

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: КЛАССИФИКАЦИЯ, ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

**О.А. Строкова,
Е.Ю. Еремина**ФБГОУ ВПО
«Мордовский
госуниверситет
им. Н.П. Огарева», г. Саранск

В статье освещены основные этиологические факторы развития хронического панкреатита, приведены современные классификации, принципы диагностики и лечения данного заболевания.

Ключевые слова: хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность, диагностика, лечение.

In article the basic etiological factors of development of a chronic pancreatitis are shined, modern classifications, principles of diagnostics and treatment of the yielded disease are resulted.

Key words: a chronic pancreatitis, exocrine insufficiency, diagnostics, treatment.

**Строкова
Ольга Александровна** –
e-mail: strokovaoa@rambler.ru

Интерес к хроническому панкреатиту определяется, прежде всего, высокой распространенностью и прогрессирующим ростом заболеваемости, развитием тяжелых осложнений, снижением качества жизни заболевших и возрастанием экономических затрат на лечение.

В настоящее время термином «хронический панкреатит» (ХП) обозначают группу хронических заболеваний поджелудочной железы (ПЖ) различной этиологии, преимущественно воспалительной природы, характеризующихся:

- фазово-прогрессирующими сегментарными диффузно-дегенеративными или деструктивными изменениями паренхимы;
- атрофией железистых элементов (панкреоцитов) и замещением их соединительной тканью (фиброзом);
- изменениями в протоковой системе поджелудочной железы с образованием кист и конкрементов с нарушением пассажа секрета;
- различной степенью нарушений экзокринной и эндокринной функций [1].

Отличительной чертой хронического панкреатита является то, что морфологические изменения поджелудочной железы сохраняются после прекращения воздействия этиологического фактора.

Среди причин, способствующих развитию заболевания, главенствующее место занимают употребление алкогольных напитков и патология желчевыводящих путей, в частности, ампулярный литиаз и конкременты большого дуоденального сосочка, а также патология гастродуоденальной зоны (дуоденостаз, патологические изменения большого дуоденального сосочка, спазм и недостаточность сфинктера Одди) [2]. Развитию панкреатита способствуют курение, ожирение, нарушение режима, качественной (ксенобиотики, пищевые добавки) и количественной структуры питания, пищевая сенсibilизация, гиперлипидемии, гиперпаратиреоз, дефицит α 1-антитрипсина, длительный прием лекарственных средств (диуретики, сульфаниламиды, метронидазол, нитрофураны, препараты кальция, иммуносупрессанты, непрямые антикоагулянты, вальпроевая кислота, пропופол, эстрогены, нестероидные противовоспалительные препараты, тетрациклины, макролидные антибиотики, кортикостероиды и др.), однако панкреотоксичность многих из них все еще остается спорной [3; 4; 5; 6]. Введенный специально термин «стероидный панкреатит» пока не является общепринятым, хотя показано, что глюкокортикоиды способны моделировать внешнесекреторную активность поджелудочной железы (ПЖ), способствуя одновременно гиперкоагуляции и увеличению вязкости панкреатического сока [7]. Существуют указания на возможность развития хронического кальцифицирующего панкреатита при передозировке эргокальциферола [8]. Свой вклад в развитие ХП вносят инфекции, в том числе вирусы гепатита В, С, эпидемического паротита, Коксаки В, цитомегаловирус; бактерии рода *Salmonella*, а также простейшие: *Plasmodium falciparum*, *Fasciola hepatica* и гельминты: аскариды, анкилостомы, стронгилоиды, бычий цепень и ряд других гельминтов [9; 10]. В последнее время появляется все больше публикаций, предполагающих участие *Helicobacter pylori* в развитии и прогрессировании ХП [11].

Для развития заболевания, помимо указанных этиологических факторов, необходимы дополнительные предрасполагающие факторы. К ним относятся: анатомические особенности ПЖ, особенности ее кровоснабжения и иннервации, строение протоковой системы железы, особенности питания, мутации ингибитора активации трипсинагена и CFTR-гена (определяется преимущественно у гетерозигот), травматические повреждения ПЖ, инвазивные методы диагностики, например, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) [12; 13].

Для развития заболевания, помимо указанных этиологических факторов, необходимы дополнительные предрасполагающие факторы. К ним относятся: анатомические особенности ПЖ, особенности ее кровоснабжения и иннервации, строение протоковой системы железы, особенности питания, мутации ингибитора активации трипсинагена и CFTR-гена (определяется преимущественно у гетерозигот), травматические повреждения ПЖ, инвазивные методы диагностики, например, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография (ЭРХПГ) [12; 13].

В 24–45% случаев причину ХП не удается установить и выставляется диагноз «идиопатический панкреатит». Однако, по данным литературы, при проведении комплексного углубленного обследования в данной группе пациентов часто выявляются асимптоматический микрохоледохолитиаз, папиллярный стеноз, pancreas divisum, мутации SPINK1, мутации в PSTI-гене, гиперкальциемия и гипертриглицеридемия [14; 15].

Современной тенденцией является значительное увеличение случаев аутоиммунного панкреатита. Согласно данным [16], у 40% пациентов с идиопатическим хроническим панкреатитом присутствуют клинические и биохимические аутоиммунные стигмы.

Одной из проблем современной гастроэнтерологии является поиск классификации хронического панкреатита, учитывающей не только этиологию, особенности клинического течения заболевания, но и результаты функциональных, диагностических и визуализирующих тестов. Согласно действующей классификации TIGAR-O различают алкогольный, наследственный, лекарственный, токсический, инфекционный, ишемический, идиопатический, рецидивирующий, тропический ХП, а также панкреатит, обусловленный гастродуоденальной патологией, и др. [17]. Отдельно выделяются изолированный аутоиммунный ХП и синдром аутоиммунного ХП. Принципиальными отличиями последнего являются наличие сопутствующего заболевания — первичного билиарного цирроза печени, первичного склерозирующего холангита, синдрома Шегрена и воспалительных заболеваний кишечника либо их отсутствие при наличии клинико-инструментальных маркеров аутоиммунного ХП [18]. Однако у данной классификации имеются и недостатки: отсутствие выделения таких форм ХП, как билиарнозависимый и инфекционный, а также не учитываются особенности клинического течения ХП.

МКБ-10 предусматривает выделение двух вариантов хронического панкреатита: хронический панкреатит алкогольной этиологии (шифр К 86.0) и другие хронические панкреатиты (инфекционный, рецидивирующий, неустановленной этиологии) (шифр К 86.1).

В ряде случаев представляется целесообразным выделять для рационального планирования диагностических и лечебных мероприятий первичный, вторичный и посттравматический панкреатиты. Вторичные панкреатиты возникают вследствие патологии сопряженных с ПЖ органов (органов пищеварения) или системных метаболических заболеваний. Непосредственной причиной развития посттравматического панкреатита является травматизация ткани поджелудочной железы, диагностические процедуры (ЭРХПГ) и хирургические вмешательства на органах гастродуоденохолангиопанкреатического комплекса.

По мнению Н.Б. Губергриц и Т.Н. Христич [7], уместно все панкреатиты с учетом уровня ферментемии подразделять на гиперферментемические и гипоферментемические. К гиперферментемическим относятся: метаболический, лекарственный, наследственный, сосудисто-ишемический, идиопатический, алкогольный, билиарнозависимый. Гипоферментемическими являются: ишемический, старческий, вирусный, идиопатический, панкреатит при системных заболеваниях, муковисцидозе, гемохроматозе.

По клиническим особенностям различают: 1) болевую форму ХП с рецидивирующим болевым синдромом и с постоянной (монотонной) болью; 2) безболевую форму ХП с экзокринной недостаточностью ПЖ, с сочетанной экзо- и эндокринной недостаточностью; 3) латентную форму ХП [19].

В конце 2007 г. группой немецких панкреатологов была опубликована классификация ХП, названная ими Международной классификацией [20]. 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 поджелудочной железы при хроническом панкреатите. Данная классификация охватывает практически все стороны течения заболевания, не требует инвазивных, в частности, морфологических методов исследования, использует доступную и понятную терминологию, основана на практических критериях.

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. Однако она слишком детальна и поэтому несколько неудобна в клинической практике [21].

В 2009 г. M. Buchler и соавт. предложили стадийную (A, B, C) систему классификации хронического панкреатита, охватывающую как клинические проявления заболевания, так и результаты визуализирующих методов [22].

Для классификации хронического панкреатита, помимо учета этиологического фактора, авторы предлагают использовать, как минимум, один клинический критерий или наличие отчетливо выраженных осложнений заболевания в совокупности с патологическими изменениями, выявляемыми визуализирующими методами или с помощью прямых функциональных панкреатических тестов.

Стадия А хронического панкреатита определяется при начальных проявлениях заболевания, когда еще отсутствуют осложнения и нет клинических проявлений нарушения экзокринной и эндокринной функций (нет стеатореи, сахарного диабета). Однако при этом уже могут проявляться субклинические признаки заболевания (например, нарушение толерантности к глюкозе или снижение экзокринной функции без стеатореи).

Стадия В (промежуточная) определяется у пациентов с выявленными осложнениями заболевания, но без признаков стеатореи или сахарного диабета. В диагнозе обязательно требуется указать вид осложнения.

Стадия С является конечной стадией хронического панкреатита, когда наличие фиброза приводит к клиническим проявлениям экзокринной и эндокринной недостаточности, при этом осложнения могут не диагностироваться. Данная стадия подразделяется на субтипы С1 (пациенты с эндокринным расстройством), С2 (наличие экзокринных нарушений), С3 (наличие экзо- или эндокринного нарушения и/или осложнений).

Ведущими проявлениями поджелудочной экзокринной недостаточности являются болевой абдоминальный синдром, нарушение процессов кишечного пищеварения и всасывания, трофологическая недостаточность, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта.

Болевой абдоминальный синдром различной степени выраженности встречается у всех больных с развернутой клинической картиной хронического панкреатита. Исчезновение болей при длительном течении ХП свидетельствует о формировании выраженной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы. Происхождение боли у больных ХП обусловлено многофакторным воздействием, включая воспаление, ишемию, обструкцию протоков ПЖ с развитием панкреатической гипертензии (при сохраняющейся секреции панкреатических ферментов), а также развитием осложнений, в частности псевдокист [2; 23]. Вносит свой вклад в формирование болевого абдоминального синдрома у больных ХП и механическая аллодиния центрального происхождения (восприятие боли при неболевом раздражении) [24]. Считается, что при одновременной реализации двух и более механизмов формируется длительно сохраняющийся упорный болевой синдром.

Локализация боли при ХП зависит от преимущественной зоны поражения поджелудочной железы, но зачастую не имеет четкой локализации, возникая в верхнем или среднем отделе живота слева или посередине, иррадиируя в спину, иногда в виде «пояса» или «полупояса». Боли «опоясывающего» характера, нередко описываемые в литературе, как «типичные» для панкреатита, характерны для перереза поперечно-ободочной кишки либо самостоятельной патологии толстой кишки [25]. Как правило, боли усиливаются на фоне приема пищи, чаще через 30 мин. после еды (провоцирует прием обильной, жирной, жареной, копченой и в меньшей степени острой пищи, алкоголя и газированных напитков). В редких случаях больных могут беспокоить ночные боли, связанные с нарушением секреции бикарбонатов [7].

На поздних стадиях ХП интенсивность болей уменьшается, как, впрочем, меняется и их характер – появляются боли в околопупочной области преимущественно схваткообразные, ассоциированные с присоединением вторичного энтерита, в том числе на фоне избыточного бактериального роста в кишечнике [26], а также с постоянным раздражением слизистой оболочки тонкой кишки неадаптированным составом химуса. Даже выделяется отдельно энтеропанкреатический синдром [7].

Отсутствие четкой специфичности болевого абдоминального синдрома при ХП послужило основанием для выделения нескольких наиболее типичных его вариантов [2]:

- по типу левосторонней почечной колики;
- синдром правого подреберья (в 30–40% протекает с холестазом);
- дисмоторный;
- распространенный (без четкой локализации).

Внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы у больных ХП характеризуется нарушением процессов кишечного пищеварения и всасывания с развитием избыточного бактериального роста в тонкой кишке. В результате у больных возникают полифекалия, диарея, стеаторея, лиентерея, метеоризм, потеря аппетита, явления пищевой аллергии. Усугубление нарушения процессов всасывания в кишечнике ведет к появлению синдрома трофологической недостаточности, характеризующегося прогрессирующим похуданием, а в тяжелых случаях – дегидратацией, дефицитом витаминов (прежде всего жирорастворимых) и микроэлементов, анемией и другими нарушениями.

Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта проявляется ускорением опорожнения желудка, изменением постпрандиальной антроудоденальной активности, замедлением сокращения желчного пузыря и его неполным опорожнением [21].

Внутрисекреторная недостаточность поджелудочной железы у больных ХП принадлежит к числу нередких, но

относительно поздних симптомов заболевания, которые выявляются в среднем у 25% больных. Характеризуется снижением выработки не только инсулина, но и глюкагона. Клинически протекает в двух вариантах: гиперинсулинизм (проявляется приступами гипогликемических состояний) и сахарный диабет. Особенности панкреатогенного сахарного диабета служат: склонность к гипогликемии, потребность в низких дозах инсулина, редкое развитие кетоацидоза и поражения кровеносных сосудов. Глюкозоснижающие таблетированные препараты эффективны лишь в начале развития панкреатического диабета, в последующем их применение практически бесполезно [27].

Поставить диагноз ХП пациенту, у которого имеются нарушения структуры и функции поджелудочной железы (расширение протока ПЖ, атрофия паренхимы, кальцификаты в ткани железы, нарушение эндо- и экзокринной функций), нетрудно. Такие методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и магнитно-резонансная холангиопанкреатография (МРХПГ), позволяют верифицировать диагноз ХП. В то же время встречаются больные, у которых данный диагноз весьма сомнителен, и при проведении вышеуказанных методов патологии ПЖ не выявляется. В прошлом выбор был прост и однозначен – ЭРХПГ, считавшаяся «золотым стандартом» в постановке диагноза ХП. Однако данный метод малоинформативен в ранней диагностике ХП (из-за субъективности оценки, а также низкой чувствительности и специфичности) [28]. Согласно данным ряда исследователей [29; 30], для ранней диагностики ХП следует шире применять функциональные пробы (стимуляция ПЖ секретинном или холецистокинином). Они точнее ЭРХПГ, но менее доступны. Так, по данным И.В. Маева и соавт. [2], стоимость секретин-панкреозиминового теста в США составляет 610 долларов, что сопоставимо по стоимости с КТ и МРТ. В последние годы появились новые высокоинформативные методы диагностики ХП, такие как многослойная КТ, эндоскопическое УЗИ с эластографией и компьютерной обработкой полученного изображения, а также МРТ и МРХПГ с гадолинием и стимуляцией секретинном. Традиционно применяются при необходимости: обзорная рентгенография органов брюшной полости, контрастное рентгенологическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки, внутрижелудочная и внутридуоденальная рН-метрия (суточная или эндоскопическая), диагностическая лапароскопия с биопсией ткани ПЖ.

Методами лабораторной диагностики ХП (обязательными) являются: общий клинический анализ крови и мочи, сахар крови, активность амилазы в сыворотке крови и моче, липазы и эластазы в сыворотке крови, эластазы-1 в кале, общий билирубин и его фракции, аланиновая и аспараги-

новая трансаминазы, щелочная фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза, микроскопическое и бактериологическое исследование кала.

В свете современных представлений о патогенетических механизмах развития ХП в методы диагностики может включаться определение «воспалительных цитокинов» (интерлейкины 1, 2, 6 и 8), фактора некроза опухоли (TNF- α), фактора активации тромбоцитов и др. Продолжительная циркуляция этих цитокинов ассоциируется с неблагоприятным исходом заболевания [31].

Учитывая возможность трансформации ХП в рак, целесообразно определение онкомаркеров: СА 19-9 и карциноэмбрионального антигена (КЭА).

Важнейшим фактором в лечении больных ХП остается диетическое питание, принципы которого в последние годы стали пересматриваться, что связано, прежде всего, с изменением представлений о сущности питания, широким применением про- и пребиотиков, а также растворов для энтерального и парентерального питания [32]. При этом остаются в силе основные принципы диетотерапии – диета должна быть механически, химически и термически щадящей, малокалорийной и содержать физиологическую норму белка. Очень важно убедить больного в необходимости отказа от алкоголя и табакокурения, придерживаться предписанной диеты (стол 5п по М.И. Певзнеру) и выполнять все рекомендации врача, иначе все усилия будут сведены на «нет».

Медикаментозное лечение обострения ХП должно быть направлено на устранение болевого синдрома и предотвращение или компенсацию функциональной панкреатической недостаточности.

Купирование боли должно проводиться с учетом ее основных причин и механизмов: билиарная и дуоденальная обструкция, псевдокисты, сопутствующая пептическая язва желудка и двенадцатиперстной кишки, внутрипротоковая гипертензия, воспаление и др. [33]. С этой целью применяются следующие лекарственные препараты [31; 34]:

- ненаркотические (кеторолак и др.) и наркотические (кроме морфина!) анальгетики (промедол, трамадол);
- психотропные лекарственные средства (нейролептики, транквилизаторы, антидепрессанты) (оказывают прямой анальгетический эффект и потенцируют эффективность анальгетиков);
- синтетические аналоги соматостатина (октреотид) (при наличии выраженного болевого синдрома и гиперферментемии);
- антисекреторные препараты (блокаторы H₂-рецепторов гистамина или ингибиторы протонной помпы);
- селективные и неселективные холинолитические средства (пирензепин, платифиллин и др.);

- миотропные спазмолитики (мебеверин, дротаверин и др.);
- полиферментные препараты панкреатина, не содержащие желчных кислот (после «перехода» ХП из стадии обострения в стадию «вялотекущего» течения).

Применение аналогов соматостатина с первого дня лечения в дозе 50–100 мкг п/к 2–3 раза в день в течение 5–7 дней позволяет устранить упорный болевой синдром, а также снизить потребность в применении других препаратов. При панкреонекрозе доза октреотида может увеличиваться до 300–900 мкг в сутки.

Назначение антисекреторных препаратов в комплексном лечении больных ХП преследует две цели: подавление кислотозависимого высвобождения секрета в двенадцатиперстной кишке, являющегося основным стимулятором панкреатической секреции, что способствует созданию «функционального покоя» ПЖ и редукции боли, а повышение pH в двенадцатиперстной кишке увеличивает активность ферментных препаратов. Препараты из группы ингибиторов протонной помпы наиболее эффективно купируют боли у больных ХП [35]. Кроме того, сама интенсивность болевого абдоминального синдрома у больных ХП может расцениваться как своеобразный маркер состояния гиперацидности.

У больных ХП необходимо проводить коррекцию сопутствующих нарушений моторики желчного пузыря и дисфункции сфинктера Одди, а также дискинетических расстройств кишечника, играющих немалую роль в генезе болевого синдрома. При гипермоторных нарушениях требуется назначение спазмолитиков (мебеверин, дротаверин и др.), а при гипомоторных нарушениях показаны прокинетики, способные восстановить градиент давления между полостью двенадцатиперстной кишки и панкреатическими протоками [36]. В последнее время широко используются комбинированные препараты с холеретическим и спазмолитическим действием, обладающие также и гепатостабилизирующим эффектом. Весьма перспективным направлением в лечении болевого абдоминального синдрома у больных ХП может послужить применение селективных блокаторов рецепторов холецистокинина (ХК) ацинарных клеток ПЖ. Эти препараты за счет блокады рецепторов ХК на ацинарных клетках ПЖ резко снижают секрецию панкреатитов, а следовательно, и внутрипанкреатическое давление, приводя к купированию боли [2].

Особое место в лечении больных ХП отводится заместительной полиферментной терапии. Для коррекции нарушенного переваривания и всасывания назначаются препараты панкреатина [31; 37]. Кроме нормализующего действия на ПЖ ферменты улучшают транзит пищи по желудочно-кишечному тракту, воздействуя на его моторно-эвакуаторную функцию, обладают иммуномодулирующим эффектом [33; 38]. Доза ферментного препарата зависит от

степени внешнесекреторной недостаточности, соблюдения диеты больным и должна быть не менее 10 000 ЕД липазы на каждый прием пищи. Их назначение показано после купирования обострения ХП в сроки от 4 недель до 4 месяцев, а при выраженной внешнесекреторной недостаточности — пожизненно [31].

В качестве средств, повышающих эффективность заместительной полиферментной терапии, у больных ХП показано применение про-, пре-, сим- и синбиотиков (в сочетании с деконтаминацией тонкой кишки), а при низком pH дуоденального содержимого целесообразно сочетать прием панкреатина с антисекреторным препаратом (ингибитором протонной помпы или блокатором H₂-рецепторов гистамина).

Критериями эффективности коррекции внешнесекреторной недостаточности ПЖ при ХП являются стабилизация или увеличение массы тела, прекращение диареи, исчезновение стеатореи и креатореи.

Суммируя вышесказанное, следует отметить, что хронический панкреатит относится к заболеваниям с тенденцией к прогрессированию и склонностью к рецидивам. Диагностика хронического панкреатита остается непростой задачей в виду полиэтиологичности, частой «неспецифичности» клинических симптомов, возможности скрытого течения, что требует от врача комплексного подхода к диагностическим и лечебным мероприятиям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Минушкин О.Н. Диагностика и терапия внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом. Русский медицинский журнал. 2011. № 17. С. 1052–1057.
2. Маев В.И., Казюлин А.Н., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. М.: Москва, 2005. 504 с.
3. Rothenbacher D., Low M., Hardt P.D. et al. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults. Results of a population-based study. Scand. J. Gastroenterology. 2005. Vol. 40. P. 697–704.
4. Smith M.D., Pawlak M., Pantanowitz D.P. Hyperparathyroidism and chronic pancreatitis. S. Afr. Surg. 1999. Vol. 37. № 1. P. 12–14.
5. Yadav D., Pitchumoni C.S. Issues in hyperlipidemic pancreatitis. J. Clin. Gastroenterol. 2003. Vol. 36. № 1. P. 54–62.
6. Badalov N., Baradaran R., Iswara et al. Drug-induced pancreatitis: an evidence-based review. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5. P. 648–661.
7. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: ООО «Лебедь», 2000. 416 с.
8. Мараховский Ю.Х. Хронический панкреатит. Новые данные об этиологии и патогенезе. Современная классификация. Успехи в диагностике и лечении. Русский медицинский журнал. 1996. № 3. С. 156–160.
9. Ozsvar Z., Deak J., Pap A. Possible role of coxsackie-B virus infection in pancreatitis. Int. J. Pancreatol. 1992. Vol. 11. P. 105–108.
10. Маев В.И., Кучерявый Ю.А., Овлащенко Е.И., Петухова С.В. Поражение поджелудочной железы при гельминтозах. Справочник поликлинического врача. 2009. № 12. С. 29–37.
11. Кучерявый Ю.А. Инфекция *Helicobacter pylori* и заболевания поджелудочной железы. Клиническая фармакология и терапия. 2004. № 1. С. 40–43.
12. Kuwata K., Hirota M., Sugita H. et al. Genetic mutations in exons 3 and 4 of the pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with pancreatitis. J. Gastroenterol. 2001. Vol. 36. P. 612–618.

13. Fogel E.L., Eversman D., Jamidar P. et al. Sphincter of Oddi dysfunction: pancreaticobiliary sphincterotomy with pancreatic stent placement has a lower rate of pancreatitis than biliary sphincterotomy alone. *Endoscopy*. 2002. Vol. 34. P. 280-285.
14. Kaw M., Brodmerkel G.J. Jr. ERCP, biliary crystal analysis and sphincter of Oddi manometry in idiopathic recurrent pancreatitis. *Gastrointest. Endosc.* 2002. Vol. 55. P. 157-162.
15. Pfulzer R.H., Barmada M.M., Brunskill A.P. et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2000. Vol. 119. P. 615-623.
16. Nahon Uzan K., Levy P., O'Toole D. et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2005. № 3. P. 903-909.
17. Буклис Э.Р. Современная классификация хронического панкреатита. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2003. № 3. С. 8-12.
18. Lara L.P., Chari S.T. Autoimmune pancreatitis. *Curr. Gastroenterology. Rep.* 2005. № 7. С. 101-106.
19. Винокурова Л.В., Трубицына И.Е. Особенности клинического течения и терапии хронического панкреатита в зависимости от стадии заболевания. *Лечащий врач*. 2007. № 2. <http://www.lvrach.ru/>
20. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. The M-ANNHEIN – classification of chronic pancreatitis: Introduction of a unifying classification system based on review of previous classification of the disease. *J. Gastroenterol.* 2007. Vol. 42. P. 101-119.
21. Саблин О.А., Ильчишина Т.А. Хронический панкреатит: классификация и возможности ферментной терапии. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга*. 2010. №1. С. 23-26.
22. Buchler M., Martignoni M., Friess H., Malfertheiner P. A proposal for a new clinical classification of chronic pancreatitis. *BMC Gastroenterol.* 2009. № 9. С. 93-101.
23. Белоусова Е.А., Никитина Н.В., Мишуровская Т.С., Цодиков Г.В. Синдром абдоминальной боли при хроническом панкреатите. *Фарматека*. 2007. С. 29-34.
24. Dimcevski G., Schipper K.P., Jensen U.T. et al. Unraveling the pain mechanisms in chronic pancreatitis. A study comparing visceral and somatic pain thresholds. *Gut*. 2003. Vol. 52. P. 90.
25. Еремина Е.Ю., Ткаченко Е.И. Системные проявления болезней органов пищеварения. Саранск, 2003. 200 с.
26. Белоусова Е.А. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки при хроническом панкреатите. *Русский медицинский журнал*. 2009. Т. 17. № 5. С. 317-322.
27. Маев И.В., Кучерявый Ю.А. Хронический панкреатит. *Медицинская газета*. 2009. № 66. С. 9-10.
28. Forsmark C.E. Ранняя диагностика хронического панкреатита. *Клиническая гастроэнтерология и гепатология. Русское издание*. 2009. Т. 2. № 4. С. 246-249.
29. Chowdhury R.S., Forsmark C.E. Pancreatic function testing. *Aliment Pharmacol. Ther.* 2003. № 17. P. 733-750.
30. Parsi M.A., Conwell DL Jr., Zuccaro G. Jr. et al. Findings on ERCP and pancreatic function test in suspected chronic pancreatitis and negative cross-sectional imaging. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008. № 6. P. 1431-1435.
31. Лазебник Л.Б., Васильев Ю.В. Стандарты «диагностика и лекарственная терапия хронического панкреатита». *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 3. С. 137-149.
32. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. Издательство «СпецЛит», 2006. 590 с.
33. Domínguez-Munoz J.E. Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons. Blackwell publishing Ltd, 2007. 535 p.
34. Пахомова И.Г., Успенский Ю.П. Хронический панкреатит и ферментная терапия: одна группа препаратов – разные механизмы патогенетического действия. *Русский медицинский журнал*. 2010. Т. 18. № 5. С. 301- 306.
35. Domínguez-Munoz J.E., Iglesias-García J., Iglesias-Rey M. et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut*. 2006. Vol. 55. P. 1056-1057.
36. Лоранская И.Д., Вишневская В.В., Малахова Е.В. Коррекция моторно-двигательных нарушений гастродуоденальной зоны. *Русский медицинский журнал*. 2007. Т. 15. № 2. С.130-133.
37. Domínguez-Munoz JB, Iglesias-García J. Oral pancreatic enzyme substitution therapy in chronic pancreatitis: is clinical response an appropriate marker for evaluation of therapeutic efficacy. *JOP*. 2010. № 2. P. 158-162.
38. Лоранская И.Д., Батюхо Т.А., Субботина О.А., Конаныхина С.Ю., Городинская В.С. Иммуномодулирующий эффект препарата Креон 25000 ЕД у больных хроническим панкреатитом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Приложение № 1*. 2008. С. 164-165.