиммунные.

- **G** – *Genetic* (генетические причины): врожденные мутации, предрасполагающие к панкреатиту (например, мутации PRSS1 при наследственном панкреатите, мутации SPINK1, CFTR, CPA1 и др.).

- **A** – *Autoimmune* (аутоиммунный панкреатит): особая форма, связанная с иммунным воспалением, тип 1 которого относится к IgG4-ассоциированным заболеваниям.

- **R** – *Recurrent and severe acute pancreatitis* (повторяющиеся эпизоды острого панкреатита): частые острые панкреатиты сами по себе могут приводить к хроническому повреждению поджелудочной железы. В эту категорию также включаются случаи пост-некротического хронического панкреатита.

- **O** – *Obstructive* (обструктивные причины): хронический панкреатит вследствие длительной обструкции (закупорки) панкреатических протоков. Причины могут быть как внутрипротоковые (например, опухоль Фатерова сосочка, кистозные новообразования, панкреатолизис), так и внешние (стенозирующий фиброз сосочка, дуоденальная обструкция, расщепленная поджелудочная железа).

Изначально система TIGAR-O была предложена в 2001 г. В 2023 г. опубликована обновленная вторая версия, в которой уточнены иерархия и примеры факторов, добавлены новые генетические факторы и актуализированы категории. TIGAR-O 2.0 позиционируется как контрольный список для клиницистов, позволяющий быстро оценить и задокументировать все значимые факторы риска хронического панкреатита у пациента. Такой подход структурирует диагностический поиск: например, у пациента с хроническим панкреатитом врач последовательно проверит наличие токсико-метаболических причин (алкоголь, гиперлипидемия, гиперкальциемия и т.п.), затем идиопатических (исключив известные причины), назначит генетическое тестирование при отсутствии явных факторов, оценит признаки аутоиммунного заболевания (повышение IgG4, сопутствующие иммунные поражения органов), проанализирует историю острых панкреатитов и данные об обструкции протока по визуализации. Применение классификации TIGAR-O обеспечивает комплексный, ничего не упускающий подход к установлению этиологии панкреатита у конкретного больного [3, 4].

1.2. Классификация M-ANNHEIM и её значение

Другая широко известная система – **M-ANNHEIM**, предложенная в 2007 году, – представляет собой многофакторную классификацию хронического панкреатита. Название M-ANNHEIM – тоже акроним, объединяющий несколько компонентов этиологии и течения заболевания:

- **M** – *Multiple* (множественные факторы). Эта концепция отражает идею, что у одного пациента может действовать несколько факторов риска одновременно (например, курение плюс генетическая предрасположенность).

- **A** – *Alcohol* (алкоголь). Алкогольная этиология или вклад алкоголя.

- **N** – *Nicotine* (курение). Выделено отдельно из-за независимой роли табакокурения в развитии хронического панкреатита.

- **N** – *Nutritional* (пищевые факторы). Дефицит белка, избыток жиров и другие нутритивные аспекты, включая переедание или, наоборот, недоедание, дефицит антиоксидантов (что особенно обсуждалось в контексте тропического панкреатита).

- **H** – *Hereditary* (наследственный панкреатит). Наличие подтвержденных мутаций (PRSS1 и др.) или семейного анамнеза.

- **E** – *Effluent duct factors* (факторы, поражающие выводной проток). Сюда относятся обструктивные причины: стенозы и стриктуры панкреатического протока, опухоли, аномалии развития (например, *pancreas divisum* – расщепленная поджелудочная железа), травмы протока.

- **I** – *Immunological* (иммунологические причины). В первую очередь аутоиммунный панкреатит (IgG4-ассоциированный и др.).
- **M** – *Miscellaneous* (прочие). Эта категория включает все иные известные причины, не вошедшие в вышеперечисленные, например, гиперкальцемия при гиперпаратиреозе, вирусные инфекции, лекарственно-индуцированный панкреатит и т.д.

Помимо этиологической расшифровки, система M-ANNHEIM предлагает **оценку степени тяжести хронического панкреатита** по балльной системе, учитывающей клинические проявления (боли, обострения), функциональное состояние (экзокринная и эндокринная недостаточность) и осложнения (псевдокисты, стенозы желчных протоков, тромбозы). В итоге выделяются легкая, средняя и тяжелая формы хронического панкреатита.

Значение M-ANNHEIM заключается в комплексном подходе: она объединяет лучшие элементы предыдущих классификаций и вводит концепцию *суммарного влияния факторов*. Например, если у пациента обнаружены одновременно умеренное употребление алкоголя, курение и мутация SPINK1, то по M-ANNHEIM суммируются эти факторы, и их общий эффект может объяснить развитие панкреатита, даже если каждый фактор по отдельности не был бы достаточным. Также M-ANNHEIM позволяет стандартизировать описание пациента в научных исследованиях, учитывая и этиологию, и стадию заболевания. Это удобно для сравнения групп пациентов в клинических испытаниях.

В контексте редких форм панкреатита M-ANNHEIM подчеркивает, что у **каждого пациента может быть своя комбинация причин**. Например, аутоиммунный панкреатит (Immunological) может развиваться на фоне уже имеющегося хронического кальцифицирующего панкреатита, связанного с курением и употреблением алкоголя (Alcohol, Nicotine), или же генетически предрасположенного панкреатита (Hereditary). Таким образом, M-ANNHEIM поощряет врачей искать все потенциальные причины и триггеры заболевания, а не ограничиваться одним диагнозом [5].

Классификации TIGAR-O и M-ANNHEIM отразили признание генетических и аутоиммунных форм панкреатита как самостоятельных категорий. Ранее многие такие случаи считались идиопатическими. Сейчас же накапливаются данные, позволяющие пересмотреть устоявшиеся представления.

В 2016 г. экспертами была предложена так называемая *механистическая классификация хронического панкреатита*, основанная на понимании патофизиологических механизмов заболевания, а не только причин. Она пытается объединить этиологию, патогенез и морфологию в единое определение. Например, хронический панкреатит определяется как патологический фиброзно-воспалительный синдром, вызванный персистирующим патологическим ответом на повреждение поджелудочной железы (ПЖ). Хотя механистическая концепция выходит за рамки традиционных классификаций, она подчеркивает индивидуальный характер болезни у каждого пациента: никогда у двух пациентов панкреатит не протекает одинаково. Это перекликается с идеей о том, что генетические и иммунные факторы могут определять разные пути развития панкреатита.

Таким образом, современные классификации делают упор на **этиологический диагноз** панкреатита. Выявление редких причин имеет не только академический интерес, но и прямое клиническое значение: оно определяет прогноз (например, риск рака при генетически обусловленном панкреатите) и тактику лечения (например, необходимость иммуносупрессии при аутоиммунном панкреатите вместо стандартных подходов).

2. Гипертриглицеридемический панкреатит

Гипертриглицеридемия является фактором риска острого и хронического панкреатита. Гипертриглицеридемический панкреатит (ГТП) ассоциируется с резко повышенным уровнем триглицеридов. Острый панкреатит (ОП) развивается при повышении триглицеридов сыворотки крови более 1000 мг/дл (11,2 ммоль/л). Рецидив панкреатита может наступать и при меньшем подъеме уровня триглицеридов крови – 500 мг/дл (5,6 ммоль/л). Также считается, что умеренная гипертриглицеридемия повышает риск развития панкреатита [6]. Он чаще возникает у пациентов с наследственными или приобретенными нарушениями липидного обмена. Выделяют первичную и вторичную гипертриглицеридемию. Первичная – следствие врожденной хиломикронемии, связанной с дефицитом липопротеинлипазы или апопротеинов С-II, а вторичная – результат ожирения, метаболического синдрома, нераспознанного или неконтролируемого сахарного диабета, у лиц, употребляющих алкоголь, наркотики, а также – следствие беременности и употребления эстрогенов [7, 8].

2.1. Патогенез гипертриглицеридемического панкреатита

Механизм влияния высокого уровня триглицеридов (ТГ) на развитие панкреатита полностью не изучен, однако выделяют два основных компонента: влияние избытка свободных жирных кислот (липотоксическое действие) и повышенный уровень хиломикрон, увеличивающий вязкость плазмы (ишемическое повреждение) [9, 10].

Липотоксичность. При экстремально высоких уровнях ТГ в крови (хиломикронемия) в панкреатических капиллярах откладываются хиломикроны – крупные частицы, богатые триглицеридами. В очаге воспаления активируется панкреатическая липаза, которая расщепляет триглицериды с высвобождением большого количества свободных жирных кислот (СЖК). В высоких концентрациях СЖК обладают цитотоксическим эффектом: они повреждают ацинарные клетки поджелудочной железы, разрушая клеточные мембраны и вызывая гибель клеток. Кроме того, СЖК в соединении с ионами кальция образуют нерастворимые мыла, которые откладываются в ткани поджелудочной железы, усиливая местное воспаление и отек. Таким образом, избыточные жирные кислоты действуют как эндогенные токсины (отсюда термин – липотоксичность), запуская каскад острого панкреатита.

Ишемия. Хиломикроны, находясь в крови в большом количестве, повышают ее вязкость и могут приводить к микроциркуляторным нарушениям в поджелудочной железе и, соответственно, к ишемии, в результате которой повреждаются ацинарные клетки. Кроме того, ишемия активирует воспалительные каскады, увеличивая приток нейтрофилов и высвобождение цитокинов. Таким образом, гипервязкость крови при хиломикронемии приводит к локальному ишемическому некрозу участков поджелудочной железы, что является вторым фактором развития острого панкреатита наряду с липотоксичностью.

2.2. Клинические проявления гипертриглицеридемического панкреатита

ГТП, начинаясь с острого, протекает как рецидивирующий панкреатит и имеет клиническую картину, аналогичную таковой при остром панкреатите (ОП) другой этиологии: типичный болевой синдром, который может сопровождаться тошнотой и рвотой, повышение уровня ферментов поджелудочной железы в 2 и более раз, типичные для ОП результаты визуализации. Однако отмечено, что ГТП часто течет тяжелее, чем панкреатиты иной этиологии, сопровождается более высокой частотой осложнений

(панкреонекроз, синдром системной воспалительной реакции, органные нарушения). Тяжесть ОП напрямую зависит от степени повышения уровня триглицеридов, а риск повторного ОП увеличивается с числом предшествующих эпизодов. Отмечено, что риск рецидива панкреатита увеличивается на 4% на каждые 1,1 ммоль/л [11].

Уровень триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови более 1000–2000 мг/дл у пациентов с гиперлипидемией типа I, IV или V (классификация Фредриксона) является идентифицируемым фактором риска. Типичный клинический профиль гиперлипидемического панкреатита – это пациент с уже существующей липидной аномалией наряду с наличием вторичного фактора (например, плохо контролируемый диабет, употребление алкоголя или прием лекарств), который может вызывать гипертриглицеридемию. Реже у пациента с изолированной гиперлипидемией (тип V или I) без провоцирующего фактора проявляется панкреатит [12].

ГТГП нередко возникает на фоне сочетанных факторов: типично сочетание наследственной дислипидемии (например, семейной хиломикронемии) и второго триггера – плохо контролируемого сахарного диабета 1 или 2 типа, ожирения или употребления алкоголя. Гипергликемия и алкоголизация дополняют патогенез, повышая уровень триглицеридов еще больше и активируя панкреатические ферменты [13].

При физикальном обследовании могут выявляться признаки метаболического синдрома, гепатоспленомегалия, ксантомы.

Сыворотка крови при высоком уровне ТГ становится мутной, приобретая молочный оттенок (хилёзная сыворотка). Это может явиться индикатором ГТГП. Избыток триглицеридов, вытесняя воду из сыворотки, может исказить другие лабораторные параметры, вызывая, например, псевдогипонатриемию или ложно нормальный уровень панкреатических ферментов [11].

Особую опасность представляет ОП беременных, вызванный гипертриглицеридемией. Он занимает второе место в структуре ОП беременных после желчнокаменной болезни, характеризуется особенно плохими исходами, по сравнению с панкреатитами другой этиологии, и существенно увеличивает частоту преждевременных родов [14].

2.3. Диагностика гипертриглицеридемического панкреатита

У пациентов с ОП и факторами риска гипертриглицеридемии необходимо определять уровень ТГ в сыворотке крови. Диагностически значимым считается уровень более 500 мг/дл (5,6 ммоль/л). Раннее выявление повышенного уровня ТГ важно для установления диагноза, начала специфического лечения и улучшения прогноза за счет снижения риска полиорганной дисфункции.

ОП сам по себе не вызывает значительного повышения ТГ. Однако такое повышение возможно у некоторых пациентов из группы риска (например, с ожирением) за счет стресса от тяжелой воспалительной реакции на острый панкреатит.

Диагноз острого ГТГП устанавливается на основании тех же критериев, что и ОП других этиологий. Требуется наличие двух из следующих трех критериев: острое начало постоянной, сильной боли в эпигастрии, часто иррадиирующей в спину; повышение уровня липазы или амилазы в сыворотке в три раза или более от верхней границы нормы; и характерные признаки острого панкреатита при визуализации (трансабдоминальная ультрасонография, контрастная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография) [11].

В результате нескольких эпизодов ОП, и особенно – панкреонекроза, развиваются признаки хронического панкреатита (ХП), как и при панкреатитах другой этиологии, проявляющиеся развитием осложнений и нарушением функций поджелудочной железы.

2.4. Лечение гипертриглицеридемического панкреатита

Лечение ГТГП включает неотложные меры при остром эпизоде и долгосрочное ведение для профилактики рецидивов. Классические подходы – инфузионная терапия, голод, анальгезирующая терапия – применяются так же как и при любом остром панкреатите, но специфические меры направлены на снижение уровня триглицеридов.

Для снижения уровня хиломикрон и триглицеридов в сыворотке может применяться плазмаферез. С той же целью используют инсулин как активатор липопротеинлипазы (ЛПЛ), приводящей к деградации хиломикрон. Внутривенный инсулин в умеренных дозах (например, 1–5 Ед/час с глюкозой) применяется, даже если у пациента нет сахарного диабета. Помимо инсулина, высвобождение ЛПЛ из эндотелиальных клеток стимулирует нефракционированный гепарин, но, поскольку эффект увеличения активности ЛПЛ является временным сопровождается быстрым истощением запасов, его использование остается спорным.

При диагностированном ГТГП особое значение имеет профилактика острого панкреатита.

Немаловажную роль в лечении ГТГП играет ограничение потребления жиров. Рекомендуются менее 15% калорий из жиров (то есть ~30–50 г жира в день максимум). В тяжелых случаях – даже <10 г/сут (почти безжировая диета). Пациентам разъясняют важность диеты пожизненно, так как несоблюдение даже при наличии медикаментов может привести к рецидиву. Низкоуглеводная диета также рекомендуется, так как избыток углеводов через липогенез в печени превращается в жиры. При семейной хиломикронемии диета иногда малоэффективна, так как даже небольшие количества жира могут вызывать всплеск ТГ из-за отсутствия ЛПЛ, тем не менее диета – основа.

Пациентам с гипертриглицеридемией следует полностью воздержаться от приема алкоголя, который существенно повышает синтез триглицеридов в печени и снижает использование жиров периферией, что усугубляет хиломикронемиию.

Для снижения ТГ необходимо использовать и другие немедикаментозные методы, такие как снижение избыточной массы тела (до достижения ИМТ 20–25 кг/м², окружности талии < 94 см у мужчин и < 80 см у женщин), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин. каждый день), ограничение в потреблении легко всасываемых углеводов и адекватный контроль сахарного диабета при его наличии [12, 15].

Целевой уровень ТГ < 1,7 ммоль/л. Для его достижения в план лечения включают фибраты, действие которых направлено на повышение активности ЛПЛ и снижение синтеза ТГ в печени. Предпочтение отдается фенофибрату. Отмечают хороший эффект от сочетания фенофибрата и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот в дозе до 2 г 2 раза [15]. При смешанной дислипидемии, по показаниям, особенно при высоком риске сердечно-сосудистых заболеваний, могут применяться статины, способные умеренно снизить и ТГ.

Описан положительный эффект препаратов на основе берберина в качестве дополнительного средства, снижающего уровень ТГ [16], однако следует помнить о желчегонном эффекте этого алколоида при сопутствующей желчнокаменной болезни.

Снижение уровня ТГ значительно ниже 1000 мг/дл (11 ммоль/л) эффективно предотвращает дальнейшие эпизоды панкреатита [7].

Помимо прямого воздействия на уровень ТГ, необходимо проводить мониторинг гликемии и лечение сахарного диабета. Как известно, диабет усугубляет гипертриглицеридемиию. Поэтому важно достижение хорошего контроля глюкозы (HbA1c < 7%). Иногда переход на инсулинотерапию стабилизирует не только уровень

глюкозы, но и липидов. Новый класс препаратов – агонисты глюкагоноподобного пептида-1, например, лираглутид – снижают уровень глюкозы и способствуют похудению, что тоже косвенно снижает ТГ. Эти препараты можно рассматривать в комплексной терапии.

Женщинам с семейной гиперхиломикронемией важно избегать эстрогенсодержащих контрацептивов, которые повышают ТГ. Во время беременности у таких пациенток может понадобиться профилактический плазмаферез, т.к. беременность сама по себе повышает ТГ.

Таким образом, современные методы лечения ГТГП включают применение современных гиполипидемических средств (фибраты, омега-3 концентраты) и управление метаболическими факторами (диета, контроль веса и сахарного диабета). В острый период рекомендуется более широкое использование инсулинотерапии и плазмафереза по показаниям, что улучшает исходы тяжелых эпизодов.

3. Аутоиммунный панкреатит

Аутоиммунный панкреатит (АИП) – особая форма панкреатита. АИП является редким заболеванием поджелудочной железы (ПЖ). Реальная распространенность этого заболевания неизвестна. По некоторым данным, АИП составляет <5–10% случаев панкреатита, а предполагаемая распространенность составляет примерно 1–2/100000 человек [17]. Особенности клинической картины этого заболевания схожи с таковой при раке ПЖ. Заболевание нередко манифестирует механической желтухой, что требует проведения дифференциальной диагностики между этими заболеваниями. Возможно очаговое поражение ПЖ при АИП, в этом случае также необходимо проведение дифференциальной диагностики между АИП и раком ПЖ. Приблизительно у 2% больных, оперированных по поводу предполагаемого рака ПЖ, диагностируют АИП.

3.1. Патогенез аутоиммунного панкреатита

Выделяют два типа АИП: 1 – лимфоплазмоцитарно-склерозирующий и 2 – идиопатический протоковый центральный [18]. АИП 1 типа (АИП-1) рассматривают как одно из проявлений IgG₄-ассоциированной патологии, а АИП 2 типа (АИП-2) системным заболеванием не является. Однако в 15–30% случаев АИП-2 бывает связан с воспалительными заболеваниями кишечника, чаще – с язвенным колитом [19]. АИП-1 встречается чаще, АИП-2 – реже, на него приходится всего 10–20% от общего числа случаев АИП [20, 21, 22]. При этом их практически невозможно различить по клиническим проявлениям и данным визуализации. Однако считается, что АИП-1 обычно более агрессивен.

АИП-1 рассматривается в контексте IgG₄-связанного заболевания (IgG₄-СЗ). IgG₄-СЗ – это мультисистемное фибровоспалительное заболевание, характеризующееся повышенной концентрацией IgG₄ в сыворотке и накоплением экспрессирующих IgG₄ плазматических клеток в пораженных органах [23]. АИП-1 характеризуется выраженной лимфоплазмоцитарной инфильтрацией, относительно частым выявлением эозинофилов в сравнении с нейтрофилами.

Патогенез АИП сложен и до конца не разгадан. Установлены некоторые ключевые иммунологические особенности, причем наиболее изучен АИП 1 типа. Для АИП 1 типа характерна ведущая роль IgG₄-продуцирующих плазматических клеток и относящихся к ним процессов. Рассматривается участие врожденного и адаптивного иммунитета, включая Th2-клеточный ответ и регуляторные Т-клетки; действие провоспалительных и иммуnoreгуляторных цитокинов (IL-10, TGF-β) и возможные

аутоантигены (предположительно ферменты поджелудочной железы, например, лактоферрин, и др.) или молекулярная мимикрия (бактериальные антигены, схожие с собственными).

Характерный иммунологический маркер АИП-1 – это высокий уровень IgG4. IgG4 – особый подкласс иммуноглобулинов, отличающийся антиген-связывающими свойствами и часто ассоциированный с аллергическими и паразитарными реакциями. При АИП-1 в ткани поджелудочной находятся массивные инфильтраты из плазматических клеток, продуцирующих IgG4, а сывороточный уровень IgG4 повышен у ~70–80% пациентов. Роль IgG4 как виновника до конца не ясна: есть мнение, что IgG4 скорее следствие дисрегуляции иммунитета, чем причина. Тем не менее IgG4 является ценным диагностическим критерием АИП. Также характерно повышение общего IgG, а в некоторых случаях выявляются аутоантитела (антинуклеарные, к лактоферрину, карбоангидразе II), но они не столь специфичны.

Было обнаружено, что при аутоиммунном панкреатите плазмацитоидные дендритные клетки в поджелудочной железе продуцируют избыток IL-33 под действием интерферонов 1-го типа. IL-33 способствует экспансии регуляторных Т-клеток, инициируя мощный Th2-ответ: дифференцируются Т-хелперы 2-го типа, которые секретируют IL-4, IL-5, IL-13 – цитокины, стимулирующие продукцию IgG4 антител и фиброз [24].

У пациентов с АИП-1 и IgG4-ассоциированным заболеванием повышены концентрации IL-33 как в пораженной ткани поджелудочной железы, так и в сыворотке крови. По данным Minaga и соавт., уровни IFN- α и IL-33 в сыворотке могут служить новыми биомаркерами АИП 1-го типа, сравнимыми по диагностической ценности с уровнем IgG4 [25].

Успешное лечение стероидами приводит к снижению IL-33, что коррелирует с клиническим улучшением [26, 27].

Экспериментальные исследования подкрепляют патогенную роль IL-33. В модели АИП на мышях блокирование сигнального пути IL-33 привело к достоверному уменьшению воспаления и фиброза в поджелудочной железе. И наоборот, введение экзогенного IL-33 усиливало фиброз [28]. IL-33 рассматривается в настоящее время и как кандидат для новых точек приложения лекарств, и как дополнительный маркер активности болезни.

АИП 2-го типа не считается системным заболеванием и преимущественно поражает поджелудочную железу. Отсутствие специфических биомаркеров и низкая положительная реакция на сывороточные IgG4 и другие аутоантитела делают диагностику чрезвычайно сложной. АИП-2 в настоящее время рассматривается как аутоиммунное заболевание, которое может сосуществовать с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК); однако вопрос о том, является ли АИП-2 внекишечным проявлением язвенного колита (ЯК), остается спорным, поскольку неясно, связан ли его патогенез с кишечным иммунным ответом. У большинства пациентов с АИП, сочетающимся с ВЗК, имеется АИП 2 типа, и его связь с ЯК сильнее, чем с болезнью Крона (БК). У пациентов с ВЗК с аномальным увеличением поджелудочной железы диагностируется вероятный АИП-2 без гистологического исследования, если нарушения поджелудочной железы разрешаются или быстро улучшаются после лечения глюкокортикоидами, после исключения любого связанного с ним злокачественного новообразования. Пациенты с ЯК подвергаются повышенному риску панкреатита по сравнению с популяцией без ВЗК [29].

Патогенез АИП 2 типа до конца не изучен, но его клиническая значимость при ЯК позволяет предположить, что может существовать общий патогенетический

механизм. С гистопатологической точки зрения как в гранулоцитарных эпителиальных поражениях АИП 2 типа, так и в криптах и абсцессах крипт при ЯК, имеется большая интраэпителиальная нейтрофильная инфильтрация, что предполагает возможный общий патогенез. Кроме того, патогенез АИП 2 типа может быть связан с генетической предрасположенностью.

Иммунопатогенез АИП можно представить так: у предрасположенного индивида (генетическая предрасположенность, внешние триггеры) активируются врожденные иммунные клетки (pDC, макрофаги) в поджелудочной железе, секретируют цитокины (IFN- α , IL-33). Эти медиаторы перенаправляют иммунный ответ в русло Th2 и Treg. В-лимфоциты превращаются в плазматические клетки, преимущественно продуцирующие IgG4. Th2 и макрофаги стимулируют выраженный фиброз и опухолевидное увеличение поджелудочной железы [30, 31]. Повреждение внешне напоминает хроническое воспаление с обструкцией протоков, хотя, по сути, механизм иной – иммунный. При устранении иммунных триггеров (иммуносупрессия) процесс обратим: в отличие от обычного хронического панкреатита, фиброз при АИП может частично регрессировать на фоне лечения, что подтверждает его воспалительную природу.

3.2. Клинические проявления аутоиммунного панкреатита

АИП-1 и АИП-2 типа имеют различные клинические проявления.

АИП 1 типа чаще встречается у пожилых мужчин и обычно не вызывает боли. Наиболее распространенным симптомом является обструктивная желтуха, которая встречается, по различным данным, в 40–75% случаев [32, 33]. Считается, что желтуха возникает из-за сдавления общего желчного протока вследствие отека головки поджелудочной железы или прямой инфильтрации желчной стенки лимфоцитами и плазматическими клетками [34]. Такие абдоминальные симптомы, как боли в животе и дискомфорт присутствуют реже, в среднем в 40%. Острый панкреатит как проявление АИП-1 встречается еще реже, менее чем в 20% случаев [32]. Помимо перечисленного, АИП-1 может проявляться снижением массы тела, а также нарушениями экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы. Исследователи отмечают развитие сахарного диабета до лечения стероидами (33%), во время лечения (52%) и после него [35].

АИП 1 типа может проявляться в виде диффузного, очагового или сегментарного увеличения ПЖ, имитирующего аденокарциному ПЖ. В таких случаях необходимо наиболее тщательно проводить дифференциальную диагностику между этими заболеваниями [36].

Поскольку АИП 1 типа является проявлением IgG4-C3, клиническая картина характеризуется вовлечением и других органов, в частности развиваются холангиты, поражение почек, орбитальная псевдоопухоль, обширная лимфаденопатия и ретроперитонеальный фиброз. Чаще поражается панкреатобилиарная зона, поэтому наиболее характерным является сочетание АИП и склерозирующего холангита. Однако вовлечение других органов не исключает диагноз АИП, изолированное вовлечение поджелудочной железы наблюдается примерно у 50% пациентов [37].

В отличие от АИП-1, АИП-2 чаще проявляется болью в животе и острым панкреатитом. Острый панкреатит встречается у 25–50% пациентов [32, 38]. Другие проявления включают безболезненную обструктивную желтуху (25%), очаговые поражения поджелудочной железы и симптоматические стриктуры главного панкреатического протока [39], как и у пациентов с АИП-1. Однако АИП-2 поражает более молодых пациентов, средний возраст которых составляет 40 лет, и не имеет гендерной предрасположенности. Хотя АИП-2 может возникать с исключительным

поражением поджелудочной железы, сообщается о сильной связи между АИП-2 и сопутствующими ВЗК, особенно ЯК, как отмечалось ранее. Во французском исследовании было показано, что 80% пациентов имели предшествующий или сопутствующий диагноз ВЗК, и около 70% имели активное заболевание на момент начала АИП [40].

Таким образом, клиническое течение АИП значительно отличается от течения панкреатитов других этиологий, что необходимо учитывать в диагностике этого заболевания.

3.3. Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита

Выделяют пять основных признаков АИП: гистологический, данные визуализации, серологический, поражение других органов и ответ на стероидную терапию. Эти критерии предложены клиникой Мейо и обозначаются акронимом HISORT:

Histology – гистология,

Imaging – визуализация,

Serology – серология,

Other organ involvement – вовлечение других органов,

Response to corticosteroid therapy – ответ на терапию стероидами [41].

Эти критерии наиболее полно характеризуют АИП типа 1.

Гистологические признаки АИП 1 типа – картина лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита без гранулоцитарных эпителиальных поражений муароформный фиброз, облитерирующий флебит и обильная инфильтрация IgG4-позитивными плазматическими клетками: более 10 в поле зрения при большом увеличении. АИП 2 типа характеризуется гранулоцитарной инфильтрацией стенки протока и минимальной или отсутствующей инфильтрацией IgG4-позитивными клетками в ткани поджелудочной железы [21].

К критериям визуализации относят следующие изменения в ПЖ:

1. диффузно увеличенную ПЖ с нечетким контуром и поздним контрастированием с или без капсулоподобного края;
2. отсутствие четких признаков рака;
3. диффузное неравномерное сужение главного панкреатического протока;
4. нерасширенный проток;
5. множественные стриктуры протока;
6. боковые ветви, исходящие из области стриктуры.

Диагноз аутоиммунного ХП считается сомнительным при наличии только локального увеличения ПЖ без признаков рака. Сомнительные протоковые изменения в настоящее время не определены.

Основным серологическим критерием АИП 1 типа считают повышение уровня IgG4 в сыворотке крови более 2 норм, а сомнительным критерием является повышение этого показателя, но не более 2 норм. Однако сывороточный IgG4 играет все менее значительную роль в диагностике АИП-1 и IgG4-C3, поскольку до половины пациентов с подтвержденным биопсией и клинически активным IgG4-C3 могут иметь нормальные концентрации сывороточного IgG4 [42].

Серологические маркеры, специфичные для АИП 2 типа, еще четко не идентифицированы [43].

Критерием в категории вовлечения других органов при АИП-1 является гистологическое подтверждение аутоиммунного повреждения следующих органов: желчных протоков, забрюшинного пространства, слюнных желез, почек. Сомнительным критерием диагноза считают подтверждение вовлечения тех же органов только методами

визуализации и/или вовлечения других органов. Поскольку вовлечение других органов не характерно для АИП-2, основной критерий этой категории для постановки диагноза также отсутствует, однако клинически диагностированное воспалительное заболевание кишечника может рассматриваться как неопределенный критерий для постановки диагноза АИП.

К основному критерию ответа на терапию стероидами в аспекте диагностики АИП относят полное исчезновение каких-либо симптомов аутоиммунного ХП при лечении кортикостероидами. В случае неполной редукции симптомов со стороны ПЖ результат лечения расценивают как сомнительный [21].

Международные консенсусные диагностические критерии для АИП предлагают оценивать 5 компонентов, это: 1) Паренхиматозная визуализация (типичные изменения на КТ/МРТ), 2) Дуктальная визуализация (результаты МРХПГ), 3) Серология (IgG4 в сыворотке, аутоантитела), 4) Другие органные поражения (сопутствующий IgG4-склерозирующий холангит, серозиты, лимфаденопатия и др.), 5) Ответ на стероидную терапию. По совокупности набранных критериев ставится диагноз АИП или его вероятность. Такая многоступенчатая схема особенно полезна для дифференцировки с раком: например, если у пациента умеренная диффузная опухолевидная инфильтрация ПЖ, повышен IgG4 и есть реакция на пробный курс стероидов – диагноз АИП практически несомненен [44].

Если у пациента подозревается АИП, но без окончательной уверенности (например, неинформативная биопсия), иногда выполняют пробное лечение преднизолоном 30–40 мг/сут в течение 2–4 недель и оценивают динамику. Быстрое уменьшение размеров «опухоли» и улучшение симптомов свидетельствуют в пользу АИП. Однако это рискованно, если остается вероятность рака, поэтому стероидную пробу проводят только после тщательного исключения онкопроцесса (обычно после биопсии). Отсутствие ответа на системные кортикостероиды через 2–4 недели требует пересмотра диагноза АИП [45].

3.4. Методы визуализации при аутоиммунном панкреатите

По данным визуализации (УЗИ, компьютерная томография, эндосонография, магнитно-резонансная холангиопанкреатография и др.) определяется «колбасообразное» увеличение ПЖ при диффузной форме АИП, причем характерным отличительным признаком АИП 1 типа при компьютерной томографии является гипоехогенный ободок, отражающий фиброзно-воспалительные изменения с вовлечением перипанкреатической жировой ткани [46]. При диффузной форме АИП главный панкреатический проток не расширен, он может не визуализироваться. Возможно очаговое поражение ПЖ при АИП, в этом случае необходимо проводить дифференциальную диагностику между АИП и раком ПЖ [47].

3.4.1. Ультразвуковая диагностика аутоиммунного панкреатита

Одним из первых диагностических методов, позволяющих заподозрить наличие АИП, является ультразвуковое исследование [48].

Ультразвуковых признаков, характерных исключительно для АИП, не существует. Данную патологию всегда следует дифференцировать с раком и/или лимфомой поджелудочной железы из-за сходной ультразвуковой картины.

Однако можно выделить ряд ультразвуковых признаков, которые выявляются при АИП.

Одним из основных изменений поджелудочной железы в фазе воспаления является утрата ее нормальной структуры в виде гипозоногенной паренхимы (в норме паренхима средней эхогенности у молодых и средних лет пациентов или повышенной эхогенности у пожилых пациентов) (рис. 1).



Рис. 1. Гипозоногенная паренхима поджелудочной железы

Другим важным признаком является опухолеподобное диффузное, реже очаговое/многоочаговое, увеличение размеров поджелудочной железы (рис. 2).



Рис. 2 Диффузное увеличение размеров поджелудочной железы

Диффузное увеличение размеров отеочной гипозоногенной железы сравнивают в литературе с симптомом «батона колбасы», а прямоугольную форму хвоста железы – с «обрубленным хвостом».

Очаговое увеличение размеров поджелудочной железы, чаще в головке, напоминает злокачественное образование или псевдотуморозный панкреатит.

Также при длительном существовании изменений паренхимы железы возможно наличие в ее структуре гиперэхогенных включений, которые представляют собой фиброзные участки или кальцинаты (рис. 3).



Рис. 3. Фиброзные участки/кальцинаты паренхимы поджелудочной железы

Существуют особенности ультразвуковой патологии протоков поджелудочной железы при АИП:

- вовлечение (сужение или исчезновение) главного панкреатического протока (ГПП) без расширения его дистальной части или других признаков обструктивного панкреатита (рис. 4).

ГПП может визуализироваться на фоне измененной гипоэхогенной паренхимы железы (симптом «пенетрирующего протока»). Возможно также постепенное уменьшение диаметра ГПП в области изменений паренхимы (симптом «сосульки»).

Это является важным отличием при дифференциальной диагностике с раком поджелудочной железы.



Рис. 4. Главный панкреатический проток при аутоиммунном панкреатите

Значимой является ультразвуковая картина после кортикостероидной терапии, когда происходит уменьшение отека и, как следствие, уменьшение в размерах и/или исчезновение «образования» (при очаговой форме) поджелудочной железы, нормализация структуры паренхимы поджелудочной железы.

На сонограмме 5 представлена поджелудочная железа до лечения, на сонограмме 6 – после курса кортикостероидной терапии: отмечается уменьшение размеров железы, в том числе хвоста, и улучшение структуры паренхимы поджелудочной железы.

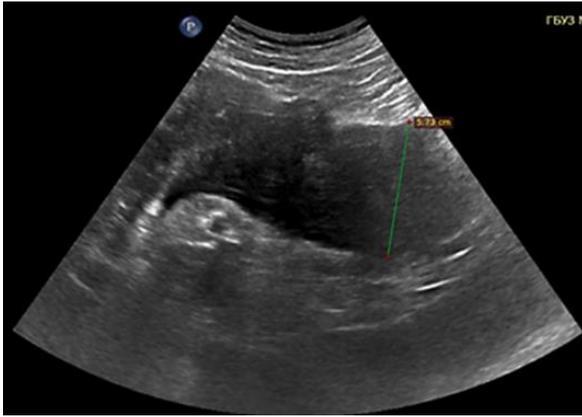


Рис. 5. Поджелудочная железа при аутоиммунном панкреатите до лечения



Рис. 6. Поджелудочная железа того же пациента на фоне глюкокортикостероидной терапии

АИП часто сопровождается IgG4-ассоциированным холангитом, поэтому при изменении структуры поджелудочной железы всегда необходимо оценивать желчные протоки.

УЗ-картина IgG4-ассоциированного холангита неспецифична (рис. 7) – стенки холедоха утолщены, сниженной эхогенности, относительно однородные; подобные изменения разрешаются после приема глюкокортикостероидов.

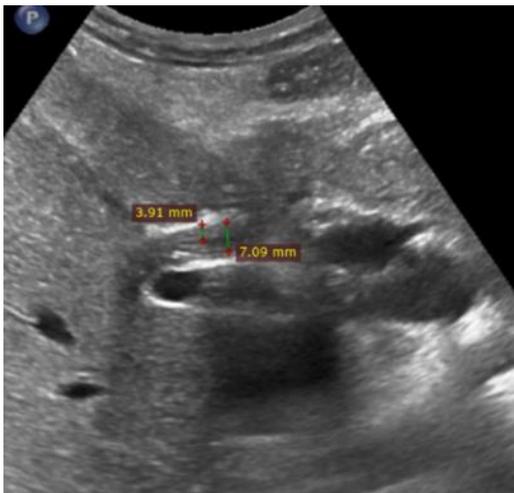


Рис. 7. Утолщенные, сниженной эхогенности стенки общего желчного протока

Таким образом, УЗИ позволяет заподозрить наличие АИП и дает возможность многократно контролировать течение патологического процесса, но не является золотым стандартом.

3.4.2. КТ-диагностика аутоиммунного панкреатита

Основным признаком АИП по данным компьютерной томографии (КТ) является диффузное или очаговое увеличение ПЖ со снижением четкости ее архитектоники и сглаживанием дольчатого контура. При этом формируется характерный симптом «сосискообразной» ПЖ (рис. 8) [49, 50]. Инфильтрация перипанкреатической жировой клетчатки ограничена зоной вокруг железы в виде перипанкреатического хало.

Инфильтрация не распространяется на брыжейку, переднюю почечную фасцию или латерокональную фасцию, что является важным дифференциально-диагностическим признаком от других причин перипанкреатической инфильтрации [49, 50].



Рис. 8. КТ в аксиальной плоскости в позднюю артериальную (панкреатическую) фазу контрастирования, определяется утолщение железы с перипанкреатической инфильтрацией по типу «хало»

При очаговой форме АИП поражение чаще встречается в области головки и крючковидного отростка (но могут встречаться в любых отделах железы) и представлено изо- или гиподенсными образованиями по отношению к паренхиме (рис. 9) [49, 51].



Рис. 9. КТ в корональной плоскости в позднюю артериальную (панкреатическую) фазу контрастирования. КТ-признаки очаговой формы АИП (сплошная стрелка), расширение главного панкреатического протока и внепеченочных желчных протоков (пунктирная стрелка)

Известны случаи отсутствия изменений при КТ у пациентов с АИП. В ряде случаев визуализация железы остается без изменений [52]. Главный панкреатический проток может быть неравномерно расширен, а в ряде случаев и сопровождается неравномерным расширением вне- и внутрипеченочных желчных протоков, но

опираться на эти признаки при дифференциальной диагностике АИП не рекомендуется [52, 53, 54].

При КТ ключевое значение имеет правильное проведение болюсного внутривенного контрастирования с обязательным проведением поздней артериальной (панкреатической) фазы (~40 сек от начала введения контрастного препарата) и в венозную фазу (от начала введения контрастного препарата ~70 сек). Это важно для дифференциальной диагностики – во время панкреатической фазы интенсивность контрастирования меньше по сравнению с неизменной ПЖ, но в венозную фазу приближается к типичному для этой фазы [52].

У пациентов с АИП также встречаются следующие признаки, имеющие второстепенное значение в КТ-диагностике [52, 54, 55, 56]:

- увеличение перипанкреатических лимфоузлов (>1 см);
- гиподенсные очаги в почках – воспалительные псевдоопухоли;
- ретроперитонеальный фиброз с периаортальным инфильтратом мягкотканной плотности;
- стриктуры общего желчного протока;
- гидроторакс и медиастинальная лимфаденопатия.

3.4.3. МРТ-диагностика аутоиммунного панкреатита

Магнитно-резонансная томография (МРТ) подтверждает диффузное увеличение поджелудочной железы, соответствуя КТ-картине. На T1-взвешенных изображениях отмечается снижение интенсивности сигнала, на T2 – незначительное повышение. Как и при КТ, наблюдается инфильтрация перипанкреатической клетчатки и потеря дольчатости контура железы (рис. 10). При динамическом контрастировании характерно отсроченное усиление паренхимы [52].

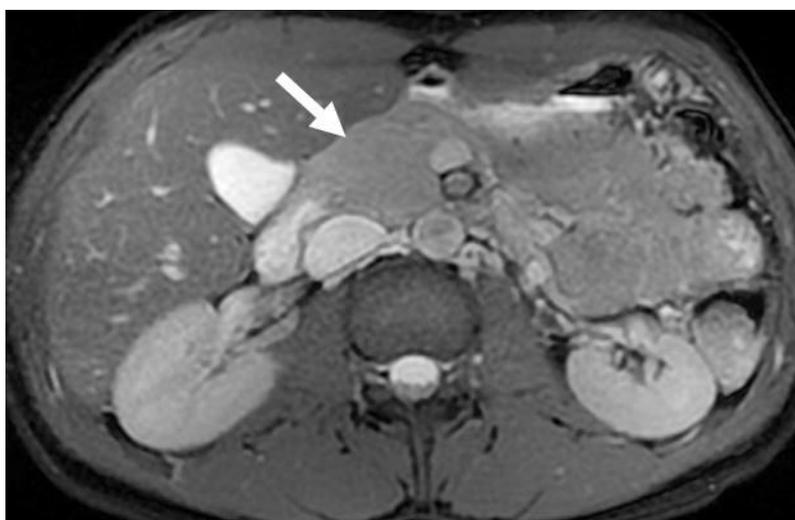


Рис.10. МРТ в аксиальной плоскости, T2-взвешенное изображение с подавлением сигнала от жировой ткани, определяется утолщение железы

Зоны поражения при диффузной и очаговой форме АИП отличаются ограничением диффузии (рис. 11), которое проявляется высоким сигналом на диффузионно-взвешенных изображениях (ДВИ) и низким на картах измеряемого коэффициента диффузии (ИКД-карты). Значения ИКД при АИП ниже, чем при панкреатической аденокарциноме, что позволяет дифференцировать эти состояния.

ДВИ-визуализация также служит маркером для определения показаний к стероидной терапии [57].

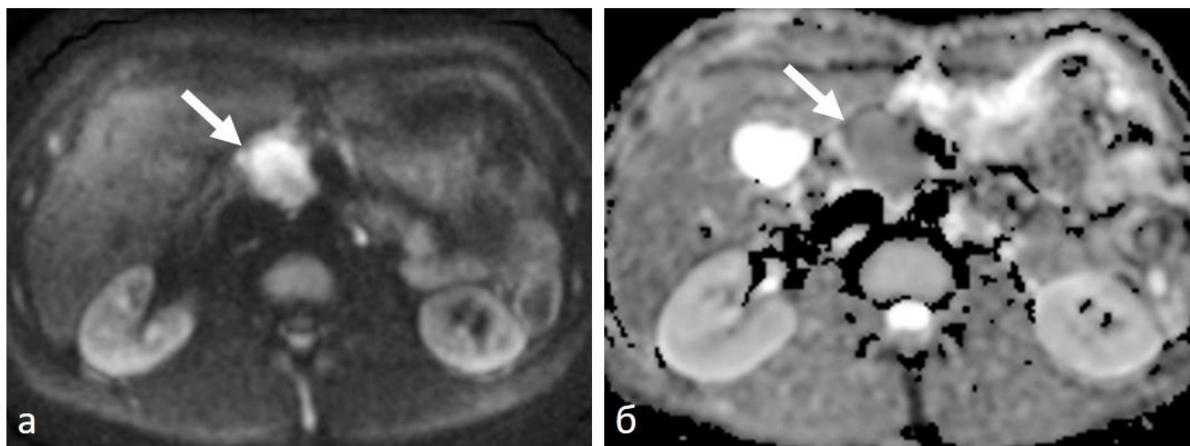


Рис. 11. МРТ в аксиальной плоскости, признаки истинного ограничения диффузии в головке ПЖ: а – на ДВИ признаки повышенного сигнала от пораженного участка ПЖ (стрелка), б – на ИКД-карте зона пониженного сигнала в том же пораженном участке ПЖ (стрелка).

При МР-холангиопанкреатографии (МРХПГ) определяются множественные стриктуры внутрипеченочных протоков, сужение общего желчного протока и диффузное уменьшение или неравномерность диаметра просвета главного панкреатического протока (рис. 12) [58].

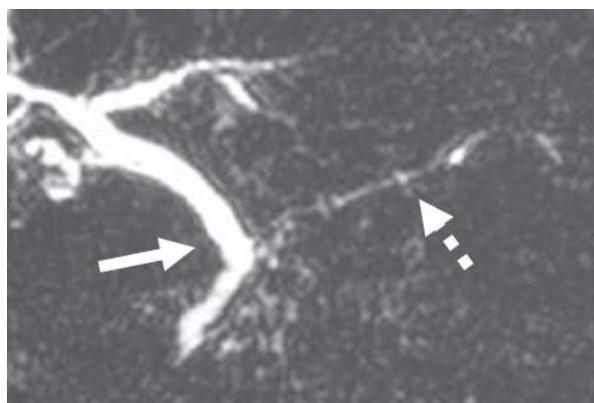


Рис. 12. МР-холангиопанкреатограмма. Сплошной стрелкой указано расширение внепеченочных желчных протоков, пунктирной стрелкой – неравномерно суженный главный панкреатический проток.

3.4.4. Эндосонографическая диагностика аутоиммунного панкреатита

Уникальной возможностью эндоскопического ультразвукового исследования/эндоскопической ультрасонографии (ЭндоУЗИ, ЭУС, эндосонография) является детальная визуализация органов, расположенных в непосредственной близости от пищеварительного тракта. С начала внедрения в клиническую практику эндосонография доказала свою точность в качестве метода визуализации поджелудочной железы, внепеченочных желчных протоков и большого сосочка двенадцатиперстной кишки. Возможность выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии под контролем

ЭндоУЗИ определила его как передовой интервенционный метод с широким спектром применения.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование обеспечивает получение изображений высокого разрешения паренхимы поджелудочной железы и панкреатических протоков. Разработка и внедрение дополнительных методов ЭндоУЗИ, таких как эластография и контрастное усиление, возможность выполнения тонкоигольной биопсии значительно расширили диагностическую роль метода у пациентов с аутоиммунным панкреатитом (АИП) и раком поджелудочной железы [59].

Для АИП при проведении эндосонографии в стандартном В-режиме характерно диффузное или очаговое увеличение ПЖ, диффузное или очаговое снижение эхогенности, ячеистость паренхимы ПЖ, утолщение стенок желчных протоков на всем протяжении, лимфаденопатия и парапанкреатическая гипоехогенная инфильтрация. Главный панкреатический проток при АИП не расширен, имеет «четкообразный» ход (рис. 13 а, б).

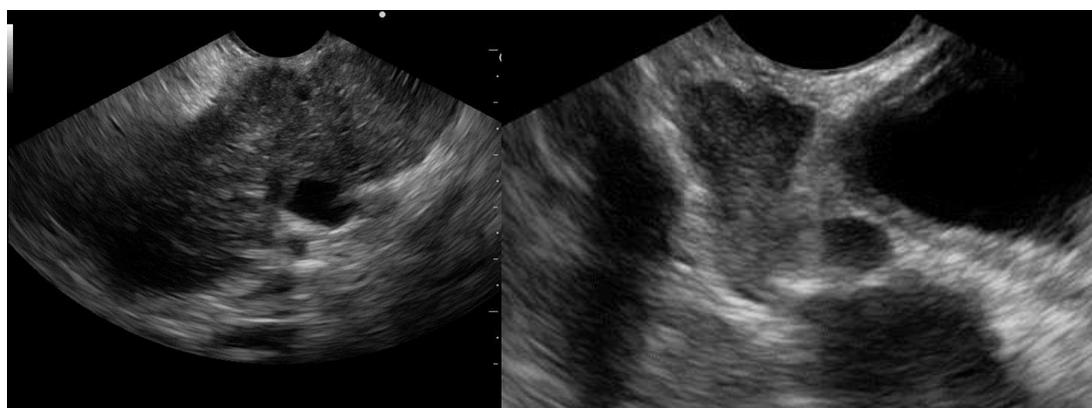


Рис.13. а – диффузное снижение эхогенности паренхимы ПЖ; в – увеличение лимфатических узлов

ЭУС-эластография позволяет дать качественную и количественную оценку солидным поражениям поджелудочной железы, предположить гистологический тип опухоли. При АИП эластография демонстрирует уникальный тип жесткости паренхимы ПЖ с коэффициентом жесткости до 100% и тем самым отличает АИП от ХП и ограниченного объемного поражения при протоковой аденокарциноме [60, 61, 62] (рис.14 а, б, в)

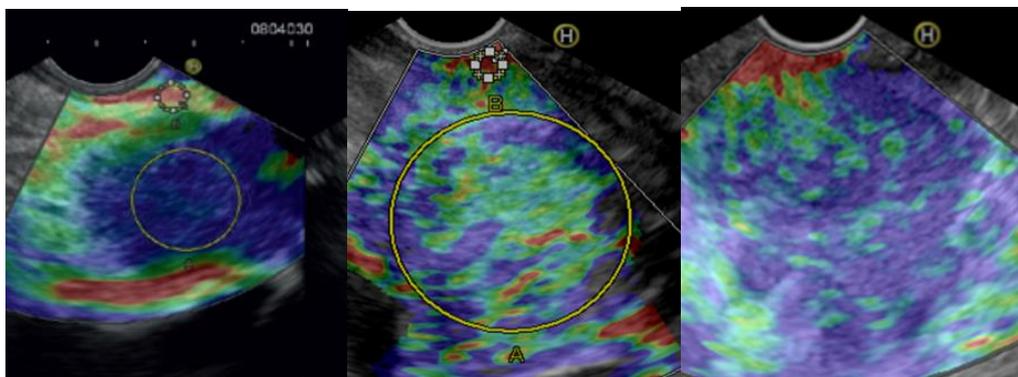


Рис.14. Эластография в диагностике заболеваний ПЖ: а – ярко-синий, в основном однородный цвет, свидетельствует об уникальной жесткости паренхимы

ПЖ при АИП; б – преобладание зеленого цвета характерно для ХП; в – преобладание синего цвета присуще опухолевому поражению ПЖ

У пациентов с АИП контрастное усиление при выполнении эндосонографии демонстрирует характерный паттерн васкуляризации, который позволяет различать АИП и рак ПЖ. В случаях очаговых воспалительных изменений (псевдотуморозного панкреатита) существенных отличий контрастирования от неизменной окружающей ткани поджелудочной железы не выявлено (рис.15 а, б) [60, 61, 63].

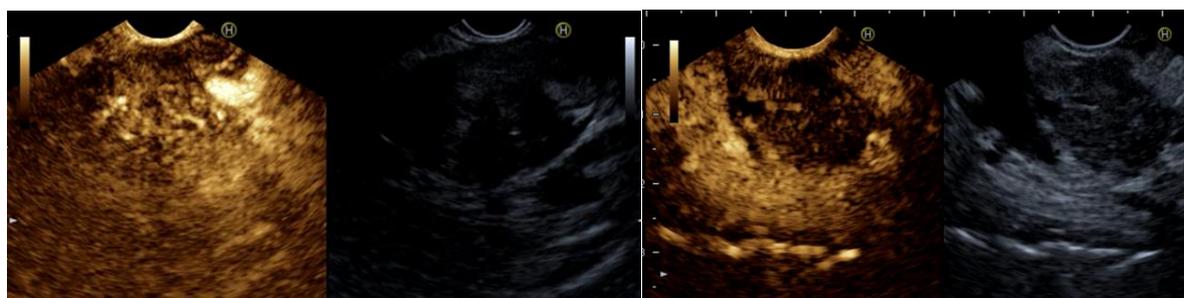


Рис. 15. а – равномерное накопление контраста при воспалительных изменениях паренхимы ПЖ; б – слабо неоднородное накопление контраста в артериальную, быстрым вымыванием в венозную фазу при РПЖ

Окончательная дифференциальная диагностика АИП и рака ПЖ осуществляется на основании морфологического исследования материала, полученного посредством тонкоигольной биопсии под контролем эндосонографии. Наличие стромальных фрагментов с лимфоидным инфильтратом в сочетании с клиническими и рентгенологическими данными потенциально может подтвердить диагноз АИП и исключить карциному, тем самым предотвращая резекцию поджелудочной железы [64].

Следует отметить, что благодаря возможности прецизионного осмотра эндоскопический ультразвук является методом, позволяющим дифференцировать склерозирующий холангит, ассоциированный с иммуноглобулином G4, холангиокарциному и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) [60; 61].

Стенки внепеченочных желчных протоков при АИП концентрически равномерно утолщены с внутренней гиперэхогенной выстилкой и ровным наружным контуром. Для холангиокарциномы характерно локальное эксцентричное утолщение стенки с неровным внешним и внутренним контуром (рис. 16 а, б). При ПСХ вид «четок» или «обрезанного дерева».

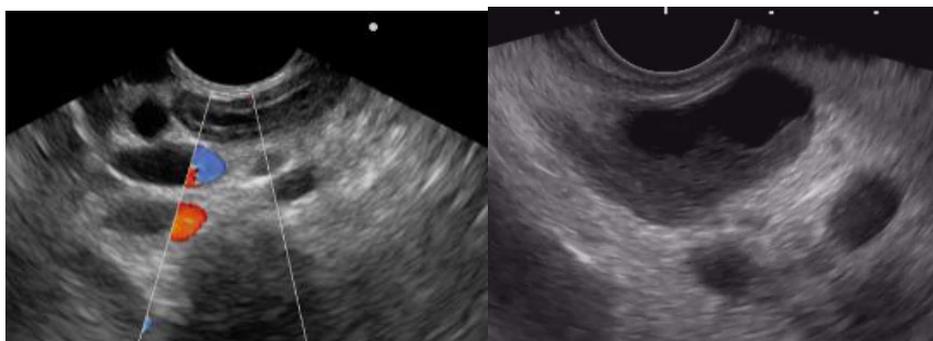


Рис.16 а – равномерное утолщение стенки ОЖП при склерозирующем холангите, ассоциированным с IgG4, б – эксцентричное утолщение стенки ОЖП при ХКЦ

Окончательная дифференциальная диагностика поражения внепеченочных желчных протоков осуществляется посредством браш- или щипцовой биопсии при выполнении ретроградной холангиопанкреатографии с последующим морфологическим исследованием материала.

3.5. Лечение аутоиммунного панкреатита

Терапия аутоиммунного панкреатита назначается пациентам с симптомами, у которых имеется поражение поджелудочной железы или поражение других органов, такие как механическая желтуха, боль в животе, боль в спине. При отсутствии клинических симптомов оцениваются стойкие отклонения печеночных ферментов и наличие персистирующей опухоли поджелудочной железы при визуализации [65].

Однозначных рекомендаций относительно лечения АИП не существует. Первой линией терапии активного АИП, если нет противопоказаний, являются глюкокортикостероиды [45], которые подавляют экспрессию многих провоспалительных цитокинов, участвующих в патогенезе. Сначала проводится индукция ремиссии. Согласно международным рекомендациям, начальная доза преднизолона в этом случае составляет 30–40 мг/сут, либо из расчета 0,6–1,0 мг/кг/сут. Продолжительность лечения полной дозой составляет 2–4–8 недель, с предварительной оценкой ответа примерно через 2 недели после начала, особенно в случаях диагностического исследования стероидов. После этого дозу следует постепенно снижать по 5 мг каждые 1–2 недели до поддерживающей 2,5–5–7,5 мг/сут. Точная длительность поддерживающей терапии не установлена и назначается, по данным различных авторов, от 12 недель до 3 лет [21, 36, 66]. При этом замечено, что у пациентов, успешно пролеченных стероидной индукционной терапией, может наблюдаться рецидив заболевания до 33% случаев. В этих условиях поддерживающая терапия низкими дозами стероидов в течение более одного года может снизить риск рецидива [19, 67]. Японские специалисты рекомендуют использовать поддерживающую терапию низкими дозами глюкокортикоидов на срок 3 года и дольше [68.].

В случае рецидива заболевания, у пациентов с высоким риском рецидива, особенно в случае полиорганного поражения, а также в качестве стратегии поддержания ремиссии следует рассматривать добавление к лечению иммунодепрессантов. Если в течение 3 месяцев лечения (при снижении дозы или прекращении приема глюкокортикоидов) изменения в активности заболевания не произошло или заболевание рецидивировало, следует добавить иммуносупрессивные препараты [45].

В качестве иммуносупрессоров используют азатиоприн, 6-меркаптопурин, микофенолата мофетил, циклоспорин А, такролимус, метотрексат, циклофосфамид или ритуксимаб.

Для терапии рецидивов применяются по крайней мере три схемы лечения: 1 – высокие дозы глюкокортикоидов с последующей поддерживающей терапией низкими дозами глюкокортикоидов или глюкокортикоид-сберегающими препаратами; 2 – высокие дозы глюкокортикоидов без поддерживающей терапии; или 3 – индукция ритуксимаба с поддерживающим лечением ритуксимабом или без него. Поскольку глюкокортикоиды остаются очень эффективными для повторной индукции ремиссии (более 95%), целесообразно, при переносимости, повторить курс высоких доз глюкокортикоидов.

В случае противопоказаний к применению стероидов препаратом с признанной эффективностью в индукции ремиссии в качестве монотерапии является ритуксимаб [65].

Ритуксимаб – моноклональное антитело, направленное против специфического антигена CD20 В-клеток, является хорошим альтернативным терапевтическим выбором второй линии при АИП 1 типа [45, 69]. Ритуксимаб также следует рассматривать, если пациенты резистентны или не переносят высокие дозы глюкокортикоидов, или не отвечают на иммуносупрессивную терапию. Протокол дозирования (375 мг/м² площади поверхности тела) применяют еженедельно в течение 4 недель с последующими инфузиями каждые 2–3 месяца или двумя инфузиями по 1000 мг с интервалом 15 дней каждые 6 месяцев. Поддерживающая терапия ритуксимабом, продолжавшаяся до 2 лет, была связана с более длительной безрецидивной выживаемостью. Ритуксимаб не имеет побочных эффектов, свойственных глюкокортикоидам, однако для него существуют побочные эффекты, такие как инфузионные реакции, гипогаммаглобулинемия, тяжелые инфекции [45].

АИП 2 типа отличается более мягким течением, чем АИП 1 типа, и быстрое улучшение симптомов и нарушений визуализации ожидается, как правило, в течение 2–3 недель после начала приема кортикостероидов. Также была задокументирована спонтанная регрессия без иммуносупрессии. В отличие от АИП-1, рецидивы АИП-2 встречаются значительно реже (до 10%), поэтому поддерживающая терапия в этих случаях не обязательна [38, 70].

3.6. Критерии ремиссии аутоиммунного панкреатита

Существуют критерии ремиссии АИП: симптоматическая, серологическая, радиологическая (нормализация размеров и структуры ПЖ по данным визуализации), гистологическая и функциональная ремиссия [71,72]. Функциональная ремиссия означает восстановление экзо- и эндокринной функции поджелудочной железы. Полное разрешение серологических (нормализация уровня IgG4), визуализационных, гистологических отклонений и клинических симптомов свидетельствует о полной ремиссии. Однако ввиду сложности выполнения биопсии ПЖ, гистологическую ремиссию подтвердить труднее [73]. На практике полной ремиссией считают клиническую, серологическую и радиологическую (восстановление размеров и структуры поджелудочной железы по данным методик визуализации). Неполная ремиссия – достижение ремиссии только по одной или двум категориям из перечисленных [74, 75].

4. Панкреатит при гиперпаратиреозе

Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – избыточная секреция паратгормона (ПТГ) вследствие аденомы или гиперплазии околощитовидных желез – приводит к хронической гиперкальциемии. Давно замечено, что гиперкальциемия может вызывать панкреатит, хотя точный механизм полностью неясен. Считается, что повышенный кальций усиливает преждевременную активацию трипсиногена в панкреатических ацинарных клетках и может способствовать образованию кальциевых камней в протоках. В целом панкреатит наблюдается примерно у 1–5% пациентов с ПГПТ (по разным сериям), что существенно выше, чем в общей популяции, хотя сам гиперпаратиреоз является причиной лишь ~1% от всех случаев панкреатита [1]. Кроме того, было замечено, что от 40% до 65% случаев панкреатита, связанного с ПГПТ, имели по крайней мере 1 сопутствующую этиологию панкреатита, такую как камни в желчном пузыре, злоупотребление алкоголем или повышение уровня триглицеридов. Это может

означать, что для развития заболевания часто необходимы множественные воздействия, вызывающие панкреатит, в том числе генетические и экологические влияния. Это объясняет развитие панкреатита у меньшинства пациентов с ПГПТ. [76, 77].

Основным проявлением ПГПТ является неадекватная секреция ПТГ и результирующая гиперкальциемия. Однако пациенты с повышением ПТГ, но без гиперкальциемии, например на фоне почечного гиперпаратиреоза, не подвержены риску развития панкреатита [78]. Тем не менее уровень кальция в сыворотке значительно выше у пациентов с ПГПТ, страдающих панкреатитом, по сравнению с пациентами, не страдающими ПГПТ. Это наблюдение согласуется с другими, демонстрирующими повреждение поджелудочной железы, вызываемые ятрогенными инфузиями кальция, например, во время операции на сердце или при парентеральном питании [1]. Также известна гиперкальциемия и развитие панкреатита при злокачественных новообразованиях [79, 80, 81]. Таким образом, причиной панкреатита может быть гиперкальциемия любой этиологии.

4.1. Патогенез панкреатита при гиперпаратиреозе

Гиперкальциемия относится к факторам риска острого и хронического панкреатита при повышении общего ионизированного кальция $>12,0$ мг/дл (3 ммоль/л) [6]. Механизм повреждения, вызванного кальцием, четко не определен. В эксперименте было показано, что индукция острой гиперкальциемии вызывает активацию внутрипанкреатического трипсина. Существует также мнение, основанное на исследованиях ферментов *in vitro*, что высокое содержание кальция в клетках может приводить к повышенным уровням кальция во внутриацинарных везикулах и тем самым ингибировать аутодеградацию трипсина, вызывая повреждение поджелудочной железы. Таким образом, пациенты с ПГПТ более подвержены панкреатиту, в сравнении с общей популяцией. Однако механизм повреждения, вызванного кальцием, четко не определен [1].

4.2. Клинические проявления панкреатита при гиперпаратиреозе

При наличии высокого уровня кальция и низкого уровня фосфатов в сыворотке крови следует определить содержание ПТГ. Ряд клинических признаков может помочь в диагностике такого панкреатита. У пациентов с длительно существующим ПГПТ могут быть оксалатно-кальциевые или кальций-фосфатные почечные камни, почечная дисфункция или колики, дефекты костей, такие как патологические переломы, остеопороз и др. [1].

4.3. Особенности лечения панкреатита при гиперпаратиреозе

При панкреатите и обнаруженной гиперкальциемии лечение должно быть командным: гастроэнтеролог, эндокринолог, хирург. Необходимо максимально быстро нормализовать уровень кальция, а затем радикально устранить гиперпаратиреоз. Этот подход приносит наилучшие результаты – фактически устраняется основная причина панкреатита, предотвращаются дальнейшие атаки, что демонстрирует важность выявления даже редких этиологий, так как они могут оказаться устранимыми.

Лечение острого эпизода и хронического панкреатита проводится по общим принципам. В остром периоде панкреатита, вызванного гиперкальциемией, наряду со стандартными мерами (покой пищеварительного тракта, обильные инфузии

кристаллоидов, анальгетики и др.); одновременно снижают уровень кальция. Поскольку гиперкальциемия усугубляет панкреатит, повышая риск панкреонекроза, важен контроль уровня кальция. Цель – снизить содержание кальция до верхней границы нормы в первые же дни. Для этого применяются следующие методы:

– Инфузии 0,9% хлорида натрия в больших объемах помогают за счет увеличения почечной экскреции кальция (гиперкальциемия ведет к дегидратации; гидратация + форсированный диурез с помощью петлевых диуретиков после восполнения объема – классический режим снижения кальция).

– Кальцитонин – гормон, быстро снижающий кальций, может применяться коротким курсом для экстренного снижения кальция (эффект в течение 4–6 часов).

– Бисфосфонаты (памидронат, золедроновая кислота) вводятся внутривенно, но их эффект развивается через 1–2 дня. Они важны для контроля уровня кальция на период подготовки к паратиреоидэктомии.

– Диализ с низким кальцием диализатом – крайняя мера при очень высокой кальциемии и почечной недостаточности.

В дальнейшем требуется устранение причины – лечение гиперпаратиреоза.

Хирургическое лечение гиперпаратиреоза. Паратиреоидэктомия – удаление патологически измененной околощитовидной железы – является единственным радикальным методом. Это излечивает гиперпаратиреоз практически сразу: уровень ПТГ падает до нормального в течение часов, кальций нормализуется за дни. В настоящее время мировым стандартом хирургического лечения ПГПТ является минимально инвазивная паратиреоидэктомия. Удаляются только патологически измененные паращитовидные железы. Исключением являются операции гиперплазии всех 4 желез, что встречается реже, и при синдроме множественных эндокринных неоплазий-I, при которых проводится субтотальная (удаление 3,5 желез) или тотальная паратиреоидэктомия с аутотрансплантацией части наименее измененной паращитовидной железы [82].

После успешной операции гиперкальциемия проходит, и риск панкреатита резко уменьшается. Отмечено, что у пациентов с ПГПТ, перенесших панкреатит, после паратиреоидэктомии рецидивы панкреатита практически не наблюдаются [83].

При невозможности выполнения хирургического лечения с целью коррекции гиперкальциемии и снижения потери костной массы пациентам с ПГПТ рекомендуется антирезорбтивная терапия: алендроновая кислота 10 мг ежедневно или 70 мг 1 раз в неделю, деносумаб 60 мг 1 раз в 6 мес. подкожно и/или терапия цинакальцетом. Цинакальцет – кальциомиметик, снижающий секрецию ПТГ путем активации кальциевых рецепторов. Рекомендуемая начальная доза составляет 30 мг 1 раз/сут. Затем доза повышается титрованием под контролем содержания ПТГ и кальция в крови. Максимальная доза, в зависимости от эффективности лечения, может составлять 180 мг/сут. Цинакальцет может снижать уровень кальция в крови у пациентов с неоперабельным ПГПТ. Это снижает риск панкреатита, но не устраняет саму аденому [82].

При легких формах ПГПТ (повышение кальция незначительное, молодой возраст пациента) иногда выбирают выжидательную тактику. Но если уже был панкреатит – это показание к более агрессивному лечению.

Диета. Раньше советовали ограничивать кальций в пище, но современные рекомендации не требуют строгой диеты по кальцию, если пациент в остальном лечится правильно. Однако избыточный прием кальция или витамина D должен быть исключен.

Следует помнить, что у таких пациентов может сочетаться несколько факторов риска панкреатита. Например, желчнокаменная болезнь. Поэтому после стабилизации, кроме лечения ПГПТ, может потребоваться холецистэктомия.

При ПППТ также развивается хронический панкреатит, особенно из-за повторных острых эпизодов. В этих случаях после излечения гиперпаратиреоза может остаться необходимость лечения возникших осложнений хронического панкреатита, например, стриктуры протока, псевдокисты, экзокринная недостаточность ПЖ, сахарный диабет.

5. Другие редкие причины панкреатита

5.1. Лекарственный панкреатит

Лекарственные препараты могут вызывать острый панкреатит (ОП). В среднем 0,1–2% случаев ОП вызваны лекарственными препаратами [84]. По мнению Всемирной организации здравоохранения, более 500 лекарственных препаратов могут вызывать ОП как нежелательное явление, связанное с приемом лекарств. Диагностика этих случаев проводится путем исключения других причин панкреатита. Большинство случаев лекарственно-индуцированного ОП имеют легкое или среднетяжелое течение; однако были зарегистрированы и тяжелые или опасные для жизни случаи. Сложность диагностики заключается и в сложности определения конкретного препарата, особенно в случаях приема нескольких медикаментов. Неспособность отказаться от приема вызывающего заболевание препарата может приводить к частым рецидивам острого и, в конечном итоге, к хроническому панкреатиту [85].

По данным опубликованного Wolfe D. и соавт. в 2020 году систематического обзора отчетов о случаях для определения возможных лекарственных связей, 45 препаратов были классифицированы как имеющие самый высокий уровень доказательств относительно их связи с острым панкреатитом; причинно-следственная связь считалась вероятной или определенной для 19 из этих препаратов (42%). В итоге было выделено три препарата, о которых сообщалось в наибольшем количестве случаев: вальпроевая кислота, L-аспарагиназа и 5-аминосалициловая кислота [86]. В Корейском исследовании, целью которого явился анализ причин острого лекарственного панкреатита в Корее и факторов, связанных с серьезным ОП, наиболее распространенным причинным лекарством в случаях лекарственно-индуцированного ОП с определенной, вероятной и возможной причинностью (n = 74) была L-аспарагиназа (24,3%), за которой следовали азатиоприн (8,1%), метилпреднизолон (8,1%) и фенофибрат (6,8%). Также было замечено, что серьезный лекарственно-индуцированный ОП чаще встречается у пациентов, принимающих несколько лекарств [87].

Знание лекарственных средств, потенциально вызывающих ОП, может помочь клиницистам предотвратить повторное назначение вызывающего заболевание лекарства и избежать вреда для пациента [86].

5.2. Панкреатит при заболеваниях почек

К известным причинам хронического панкреатита относится хроническая болезнь почек (ХБП) в терминальной стадии. Это применимо к пациентам, находящимся на постоянном диализе. Точные патогенетические механизмы, способствующие повышению заболеваемости у пациентов на постоянном амбулаторном диализе, не известны [88]. Наиболее вероятным механизмом считается снижение выведения токсинов через почки и электролитными расстройствами, например, гиперкальциемией [6].

Клинические признаки панкреатита у пациентов с ХБП не отличаются от таковых в общей популяции. Для подтверждения диагноза острого панкреатита традиционно используются амилаза и липаза сыворотки. Однако следует помнить, что ферменты поджелудочной железы обычно фильтруются почками и реабсорбируются с различной скоростью [89], и у пациентов с почечной недостаточностью наблюдается повышенный уровень этих панкреатических ферментов даже без наличия острого панкреатита. Таким образом, причиной этого повышения может быть либо снижение почечного клиренса панкреатических ферментов, либо повреждение поджелудочной железы из-за почечной недостаточности и диализа. Ранее в исследовании Royle VL и соавт. было показано, что уровень сывороточной амилазы был повышен более чем в три раза только у 7% пациентов с ХБП, а уровень сывороточной липазы >60 МЕ/л необычен для пациентов с почечной недостаточностью и может быть признаком панкреатита [90]. В более позднем исследовании были получены идентичные данные: уровень сывороточной амилазы был повышен более чем в три раза только у 7% пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН), а уровень сывороточной липазы был повышен у 3% пациентов с ХБП и 10% пациентов с ХПН [91].

Таким образом, диагноз острого панкреатита у пациентов с ХПН ставится при наличии соответствующих клинических проявлений и повышении уровня сывороточной амилазы и липазы более чем в 3 раза и/или наличии изменений по данным визуализации: УЗИ или КТ [92].

Лечение острого и хронического панкреатита, вызванного ХБП, не имеет принципиальных отличий от лечения панкреатита другой этиологии, при этом требует своевременного и адекватного лечения основного заболевания – хронической болезни почек.

5.3. Панкреатит при вирусной инфекции

Инфекция является редкой причиной панкреатита, в подавляющем большинстве случаев панкреатит острый.

Инфекционные агенты, вызывающие панкреатит, включают вирусы, бактерии, микобактерии, паразитов и грибки [93]. Острый панкреатит был признан осложнением инфекций, но с неясной общей частотой. Вирусы чаще других возбудителей инфекций вызывают острый панкреатит: около 65,3% случаев, по данным системного анализа. Второй по частоте причиной являются гельминты (19,1%). За ними следуют бактерии (12,5%). Оставшиеся 3,1% распределились среди простейших, микобактерий и грибковых инфекций [94]. В аналогичном обзоре, опубликованном в 2020 году, Simons-Linares CR и соавт. показали, что наиболее распространенными вирусами, вызвавшими острый панкреатит, были вирусы гепатита (А, В, С, D и E), которые составили 34,4% случаев, за ним следовали вирусы Коксаки и ЕСНО (14,8%), вирусы геморрагической лихорадки (12,4%), цитомегаловирус (12,0%). Также отмечены случаи острого панкреатита на фоне вирусов герпеса (10,5%), эпидемического паротита, кори, ВИЧ-инфекция, реже – вирус Эпштейна-Барра аденовирус, вирус свиного гриппа и др. [95]. Также описана более высокая смертность у пациентов с острым панкреатитом, приписываемым вирусу, чем другой инфекционной этиологии.

Вирус SARS-Cov-2 может быть среди факторов, вызывающих острый панкреатит. нет никаких доказательств связи между COVID-19 и острым панкреатитом, данные свидетельствуют о том, что вирус SARS-Cov-2 также может играть роль в этиологии ОП [96].

5.4. Генетически обусловленный панкреатит

Наследственный панкреатит (часто связанный с мутацией гена катионного трипсиногена PRSS1) выделен как отдельная нозологическая единица. Помимо классического аутосомно-доминантного наследственного панкреатита, существуют *генетические варианты с неполной пенетрантностью* или *многофакторные генетические формы*, где сочетание нескольких генов (например, гетерозиготные мутации в CFTR, SPINK1, CTSC) ведет к заболеванию. Современные рекомендации все чаще предлагают проводить генетическое тестирование пациентам с панкреатитом неизвестной этиологии, особенно если заболевание началось в молодом возрасте или есть семейная история. Это позволяет точно классифицировать случай: например, вместо размытого диагноза «идиопатический панкреатит» устанавливается конкретный генетический вариант [97].

Пациенты с наследственным панкреатитом обычно клинически проявляются рецидивирующими приступами острого панкреатита в первые два десятилетия жизни, а прогрессирование до ХП происходит в позднем подростковом возрасте и в начале взрослой жизни. По мере прогрессирования повреждения поджелудочной железы возникает мальабсорбция из-за экзокринной недостаточности, а сахарный диабет развивается из-за повреждения островковых клеток ПЖ. Генетически обусловленный панкреатит не имеет особенностей лечения, поскольку устранение этиологического фактора в этом случае невозможно, однако имеет значение прогноз. Для генетически детерминированного панкреатита характерна высокая скорость прогрессирования экзокринной недостаточности поджелудочной железы и сахарного диабета, а также значительно повышенный риск рака поджелудочной железы [98, 99] по сравнению с ХП любой другой этиологии и с популяцией в целом. Поэтому необходимо диспансерное наблюдение пациентов не только для своевременного выявления и коррекции экзокринной недостаточности и сахарного диабета, но и для раннего выявления рака поджелудочной железы. Пациентам, страдающим наследственным панкреатитом, рекомендуется наиболее строгий отказ от алкоголя и курения. Также рекомендуется обследование родственников пациентов.

Заключение

Редкие формы панкреатита – гипертриглицеридемический, аутоиммунный, наследственный, метаболический и др. – требуют от врача высокой настороженности и знаний междисциплинарной природы болезни.

Современная наука предоставила:

- **Классификационные инструменты** (TIGAR-O, M-ANNHEIM), позволяющие системно подойти к выяснению причины панкреатита у каждого пациента, что напрямую влияет на лечение и прогноз.

- **Понимание патогенеза:** известно, что при гиперлипидемии поджелудочная железа страдает от липотоксичности и ишемии; при генетических мутациях – от дисбаланса ферментов и их ингибиторов; при аутоиммунном процессе – от атаки собственной иммунной системы (IgG4, IL-33 и др.). Эти знания не академичны – они легли в основу новых терапевтических стратегий (например, инфузия инсулина при ГТГП, ритуксимаб при АИП).

- **Диагностические возможности:** точные методы визуализации и лабораторные маркеры позволяют всё реже оставлять панкреатит “идиопатическим”. Практически у каждого пациента сейчас можно, при должном усердии, определить ведущий фактор – будь то мутация, аутоиммунитет или метаболический сбой. Это открывает двери к

целенаправленной терапии, а также позволяет прогнозировать течение (например, знать, что носителя PRSS1-мутации надо обследовать на рак).

- **Прогресс в лечении:** введены в практику биологические препараты и высокотехнологичные методы. То, что раньше было экзотикой (плазмаферез, моноклональные антитела), теперь – реальный вариант для тяжелых пациентов с панкреатитом.

- **Комплексность подхода:** лечение редких форм панкреатита вышло за рамки гастроэнтерологии – теперь это совместная работа эндокринологов, иммунологов, генетиков и хирургов. Это улучшает исходы, снижает количество ошибок и способствует внедрению новых технологий, поскольку специалисты обмениваются опытом.

Практическая значимость всей этой информации огромна:

- Врач, зная о редких формах, **сможет вовремя распознать** нетипичный случай (например, направить на IgG4 тест пациента с «опухолью» поджелудочной) и спасти больного от неправильного лечения.

- Правильно установив этиологию, можно **предотвратить рецидивы** – удалив аденому при гиперпаратиреозе или назначив пожизненную диету и медикаменты при семейной гипертриглицеридемии.

- Пациентам с наследственным панкреатитом можно дать **генетическое консультирование** – это влияет на семейное планирование, скрининг у родственников, а также позволяет предусмотреть и предотвратить угрожающие жизни осложнения, такие как рак поджелудочной железы.

- **Оптимизация ресурсов здравоохранения:** редкие формы иногда требуют дорогих тестов, но в перспективе это экономит средства, предотвращая тяжелые осложнения (например, диагностика АИП без операции экономит ресурсы, а генетический тест PRSS1 дешевле, чем лечить многократные обострения вслепую).

Таким образом, **внедрение современных знаний** о редких формах панкреатита в практику позволяет индивидуализировать помощь, повысить ее эффективность и снизить летальность и инвалидизацию, связанную с этим заболеванием.

Список литературы

- ¹ Bai H.X., Giefer M., Patel M. et al. The Association of Primary Hyperparathyroidism With Pancreatitis J Clin Gastroenterol. 2012 Sep;46(8):656–661. doi: 10.1097/MCG.0b013e31825c446c
- ² Lin L.F., Huang P.T., Ho K.S., Tung J.N. Autoimmune Chronic Pancreatitis. J Chin Med Assoc. 2008 Jan;71(1):14–22. doi: 10.1016/S1726-4901(08)70067-4.
- ³ Babak Etemad, David C. Whitcomb. Chronic pancreatitis: Diagnosis, classification, and new genetic developments. Gastroenterology 2001;120:682-707. doi: 10.1053/gast.2001.22586
- ⁴ Whitcomb D.C. Pancreatitis: TIGAR-O Version 2 Risk/Etiology Checklist With Topic Reviews, Updates, and Use Primers Clin Transl Gastroenterol. 2019 Jun;10(6):e00027. doi: 10.14309/ctg.0000000000000027
- ⁵ Schneider A., Löhr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease. J Gastroenterol. 2007 Feb;42(2):101-19. doi: 10.1007/s00535-006-1945-4
- ⁶ Хронический панкреатит. Клинические рекомендации МЗ РФ 2024 г.
- ⁷ Adiamah A., Psaltis E., Crook M., Lobo D.N. A systematic review of the epidemiology, pathophysiology and current management of hyperlipidaemic pancreatitis. Clin Nutr. 2017;37(6 Pt A):1810–1822. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.028
- ⁸ Berglund L., Brunzell J.D., Goldberg A.C. et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline J Clin Endocrinol Metab. 2012 Sep;97(9):2969-89. doi: 10.1210/jc.2011-3213.
- ⁹ Valdivielso P., Ramírez-Bueno A., Ewald N. Current knowledge of hypertriglyceridemic pancreatitis. Eur J Intern Med 2014; 25: 689–694. doi: 10.1016/j.ejim.2014.08.008
- ¹⁰ Scherer J., Singh V.P., Pitchumoni C.S. et al. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: An update. J Clin Gastroenterol 2014; 48: 195–20. doi: 10.1097/01.mcg.0000436438.60145.5a
- ¹¹ de Pretis N., Amodio A., Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. United European Gastroenterol J. 2018 Jun;6(5):649-655. doi: 10.1177/2050640618755002
- ¹² Yadav D., Pitchumoni C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2003; 36: 54–62. doi: 10.1097/00004836-200301000-00016
- ¹³ Yang A.L., McNabb-Baltar J. Hypertriglyceridemia and acute pancreatitis. Pancreatology. 2020 Jul;20(5):795-800. doi: 10.1016/j.pan.2020.06.005.
- ¹⁴ Eddy J.J., Gideonsen M.D., Song J.Y. et al. Pancreatitis in pregnancy Obstet Gynecol. 2008 Nov; 112(5):1075-81. doi: 10.1097/AOG.0b013e318185a032
- ¹⁵ Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2023 г.
- ¹⁶ Lan J., Zhao Y., Dong F. et al. Meta-analysis of the effect and safety of berberine in the treatment of type 2 diabetes mellitus, hyperlipemia and hypertension. J Ethnopharmacol. 2015; 161: 6981. doi: 10.1016/j.jep.2014.09.049
- ¹⁷ Poddighe D. Autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: Epidemiological aspects and immunological considerations. World J Gastroenterol. 2021 Jul 7;27(25):3825-3836. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3825
- ¹⁸ Sah R.P., Chari S.T., Pannala R. et al. Differences in Clinical Profile and Relapse Rate of Type 1 Versus Type 2 Autoimmune Pancreatitis. Gastroenterology 2010, 139, 140–148. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.03.054
- ¹⁹ Nista E.C., De Lucia S.S., Manilla V. Autoimmune Pancreatitis: From Pathogenesis to Treatment Int J Mol Sci. 2022 Oct 21;23(20):12667. doi: 10.3390/ijms232012667.
- ²⁰ Chari S.T., Kloppel G., Zhang L. et al. Autoimmune Pancreatitis International Cooperative Study Group (APICS). Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the Honolulu consensus document. Pancreas 2010; 39: 549-554 DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181e4d9e5
- ²¹ Blaho M., Dítě P., Kunovský L., Kianička B. Autoimmune pancreatitis - An ongoing challenge. Adv Med Sci 2020; 65: 403-408 [PMID: 32805624 DOI: 10.1016/j.advms.2020.07.002
- ²² de Pretis N., Frulloni L. Autoimmune pancreatitis type 2. Curr Opin Gastroenterol 2020; 36: 417-420 DOI: 10.1097/MOG.0000000000000655
- ²³ Minaga K., Watanabe T., Hara A. et al. Plasmacytoid Dendritic Cells as a New Therapeutic Target for Autoimmune Pancreatitis and IgG4-Related Disease. Front Immunol. 2021;12:713779. doi: 10.3389/fimmu.2021.713779
- ²⁴ Hara A., Watanabe T., Minaga K. et al. Biomarkers in autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related disease. World J Gastroenterol. 2021 May 21;27(19):2257-2269. doi: 10.3748/wjg.v27.i19.2257
- ²⁵ Minaga K., Watanabe T., Hara A. et al. Identification of serum IFN-alpha and IL-33 as novel biomarkers for type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. Sci Rep. 2020 Sep 16;10(1):14879. doi: 10.1038/s41598-020-71848-4

- ²⁶ Christodoulidis G., Kouliou M.N., Koumarelas K.E. Understanding autoimmune pancreatitis: Clinical features, management challenges, and association with malignancies. *World J Gastroenterol.* 2024 Apr 21;30(15):2091-2095. doi: 10.3748/wjg.v30.i15.2091
- ²⁷ Jaber F., Elfert K., Alskarneh S. et al. Clinical characteristics and outcomes of autoimmune pancreatitis based on serum immunoglobulin G4 levels: A single-center, retrospective cohort study. *World J Gastroenterol.* 2023 Dec 21;29(47):6161-6164. doi: 10.3748/wjg.v29.i47.6161
- ²⁸ Minaga K., Watanabe T., Arai Y. et al. Activation of interferon regulatory factor 7 in plasmacytoid dendritic cells promotes experimental autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2020 May;55(5):565-576. doi: 10.1007/s00535-020-01662-2.
- ²⁹ Nan N. and Wang D. Type 2 autoimmune pancreatitis associated with ulcerative colitis. *Front. Immunol.* 14:1288390. doi: 10.3389/fimmu.2023.1288390
- ³⁰ Freitag T.L., Cham C., Sung H.H., Beilhack G.F., Durinovic-Belló I., Patel S.D., Bronson R.T., Schuppan D., Sønderstrup G. Human risk allele HLA-DRB1*0405 predisposes class II transgenic Ab0 NOD mice to autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology.* 2010 Jul;139(1):281-91. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.038
- ³¹ Wang L., Zhang .P, Li J. et al. High-throughput sequencing of CD4⁺ T cell repertoire reveals disease-specific signatures in IgG4-related disease. *Arthritis Res Ther.* 2019 Dec 19;21(1):295. doi: 10.1186/s13075-019-2069-6
- ³² Barresi L., Tacelli M., Crinò SF et al. Multicentric Italian survey on daily practice for autoimmune pancreatitis: Clinical data, diagnosis, treatment, and evolution toward pancreatic insufficiency. <https://doi.org/10.1177/2050640620924302>
- ³³ Kamisawa T., Chari S.T., Giday S.A. et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas.* 2011;40:809–814. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182258a15
- ³⁴ Adsay N.V., Basturk O., Thirabanjasak D. Diagnostic features and differential diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Semin Diagn Pathol.* 2005;22:309–317. doi: 10.1053/j.semdp.2006.04.008
- ³⁵ Khandelwal A., Inoue D., Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdom Radiol (NY)* 2020;45:1359–1370. doi: 10.1007/s00261-019-02275-x
- ³⁶ Gallo C., Dispinzieri G., Zucchini N., Invernizzi P., Massironi S. Autoimmune pancreatitis: Cornerstones and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2024 Feb 28;30(8):817-832. doi: 10.3748/wjg.v30.i8.817.
- ³⁷ Nagpal S.J.S., Sharma A., Chari S.T. Autoimmune Pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113:1301. doi: 10.1038/s41395-018-0146-0
- ³⁸ Hart P.A., Levy M.J., Smyrk T.C. et al. Clinical profiles and outcomes in idiopathic duct-centric chronic pancreatitis (type 2 autoimmune pancreatitis): the Mayo Clinic experience. *Gut.* 2016;65:1702–1709. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309275
- ³⁹ Majumder S., Takahashi N., Chari S.T. Autoimmune Pancreatitis. *Dig Dis Sci.* 2017;62:1762–1769. doi: 10.1007/s10620-017-4541-y
- ⁴⁰ Lorenzo D., Maire F., Stefanescu C. et al. GETAID-AIP study group. Features of Autoimmune Pancreatitis Associated With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:59–67. doi: 10.1016/j.cgh.2017.07.033
- ⁴¹ Chari S.T. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. *J Gastroenterol.* 2007 May;42 Suppl 18:39-41. doi: 10.1007/s00535-007-2046-8
- ⁴² Wallace Z.S., Deshpande V., Mattoo H. et al. IgG4-Related Disease: Clinical and Laboratory Features in One Hundred Twenty-Five Patients. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:2466–2475. doi: 10.1002/art.39205
- ⁴³ de Pretis N., Amodio A., De Marchi G. et al. The role of serological biomarkers in the diagnosis and management of autoimmune pancreatitis. *Expert Rev Clin Immunol (2022)* 18:1119–24. doi: 10.1080/1744666X.2022.212537
- ⁴⁴ Shimosegawa T., Chari S.T., Frulloni L. et al.; International Association of Pancreatology. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas.* 2011 Apr;40(3):352-8. doi: 10.1097/MPA.0b013e3182142fd2
- ⁴⁵ Löhr J.M., Beuers U., Vujasinovic M. et al.; UEG guideline working group. European Guideline on IgG4-related digestive disease - UEG and SGF evidence-based recommendations. *United European Gastroenterol J.* 2020 Jul;8(6):637-666. doi: 10.1177/2050640620934911
- ⁴⁶ L. Vasaitis IgG4-related disease: A relatively new concept for clinicians. *Eur J Intern Med.* 2016 Jan;27:1-9. doi: 10.1016/j.ejim.2015.09.022
- ⁴⁷ Lee S., Kim J.H., Kim S.Y., Byun J.H., Kim H.J., Kim M.H., Lee M.G., Lee S.S. Comparison of diagnostic performance between CT and MRI in differentiating non-diffuse-type autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma. *Eur Radiol.* 2018 Dec;28(12):5267-5274. doi: 10.1007/s00330-018-5565-1
- ⁴⁸ Okaniwa S.J. Role of transabdominal ultrasound in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Med Ultrason (2001).* 2021 Oct;48(4):525-536. doi: 10.1007/s10396-021-01133-y
- ⁴⁹ Lee L.K., Sahani D.V. Autoimmune pancreatitis in the context of IgG4-related disease: review of imaging findings. *World J Gastroenterol.* 2014;20(41):15177-15189. doi:10.3748/wjg.v20.i41.15177

- ⁵⁰ Yoon S.B., Jeon T.Y., Moon S.H. et al. Differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic adenocarcinoma using CT characteristics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol.* 2023;33(12):9010-9021. doi:10.1007/s00330-023-09959-5
- ⁵¹ Sahani D.V., Kalva S.P., Farrell J. et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology.* 2004; 233 (2): 345-352. doi:10.1148/radiol.2332031436
- ⁵² Takahashi M., Fujinaga Y., Notohara K. et al. Diagnostic imaging guide for autoimmune pancreatitis. *Jpn J Radiol* 38, 591–612 (2020). <https://doi.org/10.1007/s11604-020-00971-z>
- ⁵³ Kawa S., Kamisawa T., Notohara K. et al. Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2018: Revision of Japanese Clinical Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis, 2011. *Pancreas.* 2020;49(1):e13-e14. doi:10.1097/MPA.0000000000001443
- ⁵⁴ Vlachou P.A., Khalili K., Jang H.J. et al. IgG4-related sclerosing disease: autoimmune pancreatitis and extrapancreatic manifestations. *Radiographics.* 2011; 31 (5): 1379-1402. doi:10.1148/rg.315105735
- ⁵⁵ Takahashi N., Kawashima A., Fletcher J.G., Chari S.T. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis: CT and MR imaging findings. *Radiology.* 2007;242(3):791-801. doi:10.1148/radiol.2423060003
- ⁵⁶ Madhusudhan K.S., Das P., Gunjan D. et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: A Clinical and Imaging Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(6):1221-1231. doi:10.2214/AJR.19.21519
- ⁵⁷ Ha J., Choi S.H., Kim K.W. et al. MRI features for differentiation of autoimmune pancreatitis from pancreatic ductal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis.* 2022;54(7):849-856. doi:10.1016/j.dld.2021.11.013
- ⁵⁸ Madhusudhan K.S., Das P., Gunjan D. et al. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: A Clinical and Imaging Review. *AJR Am J Roentgenol.* 2019;213(6):1221-1231. doi:10.2214/AJR.19.21519
- ⁵⁹ Guo T., Xu T., Zhang S., Lai Y., Wu X., Wu D., Feng Y., Jiang Q., Wang Q., Qian J., Yang A. The role of EUS in diagnosing focal autoimmune pancreatitis and differentiating it from pancreatic cancer. *Endosc Ultrasound.* 2021 Jul-Aug;10(4):280-287. doi: 10.4103/EUS-D-20-00212. PMID: 34213428; PMCID: PMC8411560
- ⁶⁰ Rana S.S. Evaluating the role of endoscopic ultrasound in pancreatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Oct;16(10):953-965. doi: 10.1080/17474124.2022.2138856. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36263489.
- ⁶¹ Metelli F., Manfredi G., Pagano N., Buscarini E., Crinò S.F., Armellini E. The Role of Endoscopic Ultrasound and Ancillary Techniques in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis: A Comprehensive Review. *Diagnostics (Basel).* 2024 Jun 12;14(12):1233. doi: 10.3390/diagnostics14121233. PMID: 38928649; PMCID: PMC11202526.
- ⁶² Dietrich C.F., Hirche T.O., Ott M., Ignee A. Real-time tissue elastography in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Endoscopy.* 2009;41:718–720. doi: 10.1055/s-0029-1214866
- ⁶³ Hocke M., Ignee A., Dietrich C.F. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Endoscopy.* 2011;43:163–165.
- ⁶⁴ de Pretis N., Crinò S.F., Frulloni L. The Role of EUS-Guided FNA and FNB in Autoimmune Pancreatitis. *Diagnostics (Basel).* 2021 Sep 9;11(9):1653. doi: 10.3390/diagnostics11091653. PMID: 34573995; PMCID: PMC8470670
- ⁶⁵ Okazaki K., Chari S.T., Frulloni L. et al. International Consensus for the Treatment of Autoimmune Pancreatitis. *Pancreatol.* 2017;17:1–6. doi: 10.1016/j.pan.2016.12.003
- ⁶⁶ Overbeek K.A., Poulsen J.L., Lanzillotta M. et al. Type 1 Autoimmune Pancreatitis in Europe: Clinical Profile and Response to Treatment.; PrescrAIP Study Group. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2024 May;22(5):994-1004.e10. doi: 10.1016/j.cgh.2023.12.010. Epub 2024 Jan 5
- ⁶⁷ Tacelli M., Celsa C., Magro B. et al. Risk Factors for Rate of Relapse and Effects of Steroid Maintenance Therapy in Patients With Autoimmune Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019 May;17(6):1061-1072.e8. doi: 10.1016/j.cgh.2018.09.051
- ⁶⁸ Kamisawa T., Okazaki K., Kawa S. et al. Amendment of the Japanese Consensus Guidelines for Autoimmune Pancreatitis, 2013 III. Treatment and Prognosis of Autoimmune Pancreatitis. *J. Gastroenterol.* 2014;49:961–970. doi: 10.1007/s00535-014-0945-z
- ⁶⁹ Akiyama M., Takeuchi T. IgG4-Related Disease: Beyond Glucocorticoids. *Drugs Aging.* 2018;35:275–287. doi: 10.1007/s40266-018-0534-6
- ⁷⁰ Oh D., Song T.J., Moon S.H. et al. Type 2 autoimmune pancreatitis (idiopathic duct-centric pancreatitis) highlighting patients presenting as clinical acute pancreatitis: a single-center experience. *Gut Liver* 2019;13:461-470. doi: 10.5009/gnl18429
- ⁷¹ Suresh T. Chari, Joseph A. Murray Autoimmune pancreatitis, Part II: the relapse. *Gastroenterology.* 2008 Feb;134(2):625-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.014,
- ⁷² Kim H.M., Chung M.J., Chung J.B. Remission and relapse of autoimmune pancreatitis: focusing on corticosteroid treatment. *Pancreas.* 2010 Jul;39(5):555-60. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181c8b4a5
- ⁷³ Song M.H., Kim M.H., Lee S.K., Seo D.W., Lee S.S., Han J., Kim K.P., Min Y.I., Song D.E., Yu E., Jang S.J. Regression of pancreatic fibrosis after steroid therapy in patients with autoimmune chronic pancreatitis. *Pancreas.* 2005 Jan;30(1):83-6

- ⁷⁴ Chari S.T., Murray J.A. Autoimmune pancreatitis, Part II: the relapse. *Gastroenterology*. 2008 Feb;134(2):625-8. doi: 10.1053/j.gastro.2007.12.014,
- ⁷⁵ Винокурова Л.В., Дубцова Е.А., Быстровская Е.В., Орлова Ю.Н., Агафонов М.А. Трудности диагностики и критерии ремиссии аутоиммунного панкреатита. *Терапевтический архив*. 2013. Т. 85. №2. С.61-64
- ⁷⁶ Felderbauer P., Karakas E., Fendrich V. et al. Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for “protective” (PRSS2) and “destructive” (CTRC) genetic factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2011; 119:26–29. doi: 10.1055/s-0030-1255106
- ⁷⁷ Felderbauer P., Karakas E., Fendrich V. et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the spink1 trypsin inhibitor (n34s) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:368–374. doi: 10.1111/j.1572-0241.2007.01695.x
- ⁷⁸ Carnaille B., Oudar C., Pattou F. et al. Pancreatitis and primary hyperparathyroidism: forty cases. *Aust N Z J Surg*. 1998; 68:117–119 doi: 10.1111/j.1445-2197.1998.tb04719.x.
- ⁷⁹ Jacobs T.P., Bilezikian J.P. Clinical review: rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:6316–6322. doi: 10.1210/jc.2005-0675
- ⁸⁰ Mantadakis E., Anagnostatou N., Smyrnaki P. et al. Life-threatening hypercalcemia complicated by pancreatitis in a child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005; 27:288– 292. doi: 10.1097/01.mph.0000165131.94544.a6
- ⁸¹ Nabi G., Dogra P.N., Chowdhary A. Renal cell carcinoma presenting as acute pancreatitis. *Urol Int*. 2002; 68:202–203. doi: 10.1159/000048452
- ⁸² Первичный гиперпаратиреоз. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020 г.
- ⁸³ Misgar R.A., Bhat M.H., Rather T.A. et al. Primary hyperparathyroidism and pancreatitis. *J Endocrinol Invest*. 2020 Oct;43(10):1493-1498. doi: 10.1007/s40618-020-01233-5
- ⁸⁴ Jones M.R., Hall O.M., Kaye A.M., Kaye A.D. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J*. 2015;15: 45–51
- ⁸⁵ Chadalavada P., Simons-Linares C.R., Chahal P. Drug-induced acute pancreatitis: Prevalence, Causative agents, and Outcomes. *Pancreatology*. 2020;20(7): 1281-6. doi: 10.1016/j.pan.2020.07.401
- ⁸⁶ Wolfe D., Kanji S., Yazdi F. et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020 Apr 17;15(4):e0231883. doi: 10.1371/journal.pone.0231883
- ⁸⁷ Chung E.K., Lee J.H., Jang D.K. et al. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas*. 2018;47(10):1328-36. doi: 10.1097/MPA.0000000000001152
- ⁸⁸ Golay V., Roychowdhary A. Acute pancreatitis in chronic kidney disease--a common but often misunderstood combination *Ren Fail*. 2012;34(10):1338-40. doi: 10.3109/0886022X.2012.718951
- ⁸⁹ Junge W., Málusz M., Ehrens H.J. The role of the kidney in the elimination of pancreatic lipase and amylase from blood. *J Clin Chem Clin Biochem*. 1985;23:387–392
- ⁹⁰ Royse V.L., Jensen D.M., Corwin H.L. Pancreatic enzymes in chronic renal failure. *Arch Intern Med*. 1987;147:537–539
- ⁹¹ Masoero G., Bruno M., Gallo L. Increased serum pancreatic enzymes in uremia: Relation with treatment modality and pancreatic involment. *Pancreas*. 1996;13:350–355
- ⁹² Lankisch P.G., Weber-Dany B., Maisonneuve P. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:1401–1405
- ⁹³ Haffar S., Bazerbachi F., Prokop L., Watt K.D., Murad M.H., Chari S.T. Frequency and prognosis of acute pancreatitis associated with fulminant or non- fulminant acute hepatitis A: A systematic review. *Pancreatology*. 2017 Mar-Apr;17(2):166-175. doi: 10.1016/j.pan.2017.02.008
- ⁹⁴ Zaid I., Simons-Linares C.R., Chahal P. Infectious causes of acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatology*. 2020 Oct;20(7):1312-1322. doi: 10.1016/j.pan.2020.08.018
- ⁹⁵ Simons-Linares C.R., Imam Zaid, Chahal P. Viral-Attributed Acute Pancreatitis: A Systematic Review *Dig Dis Sci*. 2021 Jul;66(7):2162-2172. doi: 10.1007/s10620-020-06531-9. Epub 2020 Aug 12
- ⁹⁶ Berat EBiK, Ferhat Bacaksiz, Nazım EKİN. Does COVID-19 cause pancreatitis? *Arq Gastroenterol*. 2022 Jan-Mar;59(1):71-74. doi: 10.1590/S0004-2803.202200001-13
- ⁹⁷ Suzuki M., Minowa K., Nakano S., Isayama H., Shimizu T. Genetic Abnormalities in Pancreatitis: An Update on Diagnosis, Clinical Features, and Treatment. *Diagnostics (Basel)*. 2020 Dec 26;11(1):31. doi: 10.3390/diagnostics11010031
- ⁹⁸ Masamune A., Kikuta K., Hamada S., Nakano E., Kume K., Inui A., Shimizu T., Takeyama Y., Nio M., Shimosegawa T. Nationwide survey of hereditary pancreatitis in Japan. *J Gastroenterol*. 2018;53:152–160. doi: 10.1007/s00535-017-1388-0
- ⁹⁹ Muller N., Sarantis I., Rouanet M., de Mestier L., Halloran C., Greenhalf W., Ferec C., Masson E., Ruszniewski P., Levy P. et al. Natural history of SPINK1 germline mutation related-pancreatitis. *EBioMedicine*. 2019;48:581–591. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.09.032