

**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный
специалист гастроэнтеролог
Департамента
Здравоохранения города
Москвы

 Князев О.В.

«18» апреля 2025 г.

РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 9



2025 г.

**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО
ПАНКРЕАТИТА НА РАННИХ СТАДИЯХ**

Методические рекомендации 27

Москва
2025

УДК 616.37-002

ББК 54.136

В 48

Учреждение-разработчик:

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

Авторский коллектив:

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.

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

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

Неясова Наталия Александровна - младший научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и 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.

Дорофеев Алексей Сергеевич - младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

Самсонова Наталия Геннадьевна – к.м.н., заведующий отделением ультразвуковой диагностики ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ.

Никольская Карине Аксельевна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела патологии поджелудочной железы, желчевыводящих путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова ДЗМ,

Заведующий организационно-методическим отделом по гастроэнтерологии ГБУЗ НИИ ОЗММ.

Савина Ирина Владимировна – врач гастроэнтеролог отделения патологии верхних отделов пищеварительного тракта 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 пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, профессор кафедры поликлинической терапии и семейной медицины ФПДО, ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России.

Рецензенты:

Самсонов Алексей Андреевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии Лечебного факультета Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова МЗ РФ, г.Москва.

Машарова Антонина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории общей гериатрии ОСП Российский геронтологический научно-клинический центр ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет).

Основные принципы диагностики хронического панкреатита на ранних стадиях. / сост. Л.В. Винокурова, Е.А. Дубцова, Д.С. Бордин. [и др.]. – М.: ГБУЗ МКНЦ им. А. С. Логинова ДЗМ, 2025. – 40 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 подлежит 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

1. Введение.....	8
2. Хронический панкреатит, общие положения.....	9
2.1 Определение.....	9
2.2 Факторы риска и основные механизмы патогенеза.....	10
2.3 Патогенез и потенциал развития терапии.....	13
2.4 Классификация хронического панкреатита.....	14
3. Диагностика хронического панкреатита на ранней стадии.....	17
3.1 Клинические проявления.....	17
3.2 Лабораторные исследования.....	18
3.3 Инструментальные исследования.....	20
3.3.1 Ультразвуковое исследование в качестве скрининга при хроническом панкреатите.....	21
3.3.2 Компьютерная томография брюшной полости с контрастным усилением.....	23
3.3.3 Магнитно-резонансная томография, МРХПГ.....	25
3.3.4 ЭндоУЗИ.....	27
4. Алгоритм применения неинвазивных тестов при различных этиологических формах хронического панкреатита.....	30
5. Заключение.....	31
6. Литература.....	33

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ХП – хронический панкреатит

РХП – ранний хронический панкреатит

ОП – острый панкреатит

ПЖ – поджелудочная железа

ЗКПЖ – звездчатые клетки поджелудочной железы

СД – сахарный диабет

СТРС – ген химотрипсина С

CFNR – ген трансмембранного регулятора кистозного фиброза

PRSS1 – ген катионного трипсиногена

SPINK1 – панкреатический секреторный ингибитор трипсина

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

МРХПТ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

Эндо УЗИ - эндоскопическая ультрасонография

НП – наследственный панкреатит

ИЛ – интерлейкины

ФНО β – фактор роста опухоли бета

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».

1. ВВЕДЕНИЕ

В современной гастроэнтерологии диагностика хронического панкреатита (ХП) на ранней стадии является одной из сложных задач. Более 15 лет назад был предложен термин – «ранний хронический панкреатит» (РХП), который характеризует состояние поджелудочной железы, при котором уже имеются незначительные патологические процессы в ней, но хронический панкреатит ещё не развился. РХП расценивается как обратимое состояние. В настоящее время не выработано универсального подхода к постановке диагноза «ранний хронический панкреатит» (РХП). Это обусловлено неспецифической клинической картиной и незначительностью морфологических изменений, а также отсутствием общепринятых клинико-диагностических стандартов. Важно учитывать возможную этиологию, факторы риска, клиническую картину и осложнения заболевания у пациентов с подозрением на ХП. ХП обычно диагностируется с использованием ряда методов визуализации, которые могут обнаружить морфологические изменения в поджелудочной железе (ПЖ), а также лабораторных тестов, определяющих функциональную недостаточность органа.¹ Однако функциональная недостаточность ПЖ свойственна поздним стадиям ХП и не подходит для ранней его диагностики.

Раннее выявление панкреатита и своевременная прецизионная терапия может смягчить течение заболевания и улучшить качество жизни с помощью экономически эффективного подхода современной медицины.²

Несмотря на значительный прогресс в визуализации, диагностика РХП остается спорной и сложной.^{3,2,4} Терминальная стадия ХП - это хорошо описанные структурные особенности фиброза, деформация панкреатических протоков, кальцификация и / или атрофии, наряду с различными признаками тяжелой хронической боли.^{5,6}

Диагностика ХП на поздних его стадиях, когда имеются явные признаки прогрессирующего процесса с грубыми морфологическими проявлениями не вызывает особых затруднений. Для улучшения клинических результатов и предупреждения осложнений на поздних стадиях ХП необходима его диагностика и лечение на ранних стадиях заболевания. Своевременная неинвазивная диагностика фиброзных изменений в ПЖ имеет существенное значение в связи со значительной ролью фиброза в прогрессировании ХП, в том числе раннего.⁷ Для замедления фиброзных процессов в

ПЖ и улучшения состояния пациентов необходима модификация образа жизни, включающая полный отказ от алкоголя, соблюдение диетических рекомендаций, проведение адекватной заместительной ферментной терапии. Добиться удовлетворительных результатов лечения ХП и замедления, а при раннем ХП и регрессе фиброзных процессов, возможно при своевременном выявлении фиброза ПЖ.^{8,9} Таким образом, для диагностики РХП нужен новый подход, основанный не только на морфологии и учитывающий индивидуальные особенности пациентов: факторы риска, клинические проявления, результаты визуализации и серологические биомаркеры.

2. Хронический панкреатит, общие положения.

2.1 Определение

Диагноз ХП основывается на сочетании анализа истории болезни, факторов риска, результатов визуализации, эндоскопии и оценки функции ПЖ. Международной группой экспертов было разработано новое определение ХП. При ХП развиваются воспалительные изменения и формируется фиброз в паренхиме ПЖ у лиц с генетическими и/или другими факторами риска. Характеристика, общие черты установленного предварительного диагноза ХП включают морфологические изменения: атрофия, фиброз ПЖ, деформация, стриктура протоковой системы, кальцификация, болевой синдром, экзокринная и эндокринная дисфункция железы. Предложенное «механистическое» определение признаёт сложный характер ХП, отделяет факторы риска от маркёров активности заболевания и исхода заболевания и позволяет рационально подходить к ранней диагностике, классификации, прогнозу и персонализированной терапии.¹⁰

Определение РХП сформулировано международным консенсусом о раннем хроническом панкреатите, организованным Американской панкреатической ассоциацией^{11,12} и опубликовано в 2019 году. Согласно данному определению, РХП является начальной стадией проявления хронического воспалительного процесса ПЖ, то есть выделена стадия заболевания с потенциальной обратимостью морфологических и функциональных изменений ПЖ, что чрезвычайно сложно диагностировать.¹³

В Консенсусе перечислены критерии диагностики раннего ХП, соответствующие модифицированным критериям Японского общества панкреатологов.⁸

А. Клинические/функциональные критерии:

- рецидивирующая абдоминальная боль в верхней части живота (≥ 2 атак);
- патологические показатели ферментов в сыворотке крови/моче;
- снижение экзокринной функции ПЖ;

Концептуальная модель ХП (по Т. Shimosegawa, 2019) отмечает риск развития РХП при наличии в анамнезе острого панкреатита, который может перейти в определенный и терминальный ХП.

Диагностические критерии раннего ХП (по Т. Shimosegawa, 2019г.).¹⁴

В. Визуализация — эндоскопическое ультразвуковое исследование (а или b):

а) более 2 из нижеперечисленных признаков, включая один из первых четырех:

- дольчатость с ячеистостью;
- дольчатость без ячеистости;
- гиперэхогенные фокусы без тени;
- тяжесть;
- кисты;
- расширение боковых протоков;
- гиперэхогенность стенок главного протока.

б) неравномерное расширение более 3 ветвей главного протока по результатам эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии.

Клинические симптомы не надежны в диагностике ХП. Ведущая роль в диагностике раннего ХП отводится визуализации ПЖ и, прежде всего, эндоскопической сонографии. Компьютерная томография и магнитно-резонансная томография считаются менее информативными.¹⁵

Факторы риска и основные механизмы патогенеза хронического панкреатита.

Для определения признаков ХП на ранней стадии важно объединить известные факты об этиологии, факторах риска, клинических симптомах, особенностях визуализации и результатов тестов функции ПЖ.

Трудности в ранней диагностике ХП связаны с неспецифическими клиническими проявлениями. Острый панкреатит (ОП), особенно рецидивирующий, является важным фактором риска раннего ХП.¹⁶

Ранняя диагностика может предотвратить развитие осложнений при соответствующем лечении.¹⁷ На поздних стадиях ХП необходимость обращения за медицинской помощью из-за развившихся осложнений возникает существенно чаще. Если на ранней стадии ХП не диагностируется, риск прогрессирования до стадии функциональной недостаточности

более высокий, как и вероятность развития нарушений минеральной плотности костной ткани и рака поджелудочной железы (РПЖ).^{18,19}

ОП может быть первым клиническим проявлением ХП. Частота прогрессирования от ОП до ХП составляет от 4 до 24%.^{20,21}

В связи с этим, ОП является важнейшим фактором риска развития ХП. Злоупотребление алкоголем и курение - это ведущие независимые предикторы для рецидивирующего ОП.

²² Эпизоды ОП периодически возникают у пациентов с наследственным панкреатитом (НП), что в конечном счете приводит к ХП.²³ Теория некроза-фиброза ПЖ поддерживает представление о рецидивирующем ОП как причине ХП.^{24,25} Гипотеза о первом приступе ОП (так называемом, сигнальном), который «сенсibiliзирует» ПЖ, и каждый последующий приступ ОП способствует увеличению выраженности воспаления и фиброза, приводя к потере структуры и функции железы.²⁶

Основываясь на анализе течения ХП и наличия латентного периода без клинических проявлений была разработана гипотеза «цепочки» патологии ПЖ, ведущая от ОП к РПЖ. В этой цепочке впервые использован термин «ранний ХП», ответствующий латентному периоду ХП. Были также представлены характеристики каждого этапа течения патологии ПЖ, обосновывающие целесообразность выделения на практике диагноза раннего ХП.²⁷

Yadav D. с соавторами выявили прогрессирование от ОП до ХП у 12,8% пациентов, при этом наиболее сильным прогностическим фактором для формирования ХП были злоупотребление алкоголем и курение. Кроме того, эти факторы являлись ведущим независимым предиктором для рецидива ОП.²² Воспаление и некроз вследствие повторяющихся эпизодов ОП приводят к формированию фиброзных изменений в ПЖ и, в итоге, выраженному фиброзу с обструкцией протоков.^{26,26}

Алкоголь, курение.

Алкоголь считается основной причиной ХП. По данным Wang L.W. с соавторами, в США злоупотребление алкоголем является этиологическим фактором заболевания почти в 50% случаев ХП.²⁸ По данным Takeyama Y., после первого приступа ОП, когда алкоголь являлся причиной, риск прогрессирования ОП до ХП составлял приблизительно 26%, что было существенно выше, чем при панкреатитах другой этиологии.²⁵ Согласно данным Yadav D. с соавторами, ХП развивается только у 3% лиц, злоупотребляющих алкоголем, что позволяет предположить, что другие факторы риска могут играть ключевую роль в прогрессировании заболевания в дополнение к эффектам алкоголя.²⁹ Экспериментальные модели дают основание полагать, что этанол увеличивает риск панкреатита при наличии

второго фактора риска, такого как курение.³⁰ Генетика также была определена в качестве фактора риска у лиц, злоупотребляющих алкоголем.³¹ Выявлена связь между генетическими вариантами CLDN2 у пациентов с алкоголизмом. CLDN2 является X-связанным геном, который кодирует белок claudin-2; этот белок повышено экспрессируется ацинарными клетками ПЖ во время стрессовых состояний и может способствовать воспалению при ХП.³²

Курение и употребление алкоголя часто сочетаются и могут способствовать развитию ХП синергически. Установлено, что курение является независимым фактором риска развития ХП. Курение повышает риск ХП в зависимости от дозы, причем вдвое увеличивался риск при курении менее одной пачки в сутки, и более чем в 3 раза увеличивался риск при курении одной или нескольких пачек в сутки. Для бросивших курить оценка относительного риска снижается до 1,4 (95% ДИ 1,1–1,9).³³ Кроме того, курение не только повышает риск развития ХП, но также увеличивает риск развития рака ПЖ с относительным риском 15,6 (95% ДИ 7,48–28,7) для курящих по сравнению с некурящими. Следовательно, прекращение курения может оказаться важным, поскольку оно может снизить риск возникновения ХП и рака ПЖ.

Генетические факторы

Диагноз наследственный панкреатит (НП) устанавливается с помощью генетического тестирования, но может быть подтвержден историей заболевания и семейной историей. Впервые НП был описан у шести членов семьи из трёх поколений в 1952 году. Все члены семьи имели раннее начало панкреатита, диагностированного до третьего десятилетия жизни. Наличие в анамнезе РОП в детском возрасте и семейного анамнеза рецидивирующего панкреатита. ХП у двух родственников первой степени родства или у трех родственников второй степени родства должно вызывать подозрение на возможный НП.³⁴ Со времени первого сообщения появились литературные данные с описанием множества генов, вовлеченных в развитие заболевания. Первый генетический дефект был обнаружен в 1996 году. Мутация гена PRSS1, который кодирует трипсин и вызывает НП. Обычно трипсин превращает неактивные панкреатические зимогены в активные пищеварительные ферменты в двенадцатиперстной кишке. Преждевременное превращение трипсиногена в трипсин приводит к активации панкреатических зимогенов в ткани ПЖ; в конечном счете происходит повреждение паренхимы ПЖ и ее фиброз, приводящий к РОП/ХП. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу с переменной экспрессией. ХП также был связан с мутациями потери функции. Гены SPINK1 и CTSC кодируют два разных белка, которые ингибируют трипсин. Потеря

функции SPINK1 и CTSC может привести к аутолизу ПЖ и панкреатиту.^{35,36} Мутации трансмембранного регулятора муковисцидоза (CFTR) также связаны с ХП. CFTR имеет решающее значение для секреторной функции протоковых клеток ПЖ, способствуя оттоку пищеварительных ферментов в двенадцатиперстную кишку, предотвращая панкреатит.³⁷ Было показано, что мутации CFTR связаны с ХП без легочных проявлений муковисцидоза. Недавние исследования показали, что злоупотребление алкоголем ингибирует функцию CFTR.³⁸

Анатомические особенности и обструктивные изменения.

Обструкция протоков, вторичная по отношению к воспалительным стриктурам или злокачественным новообразованиям, может привести к хроническому обструктивному панкреатиту. Врожденная особенность: расщепленная поджелудочная железа, известная в мировой литературе как *pancreas divisum*, может вызывать РОП и последующий ХП. Более высокая частота *pancreas divisum* наблюдалась у пациентов с мутацией CFTR³⁹, что позволяет предположить, что эта аномалия может действовать синергически с генетическими факторами.

Несмотря на множество различных этиологических факторов ХП, у 10–30% пациентов причина не идентифицируется.²⁴ Возможные механизмы раннего и позднего идиопатического ХП включают не диагностированные генетические дефекты и скрытое потребление алкоголя. Форма идиопатического раннего ХП — это тропический панкреатит, также известный как фиброкалькулезный панкреатический диабет. Он встречается в тропических регионах мира, с более высокой распространенностью в Южной Индии — 20–125 на 100 000 населения.⁴⁰

Патогенез и потенциал развития терапии

ХП возникает в результате длительного хронического воспаления и фиброза ПЖ.

Понимание этих процессов на клеточном и молекулярном уровне важно для создания будущих методов лечения в надежде предотвратить прогрессирование рецидивирующего ОП и ХП. Во время эпизодов ОП клетки паренхимы (ацинарные и протоковые) продуцируют провоспалительные цитокины, которые привлекают воспалительные клетки и приводят к дальнейшему повреждению и потенциальному некрозу тканей.

Распространение острого воспалительного ответа может привести к хроническому воспалению.^{41,42} На молекулярном уровне в моделях ХП было обнаружено, что определенное значение имеют звездчатые клетки ПЖ (ЗКПЖ).^{43,44} ЗКПЖ находятся в «неактивном» состоянии и расположены в экзокринной части ПЖ, окружающей

ацинарные и протоковые структуры, обеспечивая структуру базальной мембраны и организацию эпителия ПЖ. Тем не менее, при ХП они участвуют в патогенезе заболевания после превращения в активированное или миофибробластическое состояние.⁴⁵ В этом миофибробластическом состоянии ЗКПЖ продуцируют коллаген и другие белки внеклеточного матрикса, которые приводят к фиброзу; также они секретируют цитокины, способствующие в дальнейшем воспалительному процессу.⁴⁶ Фактор роста опухоли бета (ФНО-β) является цитокином, который играет ключевую роль в развитии фиброза посредством активации ЗКПЖ.^{47,44} При проведении экспериментальных исследований на животных моделях было показано, что механизм прогрессирования заболевания обусловлен взаимодействием между ЗКПЖ и ключевой воспалительной клеткой, альтернативно активированной макрофагом.⁴⁸ Альтернативно активированные макрофаги секретируют ФНО-β, который поддерживает ЗКПЖ в миофибробластическом состоянии, тем самым способствуя воспалению и фиброзу. В свою очередь, ФНО-β-стимулированные ЗКПЖ продуцируют ключевые цитокины, такие как интерлейкин (ИЛ)-4 и ИЛ-13, которые способствуют альтернативно активированному состоянию макрофагов. Данная прямая связь является основой для воспаления и фиброза. Показано, что курение путем влияния на ЗКПЖ способствует фиброзу ПЖ через ИЛ-22-путь.⁴⁹ Эти результаты указывают на то, что методы лечения, которые направлены на острое воспаление и предотвращение повторных эпизодов панкреатита, а также методы, тормозящие активность ЗКПЖ и их взаимодействие с иммунной системой, будут играть центральную роль в профилактике и лечении ХП. За последнее десятилетие достижения в понимании биологии ЗКПЖ, особенно в отношении их ведущей роли в фиброзе ПЖ при ХП, стали основой исследований, направленных на разработку целевых подходов для подавления процесса активации ЗКПЖ, чтобы предотвратить, замедлить и / или способствовать обратному развитию процесса фиброза, и тем самым затормозить прогрессирование заболевания. До настоящего времени большинство из этих новых методов лечения использовали в основном на экспериментальных моделях.

2.3 Классификация

В настоящее время идёт дискуссия о целесообразности выделения и возможности диагностики на практике РХП. Многие больные не имеют симптомов на стадии раннего ХП, а диагноз ставится на стадии доказанного панкреатита. Частота РХП точно не определена в связи со сложностью его диагностики. Пациенты РХП и предшествующими эпизодами острого панкреатита имели схожую с ХП клиническую картину.¹⁷

Для постановки диагноза и выбора тактики лечения имеет значение классификация. В конце 2007 г. группой немецких панкреатологов была опубликована классификация ХП, которая учитывает многофакторность риска развития ХП, является простой, объективной, позволяет распределить пациентов на категории в соответствии с этиологией, клинической стадией и тяжестью заболевания и была названная ими Международной классификацией. Авторы обозначили разработанную ими классификационную систему ХП аббревиатурой M-ANNHEIM (А – употребление алкоголя, N – воздействие никотина, N – пищевые факторы, H – наследственные факторы, E – факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ (эфферентные факторы), I – иммунологические факторы, M – редкие и метаболические факторы). Это первая классификация, позволяющая дать количественную оценку, направленная на унификацию анализа клинических, функциональных и структурных изменений ПЖ при ХП. Данная классификация охватывает практически все стороны течения заболевания, не требует инвазивных, в частности, морфологических методов исследования, использует доступную и понятную терминологию.⁵⁰ В соответствии с классификацией M-ANNHEIM, течение ХП разделяют на две фазы: бессимптомную (латентная или субклиническая) и с наличием клинических проявлений, которая делится на четыре стадии (I, II, III, IV), в каждой из которых выделяют подстадии, включаются случаи с развитием тяжелых осложнений: I стадия – без признаков экзокринной недостаточности ПЖ; II – с изолированной экзокринной (или сочетанной экзо- и эндокринной) недостаточностью, протекающей с болевым синдромом или без боли; III и IV стадии — с развитием обратимых (III) и необратимых (IV) осложнений ХП на фоне экзо- и эндокринной недостаточности ПЖ, но без болевого синдрома.⁵¹

Стадию «0» и стадию «a» первой фазы ХП можно оценить только ретроспективно, т. к. в это время отсутствуют клинические проявления. Стадия «b» бессимптомной фазы — это первый эпизод ОП, т. к. любой эпизод ОП у лиц из групп риска в дальнейшем может привести к развитию ХП.

Вторая фаза — клиническая манифестация ХП. Стадия I характеризуется абдоминальной болью при отсутствии клинических проявлений панкреатической недостаточности. Стадия II — развитие или экзокринной, или эндокринной недостаточности ПЖ как с наличием, так и отсутствием абдоминальной боли. Стадия III характеризуется наличием и экзокринной, и эндокринной недостаточности ПЖ. Стадия IV - абдоминальная боль может исчезнуть или значительно уменьшиться, что является следствием естественного течения болезни с

прогрессированием фиброза и функциональной недостаточности ПЖ. Уменьшение боли объясняется произошедшей ранее деструкцией нервных элементов ПЖ.

Система M-ANNHEIM классифицировала факторы риска ХП в 7 категорий:

1. потребление алкоголя: дозы алкоголя: чрезмерная > 80 г / день; повышенная - 20-80 г / день; умеренная – <20 г / сут; потребление никотина;
2. факторы питания, такие как калорийность, полученная из жиров и белков; гиперлипидемия;
3. наследственные факторы, ответственные за некоторые семейные, идиопатические и тропические случаи;
4. факторы эфферентных протоков, включающие расщеплённую, кольцевидную поджелудочную железу и другие врожденные аномалии поджелудочной железы, предрасполагающие к непроходимости ГПП, посттравматические рубцы протоковой системы, дисфункция сфинктера Одди;
5. аутоиммунный панкреатит;
6. различные метаболические и токсические нарушения, в том числе гиперкальциемия, гиперпаратиреоз, хроническая почечная недостаточность;
7. токсическое воздействие лекарственных препаратов, различные токсины.

Основные факторы риска и этиологические факторы подробно представлены в классификации TIGAR-O, версия 2 (2019). Для этиологической классификации ХП система TIGAR-O считается наиболее подходящей. Выделены основные причины и факторы риска ХП: токсико-метаболический, идиопатический, генетический, аутоиммунный, рецидивирующий и/или тяжелый острый и обструктивный панкреатит. Токсико-метаболические причины включают алкоголь, курение, гиперкальциемию, гиперлипидемию, хроническую почечную недостаточность, лекарственные средства, и токсины. Эти данные говорят о том, что точный сбор анамнеза важен для идентификации этиологии. Неправильно поставленный диагноз алкогольный ХП может стигматизировать пациента и отсрочить признание истинной причины болезни. Идиопатические, иначе – неясной этиологии, при более детальном рассмотрении могут переклассифицироваться, к примеру, в генетические или аутоиммунные.⁵¹

Для проведения раннего лечения ХП и предотвращения его прогрессирования, в 2009 году было предложено выделить ранний хронический панкреатит. В настоящее время принято считать, что можно поставить ранний или предполагаемый диагноз ХП при наличии трех или более из следующих признаков: увеличение концентрации ферментов ПЖ в крови и моче; повторяющиеся боли в верхней части живота; непрерывное чрезмерное употребление

алкоголя (> 80 г алкоголя в день); семейный анамнез наследственного ХП или известные спорадические мутации высокого риска; нарушение экзокринной функции ПЖ.⁵²

Для поздней или конечной стадии ХП морфологические изменения, характерные для фиброза, а также наличие расширения и деформации протоков, кальцинатов или атрофии могут быть обнаружены с помощью методов визуализации, а функциональные нарушения можно оценить с помощью функциональных тестов. Из-за отсутствия специфической клинической картины и морфологических изменений диагностировать ХП на ранней стадии сложно.

3. Диагностика хронического панкреатита на ранней стадии.

3.1 Клинические проявления.

Трудности в ранней диагностике ХП связаны, прежде всего, с неспецифическими клиническими проявлениями. Постоянная умеренная боль с периодическими эпизодами сильной боли описывают 45% пациентов. ОП, особенно рецидивирующий, является важным фактором риска РХП.¹⁶

Ранняя диагностика может предотвратить развитие осложнений при соответствующем лечении.¹⁷ Следует заметить, что у некоторых пациентов ХП на ранней стадии протекает бессимптомно, а стеаторея и сахарный диабет, вторичный по отношению к экзокринной дисфункции могут быть первыми клиническими проявлениями ХП без болевого синдрома.⁵³

ХП на поздних стадиях требует более частого обращения за медицинской помощью из-за развившихся осложнений. Общеизвестно, что ведущими в клинической картине ХП являются абдоминальный болевой синдром и синдромы экзокринной и эндокринной недостаточности ПЖ. Болевой синдром при ХП неспецифичен. Боли носят преимущественно постпрандиальный характер. Возможны краткие рецидивирующие эпизоды боли с безболевыми периодами длительностью до нескольких лет и длительные периоды стойкой боли или множество часто рецидивирующих приступов интенсивной боли. Обычно первые несколько лет в начале заболевания характеризуется доминированием болевого синдрома. Затем, по мере утраты ткани ПЖ и замещения ее соединительной тканью, боль уменьшается, и на первый план выходят проявления функциональной недостаточности ПЖ. Примерно у 10% больных алкогольным ХП абдоминальная боль отсутствует, диагноз устанавливается при развитии симптомов экзокринной или эндокринной недостаточности ПЖ при обследовании по поводу сопутствующей патологии.

Объективный осмотр при обострении ХП имеет ориентировочное диагностическое значение. При преимущественном поражении головки ПЖ определяется болезненность в холедохопанкреатической зоне Шоффара: область живота, ограниченная срединной линией тела и линией, проведенной от пупка вправо вверх под углом 45° и в точке Дежардена: на 6 см выше пупка по линии, соединяющей пупок с правой подмышечной впадиной. При поражении тела железы максимум болезненности наблюдается в зоне Губергрица – Скульского: аналогична зоне Шоффара, но расположена слева и точке Губергрица: аналогична точке Дежардена, но находится слева. При локализации процесса в хвостовой части железы отмечается болезненность в точке Мейо – Робсона: граница наружной и средней трети линии, соединяющей пупок и середину левой рёберной дуги. Сзади данная точка проецируется в левый рёберно-позвоночный угол (Рис.1).



Рис. 1. Зоны боли при хроническом панкреатите.

3.2 Лабораторные данные.

При ОП активность амилазы и липазы крови повышена, тогда как при ХП сывороточные показатели этих ферментов обычно нормальные или слегка повышены из-за потери функциональной экзокринной ткани ПЖ вследствие фиброза ПЖ. Количество лейкоцитов и уровень электролитов, как правило, не изменены, если только не произошло снижение потребления, имеют место рвота или функциональная недостаточность ПЖ. Может быть повышен уровень билирубина и щелочной фосфатазы в сыворотке крови, что свидетельствует о компрессии внутрипанкреатической части желчного протока, отеком, фиброзом или раком ПЖ. В ряде исследований было отмечено повышение уровня ФНО-β. В других исследованиях сообщалось об увеличении содержания в крови матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α)⁵⁴ и растворимого факталакина.⁵⁵ Интересно, что уровень ИЛ-22 также был повышен у курящих пациентов с ХП.⁴⁹ Таким образом, необходимы дополнительные исследования для выявления, проверки и валидации новых клинических биомаркеров активности заболевания и облегчения ранней диагностики ХП.

До настоящего времени нет специфических лабораторных тестов, характерных для ХП. Основным маркером ХП принято считать амилазу, однако это мнение не совсем верно. Амилаза — пищеварительный фермент, в основном секретируемый поджелудочной железой и слюнными железами, а также присутствующий в других органах в минимальных количествах, в таких как лёгкие, маточные трубы, предстательная железа, печень. Существуют различные формы амилазы, присущие разным органам: амилаза слюны, амилаза поджелудочной железы, амилаза, присутствующая в некоторых опухолях. Амилаза является часто измеряемым ферментом из-за доступности экономически эффективных и легко автоматизированных методов и используется преимущественно для диагностики заболеваний поджелудочной железы. Однако при ХП амилаза может иметь нормальные значения. Амилаза является чувствительным маркером острого панкреатита, но имеет низкую специфичность, поскольку может быть повышена при многочисленных состояниях, не связанных с поджелудочной железой. В случаях повышенного уровня амилазы и недостаточного количества доказательств панкреатита необходимо рассмотреть альтернативные причины гиперамилаземии.⁵⁶

Существует ряд других заболеваний, при которых выявляется повышенный уровень амилазы в сыворотке крови. К ним относятся такие заболевания, как заболевания дыхательных путей, сердца, печени, острая гипоксия, желчнокаменная болезнь, сахарный диабет, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные опухоли, почечная недостаточность, внутри- и внебрюшинные операции, травмы, булимия, нервная анорексия, дислипидемия, макроамилаземия, семейная гиперамилаземия.⁵⁷

Поджелудочная железа и слюнные железы – два органа, на долю которых приходится почти вся активность амилазы в сыворотке крови у здоровых.⁵⁸

Амилаза в основном выделяется поджелудочной железой (40-45%) и слюнными железами (55-60%) и продуцируется в двух изоформах: амилаза Р-типа, которая секретируется поджелудочной железой, и амилаза S-типа, которая секретируется слюнными железами. Клиренс амилазы происходит через почки (25%) и ретикулоэндотелиальную систему (75%).⁵⁹

Выделяют четыре типа гиперамилаземии: поджелудочной железы, слюнных желез, мегаамилаземия и смешанная гиперамилаземия.⁶⁰ которые в основном обусловлены патологическими изменениями в органах, секретирующих амилазу, и нарушением метаболического клиренса. Гиперамилаземия возникает из-за повышенной скорости поступления амилазы в кровь и/или снижения метаболического клиренса этого фермента.

Наиболее распространенные причины, такие как острый панкреатит любой этиологии, травма поджелудочной железы или слюнных желез приводят к накоплению секрета железы в крови, что приводит к гиперамилаземии. Однако имеются и другие причины гиперамилаземии.

Макроамилаземия – редкое, но доброкачественное состояние, возникающее из-за циркулирующих макроамилазных комплексов, которые не могут быть выведены из организма гломерулярным аппаратом почек вследствие больших размеров.

Макроамилаземия нередко ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, язвенный колит, болезнь Крона, целиакия.^{61,62} Существует несколько теорий образования макроамилазы. По одной теории антитела к чужеродным антигенам перекрестно реагируют и связываются с амилазой крови. Другая, дисрегуляторная теория, объясняет образование макроамилазы вследствие нарушения иммунной толерантности, которое возникает при аутоиммунных заболеваниях.⁶³ При этом синтезируются аутоантитела (в большинстве случаев иммуноглобулин А, реже – иммуноглобулин G), образующие комплексы с амилазой слюнных желез или поджелудочной железы.⁶⁴ В исследовании Mishler J.M., et al. было показано, что макроамилаземия может быть индуцирована ятрогенно. Здоровым добровольцам вводили коллоидный раствор гидроксиэтилкрахмала (ГЭК), в результате чего у них развивалась макроамилаземия. По мере того, как молекулы ГЭК разрушались, макроамилаземия разрешалась.⁶⁵ Также было высказано предположение, что поликлональная гаммапатия, развивающаяся при аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваниях, может увеличить вероятность развития макроамилаземии, описана макроамилаземия при лимфоме, множественной миеломе.^{61,62} Кроме того, глюкокортикостероиды (ГКС) и препараты 5-аминосалициловой кислоты могут приводить как к острому панкреатиту, так и к бессимптомной гиперамилаземии.^{66,67,68}

3.3 Инструментальные исследования

Лучевая диагностика раннего ХП.

Несмотря на активное развитие методов лучевой диагностики, до сих пор не сформировано единых стандартизированных критериев и не описано патогномоничных симптомов раннего ХП. Это связано с тем, что ранний ХП характеризуется слабовыраженными морфологическими изменениями. В повседневной клинико-диагностической практике это приводит к поздней диагностике ХП, когда появляются признаки необратимого фиброзно-воспалительного процесса, такие как прогрессирующая кальцификация и формирование стриктур протоковой системы поджелудочной железы. Только комплексный анализ

результатов клинической, лабораторной и лучевой диагностики позволяет дифференцировать ранний ХП.⁹

В настоящее время общепринятой считается позиция, установленная Консенсусом ведущих мировых панкреатологических сообществ, согласно которым диагноз раннего ХП не может быть установлен только по данным методов лучевой диагностики. Это связано с тем, что многие признаки раннего ХП обусловлены изменениями поджелудочной железы при слабой степени выраженности панкреатического фиброза, который может встречаться у пациентов пожилого и старческого возраста, при длительном течении сахарного диабета вне зависимости от его типа, а также у лиц, злоупотребляющих алкоголем и курением без острого панкреатита в анамнезе.¹⁶ Таким образом, остается актуальным классический подход к диагностике ХП, в том числе раннего, согласно которому диагноз основывается на сочетании анализа истории заболевания, факторов риска, результатов визуализации, эндоскопии и оценки функции ПЖ.⁶⁹ Тем не менее из данного положения следует, что методы лучевой диагностики все же являются равноправным компонентом в диагностике раннего ХП. В связи с этим, Объединенным Европейским гастроэнтерологическим обществом предложены следующие критерии диагностики раннего ХП: деформированный проток ПЖ > 3 мм; гиперэхогенная стенка протока ПЖ и ее неравномерность.^{70,71}

3.3.1 Ультразвуковое исследование в диагностике раннего хронического панкреатита.

Ультразвуковое исследование наиболее часто используется для визуализации изменений ПЖ при ХП, благодаря своей безопасности, неинвазивности, возможности неоднократного применения в динамике, общедоступности и низкой себестоимости.

Однако, метод УЗИ не лишен ряда недостатков, среди которых аппарато- и операторозависимость, что существенно снижает информативность метода и воспроизводимость его результатов.⁷²

Даже для поздних форм ХП чувствительность и специфичность УЗИ широко варьирует, составляя 37-94% и 48-100%, соответственно.⁷³ Это обусловлено высокой вариабельностью УЗ-картины ПЖ при ХП, которая зависит как от этапа течения заболевания, что актуально для диагностики раннего ХП, когда изменения выражены слабо, так и от функционального состояния пищеварительного тракта пациента, степень развития абдоминальной и ретроперитонеальной жировой клетчатки, а также от особенностей анатомии ПЖ.⁷²

При раннем ХП УЗ-картина ПЖ приближается к нормальной, однако могут встречаться отклонения, развивающиеся в результате слабовыраженных изменений органа. Размеры ПЖ при этом чаще всего соответствуют нормальным (головка до 30 мм, тело до 20 мм,

хвост до 30 мм), а контур органа ровный и четко отграниченный от окружающих тканей (рис.2). Появление деформации контура железы или его бугристости свидетельствует в пользу перехода от раннего ХП к более поздним этапам течения заболевания. Главный панкреатический проток при раннем ХП не расширен (до 2 мм), однако в ходе неконтролируемого течения заболевания в динамике можно заметить легкую деформацию стенок боковых ветвей главного панкреатического протока за счет начальных этапов перидуктального фиброза. Однако, это зафиксировать можно только в некоторых наблюдениях и исключительно с использованием высокоразрешающей аппаратуры. Деформация главного панкреатического протока или неравномерность его диаметра свидетельствует о наличии продвинутых этапов ХП. Гиперэхогенные включения – кальцинаты – в главном панкреатическом протоке и его ветвях, характерные для поздней формы ХП, кальцифицирующего панкреатита, при раннем ХП не встречаются. Поэтому их отсутствие при УЗИ не может считаться диагностическим критерием исключения этого заболевания.

Сложным параметром оценки состояния ПЖ является эхогенность, которая при раннем ХП может оставаться нормальной, но в ходе развития данного заболевания появляется тенденция к ее повышению (рис. 2,3). Важно помнить о возможности гипердиагностики ХП при липоматозе и возрастных изменениях ПЖ, если опираться только на повышение эхогенности. В отличие от ХП, при липоматозе эхогенность повышается достаточно равномерно. Однако при начальном липоматозе жировая ткань не замещает ткань железы полностью, а определяется в виде отдельных включений или занимает отделы железы неравномерно, что делает дифференциальную диагностику затруднительной. При естественных возрастных изменениях эхогенность повышается равномерно во всех отделах, в отличие от ХП.⁷²

В связи с высказанным можно сделать вывод, что в настоящее время УЗИ постепенно теряет свое значение в диагностике ХП, особенно если встает вопрос о распознавании раннего ХП.^{74, 12}

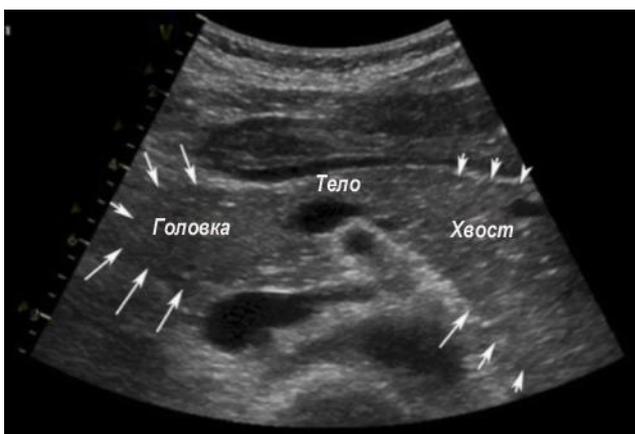


Рис. 2. Эхограмма ПЖ в норме и при раннем ХП. Показаны отделы ПЖ.

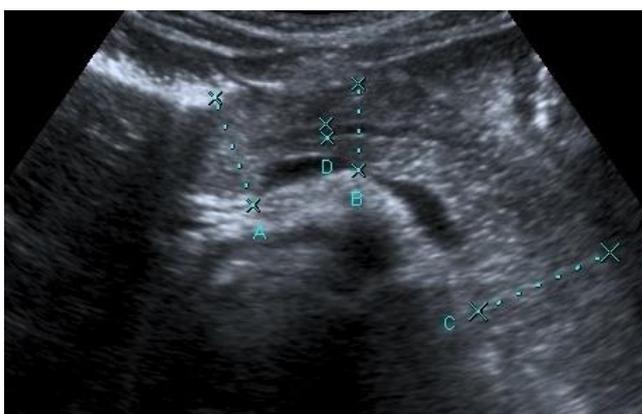


Рис. 3. Эхограмма поджелудочной железы с признаками неоднородной эхогенности ПЖ и начальных признаков деформации главного панкреатического протока. Показаны места измерения головки (А), тела (В), хвоста (С) и главного панкреатического протока (D)

3.3.2. Компьютерная томография в диагностике раннего хронического панкреатита

Компьютерная томография с внутривенным контрастированием (КТ) является наиболее эффективным методом первичной диагностики ХП, при использовании которого помимо формы железы можно изучить состояние протоков. КТ представляет собой метод послойного исследования строения человека с помощью рентгеновского излучения, основным преимуществом которого, отличающего от классического рентгеновского исследования, является отсутствие проекционного наложения органов и тканей при получении диагностического изображения. Основной недостаток методики заключается в лучевой нагрузке и необходимости применения рентгеноконтрастных препаратов для визуализации паренхиматозных органов и кровеносных сосудов. Чувствительность КТ для распознавания ХП составляет 75% (95% ДИ: 66-83), специфичность - 91% (95% ДИ: 81–96).^{75,76} Кроме того, КТ обладает широкими возможностями для диагностики новообразований ПЖ и заболеваний других органов брюшной полости, а также может использоваться для наблюдения за развитием ХП и его осложнений.^{77,70,71}

Для получения высококачественных изображений ПЖ следует проводить исследования с использованием мультidetекторных компьютерных томографов (не менее 16 рядов детекторов) с толщиной среза не более 1,5 мм и шагом реконструкции не более 1 мм. Для внутривенного контрастирования применяют неионные рентгеноконтрастные препараты с содержанием йода 350-370 мг/мл, которые вводят со скоростью не менее 3-3,5 мл/с в объеме до 100 мл в зависимости от массы тела пациента из расчета 1 мл/кг. Исследования проводят в мультифазном режиме с обязательным сканированием в бесконтрастную, раннюю артериальную, позднюю артериальную, венозную и отсроченную фазы.⁷⁸

Применение КТ при подозрении на развитие у пациента раннего ХП позволяет выявить неоднородность паренхимы ПЖ и начальные гипотрофические изменения (рис. 4).⁷⁹

Последние проявляются в виде несоответствия размеров железы нормальным анатомическим размерам (в среднем, головка до 30 мм, тело до 20 мм, хвост до 30 мм), которые неодинаковы в разных возрастных группах.^{80,81}

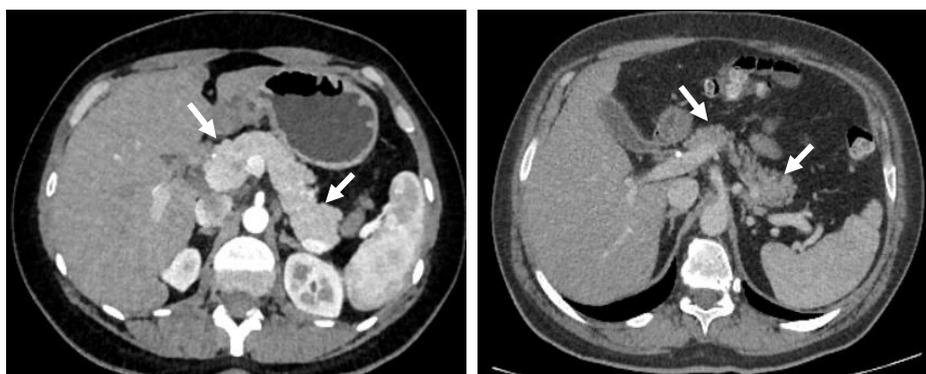


Рис. 4. Компьютерные томограммы в аксиальной плоскости. КТ-картина ПЖ у пациентов с клинико-лабораторными признаками раннего ХП и разным состоянием ее паренхимы. Стрелками показана ПЖ.

Однако для выявления раннего ХП, КТ с внутривенным контрастированием имеет ограниченную ценность, поскольку паренхиматозные и протоковые изменения в такой ситуации незначительны.^{82,16} Визуальная диагностика ХП не учитывает клинические проявления и активность заболевания, которые могут не коррелировать напрямую с морфологическими изменениями, видимыми при стандартной КТ.^{83,84} Начальные признаки фиброзных изменений раннем ХП не имеют явных проявлений при КТ.^{85,16} Использование специальной методики постобработки результатов КТ, разработанной в ГБУЗ МКНЦ имени А.С. Логинова, позволяет распознавать фиброз ПЖ и дифференцировать их степень.⁸⁶ Авторами показано, что при легкой степени фиброза ПЖ, являющейся морфологической основой раннего ХП, снижается значение коэффициента соотношения контрастирования, при этом определяется также понижение значений

рентгеновской плотности тканей ПЖ, измеряемых при КТ. Внедрение этой методики планируется в ближайшем будущем по завершении разработки программного обеспечения, находящегося на данный момент на этапе разработки.⁸⁷ Таким образом, несмотря на ограниченные возможности в диагностике раннего ХП, использование КТ с внутривенным контрастированием позволяет исключить появление изменений ПЖ, характерных для более поздних форм ХП, а также его осложнений.⁷⁷ Кроме того, с помощью КТ можно своевременно диагностировать новообразования ПЖ и сопутствующие заболевания органов брюшной полости.⁸⁷

3.3.3. Магнитно-резонансная томография в диагностике раннего хронического панкреатита

Магнитно-резонансная томография (МРТ) – это современный метод неинвазивной визуализации организма, основанный на принципе ядерного магнитного резонанса, следовательно не использующий ионизирующее излучение. Изображение формируется за счет комбинации магнитного поля и радиочастотных последовательностей. При активации электромагнитного поля аппарата атомы водорода, присутствующие в молекулах воды и липидов, резонируют, создавая слабые радиочастотные колебания. За счет этого МРТ обладает высоким мягкотканым разрешением, позволяющим выявить структурные изменения во внутренних органах. Основные последовательности МРТ включают T1-взвешенные изображения (хорошо визуализируются анатомические структуры), T2-взвешенные изображения (обнаруживают патологические изменения, такие как отек или воспаление), а также протонно-взвешенные изображения (чаще используются для оценки структуры тканей. Для контрастирования при МРТ используются парамагнитные контрастные препараты – хелатные соединения гадолиния, усиливающие сигнал от тканей в T1-ВИ, что помогает дифференцировать изменения в паренхиматозных органах.⁸⁸

МРТ и МР-холангиопанкреатография (МРХПГ) может быть эффективна в обследовании пациентов с подозрением на ранний ХП и отсутствием изменений при КТ (рис. 5). К признакам потенциально эффективным для диагностики раннего ХП относятся начальная дилатация главного панкреатического протока и деформация его боковых ветвей. Однако размеры железы чаще соответствуют нормальным (в среднем, головка до 30 мм, тело до 20 мм, хвост до 30 мм). Однако, при подозрении на ранний ХП следует помнить о возрастных различиях размеров ПЖ.^{80,81}

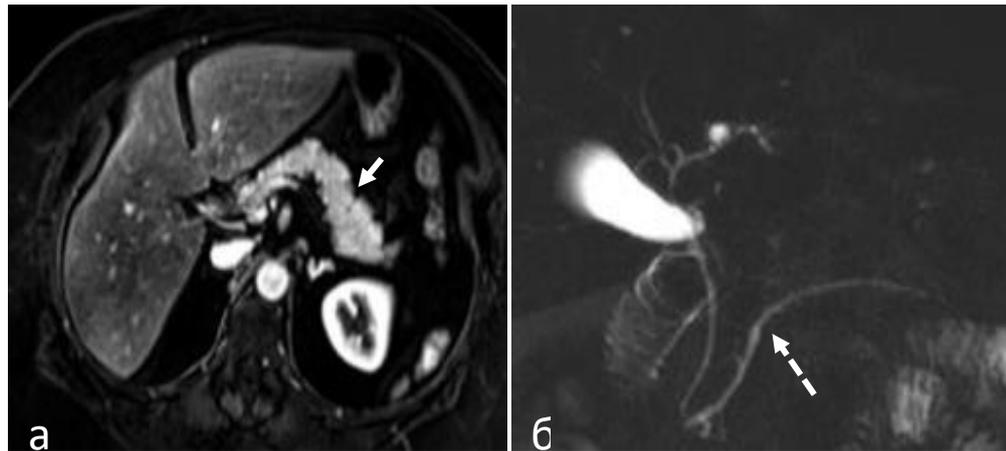


Рис. 5. МРТ у пациентов с клинико-лабораторными признаками раннего ХП: а - магнитно-резонансная томограмма в аксиальной плоскости в T1-взвешенном изображении после внутривенного контрастирования, сплошной стрелкой показана ПЖ; б – МР-холангиопанкреатограмма, пунктирной стрелкой показан главный панкреатический проток.

При МРТ возможна количественная оценка тяжести фиброза и экзокринной дисфункции ПЖ, к которым относятся диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), МР-эластография и T1-картирование паренхимы ПЖ. Наиболее подробно особенности применения МРТ для исследования структурных изменений ПЖ при ХП, в том числе раннем, рассмотрено в исследовании MINIMAP.⁸⁹ Авторами показано, что T1-взвешенная последовательность при МРТ имела высокую чувствительность (77%, $P < 0,0001$) и специфичность (83%, $P < 0,0001$) для выявления изменений паренхимы ПЖ, связанных с экзокринной дисфункцией, и может быть полезна для ее оценки при раннем ХП. Другое исследование показало, что многопараметрическое картирование МРТ (комбинация T1, T2 и карты по измеряемому коэффициенту диффузии) повысили диагностическую эффективность распознавания раннего ХП по сравнению с МРХПГ (чувствительность: 91,54%; специфичность: 85,81%; $P < 0,001$). **Ошибка! Закладка не определена.**

Новые возможности для диагностики раннего ХП открываются при применении секретин-стимулированной МРХПГ, которая позволяет судить о наличии признаков раннего ХП даже при отсутствии изменений при стандартной МРТ и МРХПГ. **Ошибка! Закладка не определена.**⁹⁰ Секретин – это пептидный гормон, состоящий из 27 аминокислотных остатков, вырабатываемый S-клетками слизистой оболочки тонкой кишки, в ответ на поступление пищи и кислоты в двенадцатиперстную кишку. Секретин стимулирует секрецию бикарбоната и панкреатического сока экзокринными клетками. Секретин индуцирует расслабление сфинктера Одди.⁹¹ Секретин-стимулированная МРХПГ может быть применена для исследования анатомии протока поджелудочной железы, с целью выявления

любых его патологических изменений, объема ПЖ.⁹² Более углубленное изучение результатов МРТ, а именно оценка изменения интенсивности сигнала на T1-взвешенных изображениях до и после внутривенной стимуляции секретинотом отражает изменения секреции бикарбонатов, характерные для раннего ХП (рис. 6). Применение этого подхода позволяет достичь 77% чувствительности при 83% специфичности в диагностике раннего ХП с помощью секретин-стимулированной МРТ.⁹³

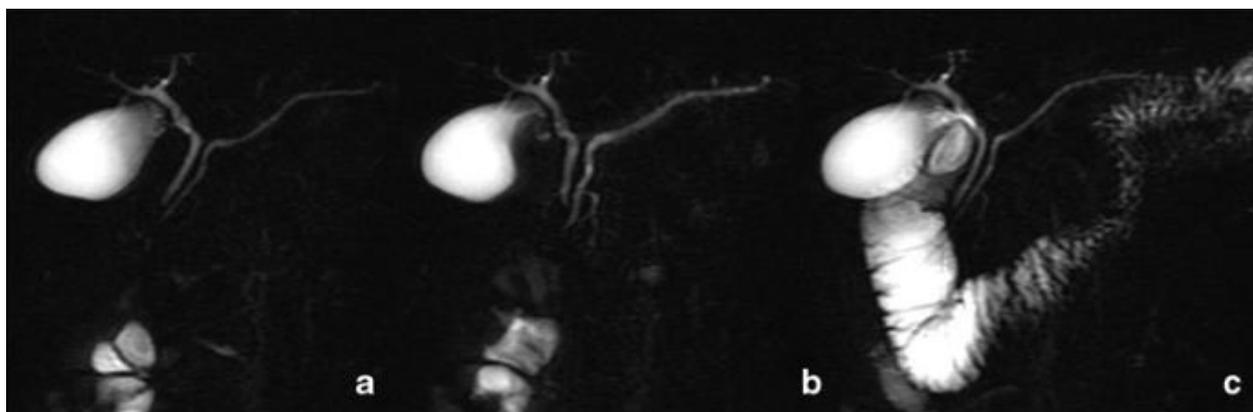


Рис. 6. Секретин-стимулированная МРХПГ из⁹⁴: а – нормальная МР-холангиопанкреатограмма; б – МР-холангиопанкреатограмма с признаками расширения единичных боковых ветвей главного панкреатического протока у пациента с клинико-лабораторными признаками раннего ХП; с – МР-холангиопанкреатограмма у того же пациента через 15 мин после внутривенного введения секретина, обращает на себя внимание дилатация двенадцатиперстной кишки, трактуемая авторами как признак сохранного функционального резерва ПЖ.

Кроме того, при секретин-стимулированной МРТ можно оценить изменения структуры ПЖ, изучая изменения кровотока в внутриорганных сосудах и перфузии ее тканей. Эти показатели изменяются в 1,5-2 раза после внутривенного введения секретина в дозе 1 МЕ/кг. Это подход имеет пока научное значение и исследуется, но может быть многообещающим для диагностики раннего ХП.⁹⁵

3.3.4. Эндоскопическое ультразвуковое исследование в диагностике раннего хронического панкреатита

Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндоУЗИ, эндосонография) обеспечивает получение изображений паренхимы ПЖ и панкреатических протоков, коррелирующих с морфологическими изменениями, что определяет значимость метода, как одного из ведущих для лучевой диагностики раннего ХП. Разработка и внедрение дополнительных методов эндоУЗИ таких, как эластография, возможность выполнения тонкоигольной биопсии значительно расширили роль метода в диагностике раннего ХП. Сейчас эндоУЗИ является единственным методом, применение которого для диагностики раннего ХП,

рассматривается мировым научным сообществом как эффективное для практического здравоохранения. Эндосонографические диагностические критерии ХП Роузонта впервые опубликованы в 2008 г. Классификация Роузонта стала основной для выделения критериев раннего ХП, которые были впервые предложены в 2009 г. Японским гастроэнтерологическим обществом, а затем уточнены в 2019 г. Исследовательским Комитетом по трудноизлечимым заболеваниям ПЖ при поддержке Министерства здравоохранения, труда и благосостояния Японии.^{96,97}

Согласно Японским рекомендациям 2019 г. наличие раннего ХП определяется следующими эндосонографическими критериями (рис.7):

1. гиперэхогенные очаги > 2 мм, не дающие акустической тени;
2. гиперэхогенные тяжи ≥ 3 мм, расположенные как минимум в 2 различных направлениях относительно плоскости изображения;
3. дольчатость паренхимы ПЖ без сотовой структуры (>5 мм, несмежные дольки);
4. дольчатость паренхимы ПЖ с наличием сотовой структуры (≥ 3 смежных долек);
5. гиперэхогенная стенка панкреатического протока (эхогенная, отчетливая структура $>50\%$ всего главного панкреатического протока в теле и хвосте);
6. расширенная боковая ветвь, расширенные (>3 трубчатых анэхогенных структур, каждая размером ≥ 1 мм в ширину) панкреатические ответвления протоков.

Пациенты с более 2-мя критериями среди (3)–(6), но без (1) и (2) после исключения других заболеваний поджелудочной железы оцениваются, как имеющие «возможный хронический панкреатит». Таким пациентам рекомендуется повторное исследование через 3 месяца. Пациенты с наличием (3) или (4), у которых исключены другие заболевания поджелудочной железы, могут иметь ранний хронический панкреатит и нуждаются в дальнейшем наблюдении.

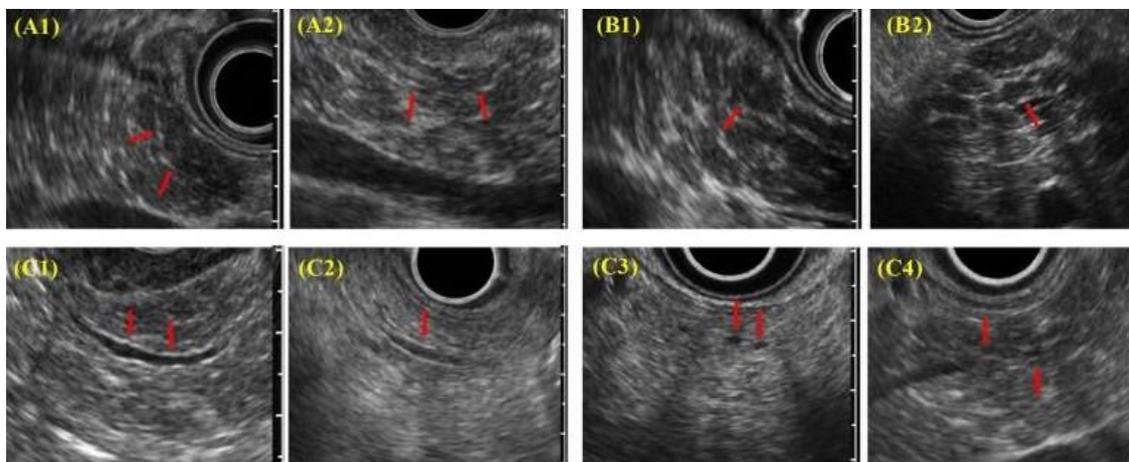


Рис. 7. Эндосонографические критерии раннего ХП: А1, А2 - гиперэхогенные очаги без тени или с тяжами; В1, В2 - дольчатость паренхимы ПЖ без сотовой структуры и с сотовым рисунком; С1, С2 - гиперэхогенные стенки главного панкреатического протока; С3, С4 - расширенные боковые ответвления.

ЭндоУЗИ-эластография обеспечивает качественную количественную (эластометрия) оценку эластичности тканей и является перспективным инструментом для объективизации диагноза раннего панкреатита (рис.8) ^{98,98}

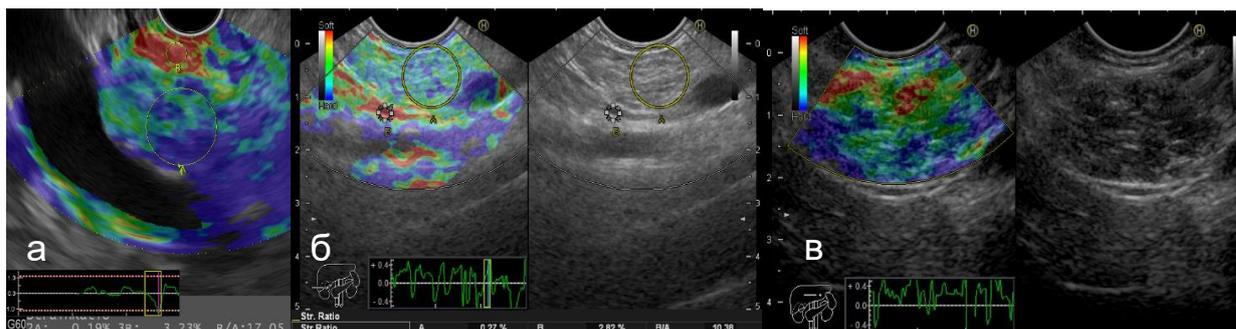


Рис. 8. Эластография и эластометрия при раннем ХП: а – головки ПЖ, б – тела ПЖ, в – хвоста ПЖ.

Методика контрастного усиления при эндосонографии (эндоУЗИ-КУ) позволяет получить информацию о васкуляризации и указывает на закономерности распределения кровотока в нормальной и пораженной ткани поджелудочной железы. В настоящее время контрастное усиление широко используется для выявления мелких новообразований, дифференциальной диагностике кистозных и солидных новообразований паренхимы ПЖ, повышении результативности токоигольной биопсии, однако в диагностике раннего панкреатита требует дальнейшего изучения.⁹⁹

Тонкоигольная биопсия под контролем эндосонографии (эндоУЗИ-ТИБ) может способствовать раннему выявлению панкреатита. Рабочая группа международного консенсуса по ХП в своих рекомендациях указывают на наличие потенциала эндоУЗИ-ТИБ в диагностике и стадировании ХП, но подчеркивают оператор-зависимую точность метода. По данной причине не рекомендуется использовать эндоУЗИ-ТИБ для диагностики раннего ХП из-за возможных осложнений, связанных с биопсией, включая острый панкреатит и постоянную боль в животе без повышения уровня ферментов, субъективного характера гистологической интерпретации.^{100,76}

Перспективы лучевой диагностики раннего хронического панкреатита

В настоящее время методы лучевой и комбинированной диагностики (в первую очередь, эндоУЗИ) не позволяют осуществлять точную диагностику раннего ХП, как это

происходить при распознавании и стадировании более поздних этапов развития ХП, таких как кальцифицирующий или кистозный ХП. Однако, постоянное развитие методов лучевой диагностики и медицинской науки вообще неизбежно приведет к разработке эффективных подходов к своевременному выявлению раннего ХП.

4. Алгоритм

Диагностика РХП базируется на комплексной оценке клинической картины, включая анализ анамнеза, факторов риска, данных визуализации (КТ, МРТ с холангиопанкреатографией), эндоскопических методов (эндосонография) и функциональных тестов (фекальная эластаза-1, секретин-стимулированные тесты). Согласно рекомендациям Американской гастроэнтерологической ассоциации (AGA) и Европейской группы по изучению поджелудочной железы (EuPanEU), ключевыми диагностическими критериями являются структурные изменения протоковой системы (по данным КТ/МРТ) и стойкое снижение экзокринной функции ПЖ. Однако ранняя диагностика ХП остаётся сложной из-за неспецифичности симптомов и ограниченной чувствительности методов визуализации на доклинической стадии. Неудовлетворительные результаты лечения ХП связаны с многогранностью патогенеза заболевания и поздней диагностикой.

Ключевым этапом в диагностике РХП являются выявление факторов риска панкреатита, наличие болевого синдрома, минимальные морфологические изменения, распознаваемые с помощью инструментальных методов обследования, и, главное, динамическое наблюдения за развитием данных факторов и изменений у пациента. При повторном обследовании через 6 месяцев, если результат отрицательный, то есть диагноз РХП не подтверждается, то следует рассмотреть заболевания со схожей клинической картиной. Алгоритм диагностики РХП представлен на рис. 9.

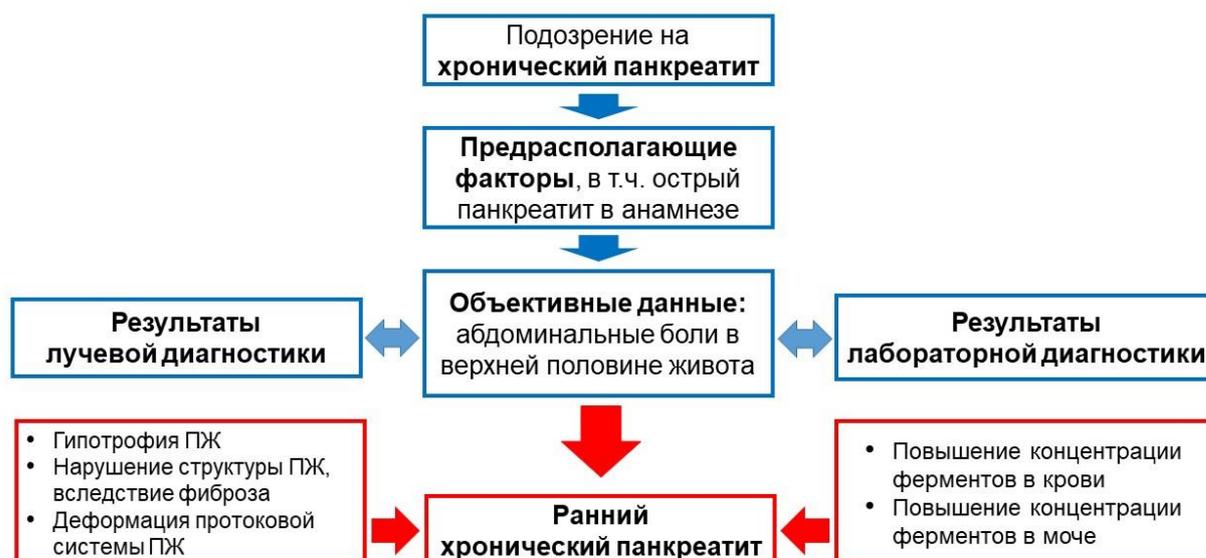


Рис. 9 Алгоритм диагностики раннего хронического панкреатита

5. Заключение.

Современная диагностика РХП представляет собой комплексный процесс, требующий интеграции клинических, инструментальных и лабораторных методов на основании понимания этиологии и факторов риска. Несмотря на значительные достижения, раннее выявление заболевания остаётся сложной задачей из-за низкой специфичности симптомов и ограниченной чувствительности традиционных подходов.

Лабораторная диагностика, основанная на определении активности амилазы, малоинформативна на ранних стадиях ХП. Перспективными направлениями являются поиск новых биомаркеров и дальнейшее изучение генетических факторов.

Методы медицинской визуализации занимают важное место в диагностике РХП, хотя возможности ее ограничены. Эндоскопическое ультразвуковое исследование занимает центральное место благодаря высокой разрешающей способности в оценке паренхиматозных и протоковых изменений. КТ и МРТ позволят в ряде ситуации помочь в своевременной диагностике РХП.

Генетический скрининг становится ключевым инструментом при подозрении на наследственный или идиопатический ХП. Так, мутации в генах **PRSS1** (наследственный панкреатит), **SPINK1** (ингибитор трипсина), **CFTR** (муковисцидоз) и **CTRC** (химотрипсин С) ассоциированы с повышенным риском фиброза ПЖ. Выявление патогенных вариантов

этих генов позволит стратифицировать риск и обосновать необходимость динамического наблюдения даже при отсутствии структурных изменений, однако полномасштабные исследования данной проблемы еще не завершены¹⁰¹.

Таким образом, задача выявления РХП достаточно сложна, но ключевым подходом к ее решению является анализ клинических данных, анамнеза и факторов риска, а также результатов применения методов лучевой диагностики. Кроме того, важнейшее значение для распознавания ранних изменений при ХП имеет выделение групп риска прогрессирования ХП.

Многообещающим подходом к диагностике раннего ХП является применение технологий искусственного интеллекта, позволяющих объединять результаты различных диагностических модальностей, а также инновационных технологических разработок, неинвазивно анализирующих функциональное состояние ПЖ, попутно с оценкой ее структурных изменений.^{102,103}

Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку неинвазивных эффективных методов диагностики РХП, что позволит улучшить прогноз течения заболевания и снизить частоту поздних форм ХП.

Литература.

- ¹ Qi-Chao Ge, Christoph F Dietrich, Manoop S Bhutani et al. Comprehensive review of diagnostic modalities for early chronic Pancreatitis // *World J Gastroenterol*. 2021 July 21; 27(27): 4252-4483.
- ² T. Shimosegawa, K. Kataoka, T. Kamisawa, H. Miyakawa, H. Ohara, T. Ito, et al. The revised Japanese clinical diagnostic criteria for chronic pancreatitis. *J Gastroenterol*, 45 (6) (2010), pp. 584-591.
- ³ D.L. Conwell, L.S. Lee, D. Yadav, D.S. Longnecker, F.H. Miller, K.J. Mortele, et al. American pancreatic association practice guidelines in chronic pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines/ *Pancreas*, 43 (8) (2014), pp. 1143-1162.
- ⁴ D.C. Whitcomb, T. Shimosegawa, S.T. Chari, C.E. Forsmark, L. Frulloni, P. Garg, et al. International consensus statements on early chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the international association of pancreatology, American pancreatic association, Japan pancreas society, PancreasFest working group and European pancreatic club. *Pancreatology*, S1424–3903 (18) (2018).
- ⁵ S.T. Amann, D. Yadav, M.M. Barmada, M. O'Connell, E.D. Kennard, M. Anderson, et al. Physical and mental quality of life in chronic pancreatitis: a case-control study from the north American pancreatitis study 2 cohort. *Pancreas*, 42 (2) (2013), pp. 293-300.
- ⁶ J.D. Machicado, S.T. Amann, M.A. Anderson, J. Abberbock, S. Sherman, D.L. Conwell, et al. Quality of life in chronic pancreatitis is determined by constant pain, disability/unemployment, current smoking, and associated Co-Morbidities. *Am J Gastroenterol*, 112 (4) (2017), pp. 633-642.
- ⁷ Steinkohl E. Progression of pancreas morphology in chronic pancreatitis: exploration of new potential MRI biomarkers. Aalborg Universitetsforlag. 2021; 70p.
- ⁸ Ito T., Ishiguro H., Ohara H., Kamisawa T., Sakagami J., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2015. *J Gastroenterol*. 2016;51(2):85–92. DOI: 10.1007/s00535-015-1149-x.
- ⁹ Хатьков И.Е., Тюляева Е.Ю., Лесько К.А., Дубцова Е.А., Бордин Д.С. и др. Ранняя диагностика хронического панкреатита // *Альманах клинической медицины*. - 2022. - Т. 50. - №6. - С. 349-356. doi: 10.18786/2072-0505-2022-50-049
- ¹⁰ David C Whitcomb , Luca Frulloni , Pramod Garg et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition // *Pancreatology*, 2016. P. 218–224.
- ¹¹ *The Pancreas: An Integrated Textbook of Basic Science, Medicine and Surgery*. Ed. H.G. Beger, A.L. Warshaw, R.H. Hruban et al. Oxford: Wiley Blackwell; 2018. 1173 p.
- ¹² Paolo Giorgio Arcidiacono , Matteo Tacelli , Matthias Löhr . Early chronic pancreatitis: a challenge not so far to be met// *United European Gastroenterology Journal*. 2020. Vol. 8(8) P. 849–850.

-
- ¹³ van Geenen E.J., Smits M.M., Schreuder T.C., van der Peet D.L., Bloemena E., Mulder C.J. Smoking is related to pancreatic fibrosis in humans. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106 (6): 1161–1166.
- ¹⁴ Shimosegawa T. A New Insight into Chronic Pancreatitis. *Tohoku J Exp Med.* 2019 Aug;248(4):225-238. doi: 10.1620/tjem.248.225.
- ¹⁵ Ito T., Kataoka K., Irisawa A., Hirota M., Miyakawa H. et al. Prospective follow-up study of the patients with early CP or possible CP (The final report of the RCI PD chaired by Shimosegawa T). *The RCIPD Report.* 2015. P. 145e9.
- ¹⁶ Whitcomb DC, Shimosegawa T, Chari ST, et al. Working Group for the International (IAP – APA – JPS – EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis. International consensus statements on early chronic Pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with The International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society, PancreasFest Working Group and European Pancreatic Club // *Pancreatology* 2018; 18: P. 516-527.
- ¹⁷ M. Jayaraj, R. Makar, G. Ohning. Evaluation and Management of Suspected Early Chronic // *Current Gastroenterology Reports* (2020) 22: 40
- ¹⁸ Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA. Complications of Chronic Pancreatitis // *Dig Dis Sci.* 2017; 62: P.1745-1750.
- ¹⁹ Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, et al. HaPanEU/UEG Working Group. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis // *Pancreatology* 2018; 18: P. 847-854.
- ²⁰ Nojgaard C., Becker U., Matzen P., Andersen J. R., Holst C., Bendtsen F. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas.* 2011. Vol. 40. P. 1195–1200..
- ²¹ Lankisch P. G., Breuer N., Bruns A. et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population based study. *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104. P. 2797–2805. quiz 2806.]
- ²² Yadav D., O’Connell M., Papachristou G. I. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 107. P. 1096–1103.
- ²³ Comfort M. W., Steinberg A. G. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology.* 1952. Vol. 21. P. 54–63.
- ²⁴ Stevens T., Conwell D. L., Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis: an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99. P. 2256–2270.
- ²⁵ Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2009. Vol. 7. P. S 15–S17]
- ²⁶ Schneider A., Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis: a model for inflammatory diseases of the pancreas. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2002. Vol. 16. P. 347–363.
- ²⁷ Губергриц Н.Б., Беяева Н.В., Клочков А.Е., Лукашевич Г.М., Рахметова В.С., Фоменко П.Г. Ранний хронический панкреатит: современные представления. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2019;(3–4):14–22..

-
- ²⁸ Wang L. W., Li Z. S., Li S. D., Jin Z. D., Zou D. W., Chen F. Prevalence and clinical features of chronic pancreatitis in China: a retrospective multicenter analysis over 10 years. *Pancreas*. 2009. Vol. 38. P. 248–254.
- ²⁹ Yadav D., Eigenbrodt M. L., Briggs M. J., Williams D. K., Wiseman E. J. Pancreatitis: prevalence and risk factors among male veterans in a detoxification program. *Pancreas*. 2007. Vol. 34. P. 390–398.
- ³⁰ Setiawan V. W., Pandol S. J., Porcel J. et al. Prospective study of alcohol drinking, smoking, and pancreatitis: the multiethnic cohort. *Pancreas*. 2016. Vol. 45. P. 819–825.
- ³¹ Whitcomb D. C., Larusch J., Krasinskas A. M. et al. Common genetic variants in the CLDN 2 and PRSS 1-PRSS 2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat. Genet*. 2012. Vol. 44. P. 1349–1354.
- ³² Van den Bossche J., Laoui D., Morias Y. et al. Claudin-1, claudin-2 and claudin-11 genes differentially associate with distinct types of antiinflammatory macrophages in vitro and with parasite- and tumorelicited macrophages in vivo. *Scand. J. Immunol*. 2012. Vol. 75. P. 588–598.
- ³³ Andriulli A., Botteri E., Almasio P. L., Vantini I., Uomo G., Maisonneuve P. For the ad hoc committee of the Italian Association for the study of the pancreas. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas*. 2010. Vol. 39. P. 1205–1210.
- ³⁴ Howes N., Lerch M. M., Greenhalf W. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. 2004, Vol. 2. P. 252–261.
- ³⁵ Rosendahl J., Witt H., Szmola R. et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat. Genet*. 2008. Vol. 40. P. 78–82.
- ³⁶ Schneider A., Barmada M. M., Slivka A., Martin J. A., Whitcomb D. C. Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPIN K1 Mutations. *Scand. J. Gastroenterol*. 2004. Vol. 39. P. 903–904
- ³⁷ Hegyi P., Pandol S., Venglovecz V., Rakonczay Z. The acinar ductal tango in the pathogenesis of acute pancreatitis. *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 544–552.
- ³⁸ Maleth J., Balazs A., Pallagi P. et al. Alcohol disrupts levels and function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator to promote development of pancreatitis. *Gastroenterology*. 2015. Vol. 148. P. 27–439.
- ³⁹ Bertin C., Pelletier A. L., Vullierme M. P. et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am. J. Gastroenterol*. 2012. Vol. 107. P. 311–317.
- ⁴⁰ Mohan V., Farooq S., Deepa M. Prevalence of fibrocalculous pancreatic diabetes in Chennai in South India. *JOP*. 2008. Vol. 9. P. 489–492.
- ⁴¹ Gukovsky I., Li N., Todoric J., Gukovskaya A., Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013. Vol. 144. P. 1199–1209.
- ⁴² Habtezion A. Inflammation in acute and chronic pancreatitis. *Curr. Opin. Gastroenterol*. 2015. Vol. 31. P. 395–399.

-
- ⁴³ Vonlaufen A., Phillips P. A., Xu Z. et al. Withdrawal of alcohol promotes regression while continued alcohol intake promotes persistence of LPS-induced pancreatic injury in alcohol-fed rats. *Gut*. 2011. Vol. 60. P. 238–246.
- ⁴⁴ Vonlaufen A., Xu Z., Daniel B. et al. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model. *Gastroenterology*. 2007. Vol. 133. P. 1293–1303.
- ⁴⁵ Omary M. B., Lugea A., Lowe A. W., Pandol S. J. The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117. P. 50–59.
- ⁴⁶ Apte M. V., Pirola R. C., Wilson J. S. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas. *Front Physiol.* 2012. Vol. 3. P. 344.
- ⁴⁷ Vogelmann R., Ruf D., Wagner M. et al. Effects of fibrogenic mediators on the development of pancreatic fibrosis in a TGF- β 1 transgenic mouse model. *Am. J. Phys.* 2001. Vol. 280. P. G164–G172.
- ⁴⁸ Xue J., Sharma V., Hsieh M. H. et al. Alternatively activated macrophages promote pancreatic fibrosis in chronic pancreatitis. *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 7158.
- ⁴⁹ Xue J., Zhao Q., Sharma V. et al. Aryl hydrocarbon receptor ligands in cigarette smoke induce production of interleukin-22 to promote pancreatic fibrosis in models of chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2016. Vol. 151. P. 1206–1217.
- ⁵⁰ Schneider A. The M-ANNHEIM – classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease / A.Schneider, J.M.Lohr, M.V.Singer // *J.Gastroenterol.* – 2007. – Vol.42. – P.101 – 119.
- ⁵¹ Whitcomb D.C Pancreatitis TIGAR-O version 2 risk|etiology checklist with topik reviews updates, and use primers. *Clin/ Transl/ Gastroenterol.* 2019;10 (6):e00027.
- ⁵² The diagnostic value of Rosemont and Japanese diagnostic criteria for ‘indeterminate’, ‘suggestive’, ‘possible’ and ‘early’ chronic pancreatitis Andrea R.G. Sheel a, Ryan D. Baron b, Ioannis Sarantis a, Jayapal Ramesh c, Paula Ghaneh a, Michael G.T. Raraty b, Vincent Yip b, Robert Sutton a, Michael R. Goulden d, Fiona Campbell e, Ammad Farooq f, Priya Healey f, Richard Jackson g, Christopher M. Halloran a, John P. Neoptolemos h *Pancreatology xxx* (2018) 1e11.
- ⁵³ Giger U, Stanga Z, DeLegge M. Management of chronic pancreatitis // *Nutr Clin Pract* 2004; 19: P. 37-49.
- ⁵⁴ Manjari K. S., Jyothy A., Vidyasagar A., Prabhakar B., Nallari P., Venkateshwari A. Matrix metalloproteinase 9, transforming growth factor- β 1, and tumor necrosis factor- α plasma levels in chronic pancreatitis. *Indian J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 32. P. 103–107.
- ⁵⁵ Yasuda M., Ito T., Oono T. et al. Fractalkine and TGF- β 1 levels reflect the severity of chronic pancreatitis in humans. *World J. Gastroenterol.* 2008. Vol. 14. P. 6488–6495.
- ⁵⁶ Akinfemiwa O, Zubair M, Muniraj T. Amylase. 2023 Nov 12. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 32491670.
- ⁵⁷ Koda YK, Vidolin E. Familial hyperamylasemia. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo.* 2002 Mar-Apr; 57(2):77-82. doi: 10.1590/s0041-87812002000200006. PMID: 11981589.
- ⁵⁸ PIEPER-BIGELOW C, STROCCHI A & LEVITT MD - Where does serum amylase come from and where does it go? *Gastroenterol Clin North Am* 1990; 19(4): 793-810.

-
- ⁵⁹ Lam R, Muniraj T. Hyperamylasemia. 2022 Dec 11. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32644699.
- ⁶⁰ Yang, D., Li, Mh. High-dose intravenous glucocorticoid induces hyperamylasemia: a case series. *J Med Case Reports* **16**, 369 (2022 <https://doi.org/10.1186/s13256-022-03588-0>).
- ⁶¹ Sakallıoğlu O. Macroamylasemia; a dilemma in morbidity / O. Sakallıoğlu. // *Balkan Med J.* – 2015. – Vol. 32. – № 3. – P. 330.
- ⁶² Venkataraman D. A very high amylase can be benign in paediatric Crohn’s disease / D. Venkataraman, L. Howarth, R.M. Beattie, N.A. Afzal // *BMJ Case Rep.* – 2012. – doi: 0.1136/bcr.02.2012.5917.
- ⁶³ Goto H. Simultaneous macroamylasemia and macrolipasemia in a patient with systemic lupus erythematosus in remission / H. Goto, H. Wakui, A. Komatsuda, et al. // *Intern Med.* – 2000. – Vol. 39, № 12. –P. 1115-1118.
- ⁶⁴ Agarwal J. Macroamylasemia: a benign cause for high serum amylase / J. Agarwal, G. Deepika // *Indian Pediatr.* – 2015. – Vol. 52, № 6. – P. 533-539.
- ⁶⁵ Mishler J.M. Macroamylasemia induced by hydroxyethyl starch – confirmation by gel filtration analysis of serum and urine / J.M. Mishler, G.H. Dürr. // *Am J Clin Pathol.* – 1980. – Vol. 74, № 4. –P. 387-391.
- ⁶⁶ Logsdon CD, Moessner J, Williams JA, Goldfine ID. Glucocorticoids increase amylase mRNA levels, secretory organelles, and secretion in pancreatic acinar AR42J cells. *J Cell Biol.* 1985;100(4):1200.
- ⁶⁷ Nango D, Nakashima H, Hirose Y, Shiina M, Echizen H. Causal relationship between acute pancreatitis and methylprednisolone pulse therapy for fulminant autoimmune hepatitis: a case report and review of literature. *J Pharm Health Care Sci.* 2018 May 31;4:14.
- ⁶⁸ Daniluk U, Krawiec P, Pac-Kozuchowska E, et al. Pancreatic Involvement in the Course of Inflammatory Bowel Disease in Children-A Multi-Center Study. *J Clin Med.* 2023 Jun 21;12(13):4174. doi: 10.3390/jcm12134174.
- ⁶⁹ Lew D, Afghani E, Pandol S. Chronic Pancreatitis: Current Status and Challenges for Prevention and Treatment. *Dig Dis Sci.* 2017;62(7):1702-1712. doi:10.1007/s10620-017-4602-2.
- ⁷⁰ Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, Akisik F, Kartalis N, Iglesias-Garcia J, Keller J, Boermeester M, Werner J, Dumonceau JM, Fockens P, Drewes A, Ceyhan G, Lindkvist B, Drenth J, Ewald N, Hardt P, de Madaria E, Witt H, Schneider A, Manfredi R, Brøndum FJ, Rudolf S, Bollen T, Bruno M; HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J.* 2017 Mar;5(2):153-199. doi: 10.1177/2050640616684695.
- ⁷¹ Ивашкин В.Т., Кригер А.Г., Охлобыстин А.В., Анищенко М.А., Кардашева С.С., Алексеенко С.А., Багненко С.Ф., Быков М.И., Будзинский С.А., Буриев И.М., Вишневецкий В.А., Гальперин Э.И., Глабай В.П., Гольцов В.Р., Дюжева Т.Г., Кармазановский Г.Г., Королев М.П., Красильников Д.М., Кучерявый Ю.А., Маев И.В., Майстренко Н.А., Осипенко М.Ф., Прудков М.И., Симаненков В.И., Солоницин Е.Г., Федоров А.В., Федоров Е.Д., Хлынов И.Б., Чикунова М.В., Шабунин А.В., Шаповальянц С.Г., Шептулин А.А., Шифрин О.С. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического

панкреатита. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2022;32(2):99-156. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2022-32-2-99-156>.

⁷² Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Издание 2-е. ВИДАР. 2011. 720 С.

⁷³ Siddigi A.J., Miller F. Chronic pancreatitis: ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging features. *Semin Ultrasound CT MR*. 2007; 28 (5): 384-394. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2007.06.003>.

⁷⁴ Cohen SM, Kent TS. Etiology, Diagnosis, and Modern Management of Chronic Pancreatitis: A Systematic Review. *JAMA Surg*. 2023;158(6):652-661. doi:10.1001/jamasurg.2023.0367.

⁷⁵ Issa Y, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Diagnostic performance of imaging modalities in chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol*. 2017;27:3820–3844. doi: 10.1007/s00330-016-4720-9.

⁷⁶ Shimizu K, Ito T, Irisawa A, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for chronic pancreatitis 2021. *J Gastroenterol*. 2022;57(10):709-724. doi:10.1007/s00535-022-01911-6.

⁷⁷ Yamashita, Y., Ashida, R., & Kitano, M. (2022). Imaging of Fibrosis in Chronic Pancreatitis. *Frontiers in Physiology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.800516>.

⁷⁸ Гомболевский В.А., Масри А.Г., Ким С.Ю., Морозов С.П. Р-85 «Руководство для лаборантов по выполнению протоколов исследований на компьютерном томографе» / Методические рекомендации № 12. – Москва. – 2017. – 61 с.

⁷⁹ Dasyam AK, Shah ZK, Tirkes T, Dasyam N, Borhani AA. Cross-sectional imaging-based severity scoring of chronic pancreatitis: why it is necessary and how it can be done. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1447-1457. doi:10.1007/s00261-019-02218-6.

⁸⁰ Li L, Wang S, Wang F, Huang GN, Zhang D, Wang GX. Normal pancreatic volume assessment using abdominal computed tomography volumetry. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(34):e27096. doi:10.1097/MD.00000000000027096.

⁸¹ Löhr JM, Panic N, Vujasinovic M, Verbeke CS. The ageing pancreas: a systematic review of the evidence and analysis of the consequences. *J Intern Med*. 2018;283(5):446-460. doi:10.1111/joim.12745.

⁸² Thomas D, Radhakrishnan P. Tumor-stromal crosstalk in pancreatic cancer and tissue fibrosis. *Mol Cancer*. 2019;18(1):14. doi: 10.1186/s12943-018-0927-6.5.

⁸³ Wilcox CM, Yadav D, Ye T, Gardner TB, Gelrud A, Sandhu BS, et al. Chronic pancreatitis pain pattern and severity are independent of abdominal imaging findings. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(3):552–60; quiz e28–9. [PubMed: 25424572].

⁸⁴ Beyer G, Mahajan UM, Budde C, Bulla TJ, Kohlmann T, Kuhlmann L, et al. Development and Validation of a Chronic Pancreatitis Prognosis Score in 2 Independent Cohorts. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1544–54 e2. [PubMed: 28918191].

⁸⁵ Zamboni GA, Ambrosetti MC, Pezzullo M, Bali MA, Mansueto G. Optimum imaging of chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2020;45(5):1410-1419. doi:10.1007/s00261-020-02492-9.

-
- ⁸⁶ Хатьков И.Е., Лесько К.А., Дубцова Е.А., Хомерики С.Г., Карнаухов Н.С., Винокурова Л.В., Шурыгина Е.И., Макаренко Н.В., Израйлов Р.Е., Савина И.В., Салимгереева Д.А., Кирюкова М.А., Бордин Д.С. Возможности постобработки результатов мультиспиральной компьютерной томографии в неинвазивной диагностике фиброза поджелудочной железы // Терапевтический архив. - 2024. - Т. 96. - №8. - С. 780-789. doi: 10.26442/00403660.2024.08.202831
- ⁸⁷ Frøkjær JB, Akisik F, Farooq A, et al. Guidelines for the Diagnostic Cross Sectional Imaging and Severity Scoring of Chronic Pancreatitis. *Pancreatology*. 2018;18(7):764-773. doi:10.1016/j.pan.2018.08.012.
- ⁸⁸ Тшебятковская Э. Техника выполнения МРТ-исследований. М.: МЕДпресс-информ. 2017. 136 с.
- ⁸⁹ Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, Grajo JR, Chang ST, Venkatesh SK, Conwell DL, Fogel EL, Park W, Topazian M, Yadav D, Dasyam AK; Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. Reporting Standards for Chronic Pancreatitis by Using CT, MRI, and MR Cholangiopancreatography: The Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Radiology*. 2019 Jan;290(1):207-215. doi: 10.1148/radiol.2018181353.
- ⁹⁰ Trikudanathan G, Walker SP, Munigala S, Spilseth B, Malli A, Han Y, Bellin M, Chinnakotla S, Dunn T, Pruetz TL, Beilman GJ, Peralta JV, Arain MA, Amateau SK, Schwarzenberg SJ, Mallery S, Attam R, Freeman ML. Diagnostic performance of contrast-enhanced MRI with secretin-stimulated MRCP for non-calcific chronic pancreatitis: a comparison with histopathology. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(11):1598-606. doi: 10.1038/ajg.2015.297.
- ⁹¹ Маев И. В., Самсонов А. А. Болезни двенадцатиперстной кишки. М., МЕДпресс-информ, 2005, — 512 с.
- ⁹² Madzak A, Olesen SS, Haldorsen IS, Drewes AM, Frøkjær JB. Secretin-stimulated MRI characterization of pancreatic morphology and function in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17(2):228-236. doi:10.1016/j.pan.2017.01.009.
- ⁹³ Tirkes T, Fogel EL, Sherman S, et al. Detection of exocrine dysfunction by MRI in patients with early chronic pancreatitis. *Abdom Radiol (NY)*. 2017;42(2):544-551. doi:10.1007/s00261-016-0917-2.
- ⁹⁴ Boraschi, P., Donati, F., Cervelli, R. et al. Secretin-stimulated MR cholangiopancreatography: spectrum of findings in pancreatic diseases. *Insights Imaging* 7, 819–829 (2016). <https://doi.org/10.1007/s13244-016-0517-2>.
- ⁹⁵ Cox EF, Smith JK, Chowdhury AH, Lobo DN, Francis ST, Simpson J. Temporal assessment of pancreatic blood flow and perfusion following secretin stimulation using noninvasive MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(5):1233-1240. doi:10.1002/jmri.24889.
- ⁹⁶ Yamamiya A, Irisawa A, Tominaga K, Tsuchida K, Sugaya T, Tsunemi M, Hoshi K, Jinnai H, Yamabe A, Izawa N, Iwasaki M, Takimoto Y, Kanamori A, Nagashima K, Minaguchi T, Kashima K, Kunogi Y, Sato A, Goda K, Iijima M, Haruyama Y. Interobserver Reliability of the Endoscopic Ultrasound Criteria for the Diagnosis of Early Chronic Pancreatitis: Comparison between the 2009 and 2019 Japanese Diagnostic Criteria. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Mar 3;11(3):431. doi: 10.3390/diagnostics11030431. PMID: 33802623; PMCID: PMC8000630.
- ⁹⁷ Bai Y, Qin X, Ao X, Ran T, Zhou C, Zou D. The role of EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis. *Endosc Ultrasound*. 2024;13(4):232-238. doi:10.1097/eus.0000000000000077

-
- ⁹⁸ Yamashita Y, Tanioka K, Kawaji Y, et al. Endoscopic ultrasonography shear wave as a predictive factor of endocrine/exocrine dysfunction in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020;35(9):1513-1519. doi:10.1111/jgh.15137
- ⁹⁹ Seicean A, Samarghitan A, Bolboacă SD, et al. Contrast-enhanced harmonic versus standard endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in solid pancreatic lesions: a single-center prospective randomized trial. *Endoscopy* 2020;52:1084–1090.
- ¹⁰⁰ Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG clinical guideline: chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:322–339.
- ¹⁰¹ Boughey A, Hopley P, Sarantis I, et al. European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases (EUROPAC): protocol for primary and secondary screening in individuals with inherited pancreatic disease syndromes for pancreatic ductal adenocarcinoma and complications of other pancreatic diseases. *BMJ Open.* 2025;15(4):e100027. Published 2025 Apr 3. doi:10.1136/bmjopen-2025-100027
- ¹⁰² Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, et al. Current status of artificial intelligence analysis for the treatment of pancreaticobiliary diseases using endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *DEN Open.* 2023;4(1):e267. Published 2023 Jun 30. doi:10.1002/deo2.267.
- ¹⁰³ Tirkes T. Advances in MRI of Chronic Pancreatitis. *Adv Clin Radiol.* 2024;6(1):31-39. doi:10.1016/j.yacr.2024.04.002