



НОВАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА (2007) M-ANNHEIM

Schneider A., Löhr J. M., Singer M. V.

Медицинский факультет Маннгейма, Университет Хейдельберга, Германия

Alexander Shneider

E-mail: Alexander.Schneider@umm.de

РЕЗЮМЕ

Начиная с 1963 года предлагались различные классификации хронического панкреатита. Эти классификации строились на последних на тот момент результатах исследований поджелудочной железы и отражали самые передовые достижения панкреатологии в то время, но ни одна из этих классификаций не представляла собой простую унифицированную систему классификации хронического панкреатита одновременно по этиологии, клинической стадии, тяжести заболевания. Авторами разработана новая классификация, которая включила все вышеперечисленные характеристики. В результате разработана многофакторная классификация M-ANNHEIM, учитывающая множество факторов риска развития ХП. Эта классификация позволяет разделить больных хроническим панкреатитом на категории согласно этиологии, клинической стадии и тяжести ХП. Тяжесть заболевания классифицируется по системе оценок, которая учитывает клинические симптомы и варианты течения ХП. Эта новая классификация является оптимальной для оценки различных факторов риска и их взаимодействия.

SUMMARY

Beginning in 1963, proposed various classifications of chronic pancreatitis. These classifications were based on the latest at the time the results of studies of the pancreas and to reflect the latest achievements pancreatology at the time, but not one of these classifications was not a simple unified classification system for chronic pancreatitis simultaneously etiology, clinical stage, severity of disease. The authors have developed a new classification that included all of the above listed characteristics. As a result, developed a multifactor classification of M-ANNHEIM, taking into account the many risk factors for CP. This classification allows to divide the patients with chronic pancreatitis into categories according to etiology, clinical stage and severity of CP. The severity of the disease is classified by the system of assessment, which takes into account the clinical symptoms and treatment options for CP. This new classification is optimal for the evaluation of various risk factors and their interactions.

ВВЕДЕНИЕ

Ранее предлагались различные классификации хронического панкреатита (ХП). Все эти классификации строились на последних на тот момент результатах исследований поджелудочной железы (ПЖ) и отражали самые передовые достижения панкреатологов в то время. Однако ни одна из этих классификаций не представляла собой простую унифицированную систему классификации хронического панкреатита одновременно по этиологии,

клинической стадии, тяжести заболевания. Кроме того, ни одну из классификаций нельзя было считать практической. В связи с этим авторы поставили перед собой цель разработать новую классификацию ХП, которая включала бы все вышеперечисленные характеристики, а также факторы риска развития заболевания. Для создания новой классификации авторы проработали литературные источники, отражающие клиническое течение всех форм ХП,

и проанализировали все предлагавшиеся ранее классификации этого заболевания. В результате разработана многофакторная классификация M-ANNHEIM, учитывающая множество факторов риска развития ХП. Эта классификация позволяет разделить пациентов на категории согласно этиологии, клинической стадии и тяжести ХП. Тяжесть заболевания классифицируется по системе оценок, которая учитывает клинические симптомы и варианты течения ХП. Многофакторная классификация M-ANNHEIM проста, объективна, точна, не требует проведения множества инвазивных диагностических методов, учитывает этиологию, стадию заболевания, а также тяжесть клинического течения. Эта новая классификация является оптимальной для оценки различных факторов риска и их взаимодействия.

Хронический панкреатит — воспалительное заболевание ПЖ, которое характеризуется болями в животе, периодическими эпизодами острого панкреатита (ОП) и фиброзом органа, следствием

которого является экзокринная и эндокринная панкреатическая недостаточность. Доказано, что рецидивирующие панкреатические атаки (эпизоды ОП) могут привести к формированию ХП. Однако ряд аспектов остаются не до конца ясными. Например, течение алкогольного ХП варьирует независимо от дозы принимаемого алкоголя; неалкогольный ХП отличается более медленным прогрессированием по сравнению с алкогольным. Обращает на себя внимание группа пациентов, страдающих алкогольным ХП, у которых не развиваются функциональная недостаточность ПЖ, растяжение ее протоков, отсутствует кальцификация паренхимы. Несмотря на достижения последних лет в изучении молекулярно-генетической основы заболеваний ПЖ, механизмов развития фиброза органа, ХП по-прежнему остается заболеванием, которое трудно диагностировать и трудно лечить.

Указанные выше сложности объясняются рядом факторов: сложностью создания экспериментальной модели ХП; трудностями проведения биопсии

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИИ ХП	
Классификация ХП	Основные цели, критерии и определения
Клиническое описание, 1946	Описание клинического течения ХП и его связи со злоупотреблением алкоголя.
Марсель, 1963	Описание морфологических характеристик и этиологических факторов заболевания. Не был поднят вопрос о наличии или отсутствии корреляции между морфологическими и функциональными изменениями ПЖ. Отсутствие разделения по тяжести заболевания и клиническим проявлениям. Не учитывались результаты визуализации ПЖ.
Марсель, 1984	Расширенное описание морфологических изменений при различных формах ХП; в качестве отдельной формы выделен обтурационный ХП. Не был поднят вопрос о наличии или отсутствии корреляции между морфологическими и функциональными изменениями ПЖ. Отсутствие разделения по тяжести заболевания и клиническим проявлениям. Не учитывались результаты визуализации ПЖ.
Марсель — Рим, 1988	Дополнение Марсельской классификации: введение двух дополнительных самостоятельных форм ХП (кальцифицирующий ХП и воспалительный ХП). Описание этиологических факторов при отсутствии учета клинических проявлений, функциональных нарушений и результатов визуализации ПЖ.
Кембридж, 1984	Классификация тяжести ХП на основе данных визуализации (банальной сонографии, КТ, ЭРХПГ); обсуждение этиологических факторов, оценки функции ПЖ и диагностического значения функциональных тестов; морфологические характеристики различных стадий ХП четко не определены.
S. T. Chari и соавт., 1994 (Клинические стадии)	Подробное разделение ХП по клиническим стадиям; описание корреляции между различными этиологическими факторами и морфологическими формами заболевания; определение зависимости между результатами визуализации ПЖ и функциональных тестов при различных стадиях ХП.
Общество панкреатологов Японии, 1997	Разделение ХП на «определенный» и «вероятный» в зависимости от клинических проявлений, результатов визуализации, данных функциональных тестов и гистологических исследований.
Цюрих, 1997	Разделение алкогольного ХП на «определенный» и «вероятный» в зависимости от клинических проявлений, результатов визуализации, данных функциональных тестов и гистологических исследований.
TIGAR-O, 2001	Подробное разделение на группы этиологических факторов (факторов риска) ХП.
Система оценки ABC, 2002	Оценка тяжести заболевания в зависимости от наличия боли и осложнений без учета других критериев.
Манчестер, 2006	Ориентировочная оценка степени тяжести ХП по клиническим критериям. Не все варианты заболевания возможно разделить по этой классификации.

ПЖ; отсутствием отчетливой корреляции между данными визуализации ПЖ, морфологическими изменениями и тяжестью панкреатической недостаточности. На ранних стадиях заболевания диагностика ХП крайне затруднена из-за низкой чувствительности функциональных тестов и методов визуализации ПЖ. Отсутствие простой клинической классификации ХП затрудняет сравнение результатов лечения и научных исследований в различных клиниках.

В табл. 1 приведены основные сведения о прежних классификациях ХП. В 1946 году было сформулировано первое определение ХП (M. W. Comfort и соавт.). Эти авторы описали прогрессирующее течение заболевания с рецидивирующими атаками панкреатита и обратили внимание на связь ХП с употреблением алкоголя. В 1963 году на симпозиуме в Марселе (Франция) была принята классификация ОП и ХП, сформулированы определения этих заболеваний, выделены формы ОП и ХП. Было показано, что ОП не всегда прогрессирует до ХП. Позже эта первая классификация была пересмотрена и усовершенствована в период с 1984 по 1988 год. Однако эти классификации были основаны на гистологических изменениях ПЖ, что ограничивало их применение в клинической практике. В 1983 году была сформулирована Кембриджская классификация, согласно которой тяжесть поражения ПЖ оценивалась по результатам методов визуализации (эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ), банальной сонографии, компьютерной томографии — КТ). Проблемой этой классификации по-прежнему оставалось отсутствие отчетливой связи между морфологическими изменениями ПЖ и клиникой ХП, особенно на ранних стадиях заболевания. Кроме того, Кембриджская классификация не включает новые методики визуализации (магнитно-резонансную томографию, магнитно-резонансную холангиопанкреатографию и эндоскопическую сонографию). В 1977 году на симпозиуме в Цюрихе (Швейцария) была принята клиническая классификация алкогольного ХП, согласно которой с учетом различных симптомов выделяют «вероятный» и «определенный» ХП. В то же время подобная система диагностических критериев ХП была предложена и обществом панкреатологов Японии.

Существовала также классификация, которая учитывала различные этиологические формы и стадии заболевания (S. T. Chari и соавт., 1994). Однако ни одна из трех указанных выше классификаций не позволяла адекватно оценить все возможные степени тяжести заболевания, а также не учитывала данные генетических исследований. В 2001 году была разработана классификация, которая включала все факторы риска ХП (классификация TIGAR-O). В 2002 году была предложена система ABC для оценки тяжести ХП. В группу А включали пациентов, не испытывающих болей, в группу В — больных с болевым синдромом, но без осложнений, в группу С — пациентов с абдоминальной болью и осложнениями

ХП (H. Ramesh и соавт., 2002). К сожалению, эта классификация не предусматривала разделения по степеням тяжести в пределах каждой группы и не позволяла оценить тяжесть других клинических проявлений ХП. Совсем недавно (2006) была предложена Манчестерская классификация, по которой выделяют минимальную, умеренную и выраженную степень (стадию) ХП. Однако эта классификация не отличается высокой точностью. Для нее характерно ориентировочное разделение ХП по разным степеням тяжести и стадиям, а также отсутствие деления по особенностям клиники. Итак, каждая из указанных выше классификаций имеет свои ограничения и не обеспечивает разделение различных форм ХП по этиологии, клинике и степени тяжести заболевания.

Идеальная классификация ХП должна быть простой, объективной, точной, основанной на неинвазивных методах исследования, учитывать этиологию, стадию и тяжесть заболевания. Только в этом случае классификацию можно использовать для выбора тактики лечения и определения прогноза. Классификация ХП должна включать индекс тяжести, соответствующий особенностям морфологических и функциональных изменений ПЖ, учитывать особенности клиники (наличие и выраженность боли, эффективность консервативного, эндоскопического и хирургического лечения).

Именно из этих требований исходили авторы при разработке классификации M-ANNHEIM. Предложенная классификация базируется на глубоком изучении предложенных ранее классификаций ХП, на данных последних эпидемиологических, генетических и экспериментальных исследований по проблеме этого заболевания. Авторы ставили перед собой задачу создать классификацию ХП, которая позволяла бы унифицированно разделять клинические варианты заболевания, помогала бы получать новую информацию о развитии и прогрессировании ХП в соответствии с его этиологией.

МЕТОДЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ КЛАССИФИКАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ M-ANNHEIM

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ, НА ОСНОВЕ КОТОРОГО СОЗДАНА КЛАССИФИКАЦИЯ M-ANNHEIM

Разработка многофакторной классификации M-ANNHEIM основывалась на глубоком обзоре литературных источников. В основу данной классификации были положены последние научные данные об этиологии ХП, результаты эпидемиологических исследований, длительные клинические наблюдения течения заболевания, гипотезы патогенеза ХП, последние результаты генетических и экспериментальных исследований, в том числе касающихся механизмов фиброза ПЖ, а также исследований, посвященных оценке методов визуализации органа.

ДИАГНОСТИКА НАЧАЛА ХП ПО СИСТЕМЕ М-ANNHEIM

Начало ХП следует диагностировать при наличии одного из следующих критериев: первый эпизод (приступ) абдоминальной боли, впервые развившийся ОП, первое появление клинических проявлений экзокринной или эндокринной недостаточности ПЖ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПО СИСТЕМЕ М-ANNHEIM

Течение ХП часто сопровождается развитием тяжелых осложнений, которые определяют прогноз заболевания. Авторы предлагают разделить тяжелые осложнения ХП на потенциально обратимые (например, стеноз соседних органов, в частности стеноз двенадцатиперстной кишки, толстой кишки, общего желчного протока; желудочно-кишечное кровотечение; асцит; плевральный

выпот; изменения костей; псевдоаневризма; свищ ПЖ) и необратимые осложнения (тромбоз воротной или селезеночной вены с или без портальной гипертензии; рак ПЖ).

МНОЖЕСТВЕННЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА ПО КЛАССИФИКАЦИИ М-ANNHEIM

Классификация М-ANNHEIM основана на предположении, что у большинства пациентов ХП развился в результате комплексного воздействия множества факторов риска. Поэтому авторы назвали предложенную ими систему многофакторной классификацией (Multiple) и сгруппировали потенциальные факторы риска по основным категориям: злоупотребление алкоголем (Alcohol), влияние никотина (Nicotine), нутритивные факторы (Nutrition), наследственность (Heredity), факторы влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ (Efferent pancreatic duct factors), иммунологические

Таблица 2

МНОГОФАКТОРНАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХП М-ANNHEIM (ПО А. SCHNEIDER И СОАВТ., 2007)	
Множественные факторы риска	
A	Употребление алкоголя: чрезмерное потребление (> 80 г/день); высокие дозы (20 – 80 г/день); умеренное потребление (< 20 г/день)
N	Воздействие никотина: среди курильщиков вычисление параметра пачко-лет
N	Пищевые факторы: особенности питания (например, высокое потребление жиров и дефицит белков); гиперлипидемия
H	Наследственные факторы: наследственный панкреатит; семейный панкреатит; идиопатический панкреатит с ранними проявлениями; идиопатический панкреатит с поздними проявлениями; тропический панкреатит (возможны мутации в генах PRSS1, CFTR и SPINK1)
E	Факторы, влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ (эфферентные факторы): <i>pancreas divisum</i> ; кольцевидная ПЖ и прочие аномалии ПЖ; блокада протоков ПЖ (например, опухолью); посттравматические рубцовые стенозы протоков ПЖ; дисфункция сфинктера Одди
I	Иммунологические факторы. Аутоиммунный панкреатит: ассоциированный с синдромом Гужеро — Шегрена; ассоциированный с воспалительными заболеваниями кишечника; ассоциированный с аутоиммунными заболеваниями (например, с первичным склерозирующим холангитом, первичным билиарным циррозом печени)
M	Различные редкие и метаболические факторы: гиперкальциемия и гиперпаратиреоз; хроническая почечная недостаточность; лекарственный панкреатит; токсический панкреатит

факторы (Immunological factors), различные другие и метаболические факторы (Miscellaneous and metabolic factors) (табл. 2).

Потребление алкоголя (А) и оценка анамнеза в отношении его употребления

На основании клинических наблюдений на симпозиуме в Цюрихе (1997) было решено, что алкогольный ХП — это ХП, развивающийся у мужчин вследствие многолетнего ежедневного употребления алкоголя в дозе 80 г/сутки или более, однако употребление меньших доз алкоголя также может способствовать поражению ПЖ и развитию ХП. Авторы настоящей классификации проанализировали риск умеренного употребления слабоалкогольных напитков и дополнили выводы Цюрихского симпозиума. Предлагается разделить дозы алкоголя на умеренные (< 20 г чистого этанола в сутки), высокие (20–80 г чистого этанола в сутки) и чрезмерные (> 80 г чистого этанола в сутки) при употреблении алкоголя на протяжении нескольких лет (табл. 2). Более подробное разделение доз алкоголя позволит облегчить сравнение анамнеза различных больных, особенно пациентов, принимающих небольшие и умеренные дозы алкоголя.

Воздействие никотина (N)

Курение является независимым фактором риска развития ХП и кальцификации ПЖ. Авторы предлагают использовать показатель пачко-лет который равен количеству выкуриваемых за день пачек сигарет, умноженному на давность курения в годах.

Нутритивные факторы (N)

В развитии ХП важную роль играет пищевой рацион с большим содержанием жиров и белков. Роль

пищевых факторов в развитии ХП подтверждается связью гиперлипидемии с рецидивами ОП и в отдельных случаях с формированием ХП. Однако выяснение пищевых особенностей ретроспективно, а также ретроспективное определение индекса массы тела является довольно сложной задачей. Так, для большинства пациентов с алкогольным ХП практически невозможно уточнить эти данные.

Наследственные факторы (Н)

За последнее десятилетие были определены мутации в гене катионного трипсинагена (PRSS1), в гене ингибитора сериновых протеаз Казала (SPINK1), в гене трансмембранного регулятора кистозного фиброза (CFTR), которые лежат в основе развития наследственного ХП.

Наследственный панкреатит — это панкреатит, не имеющий других этиологических факторов, кроме указанных выше мутаций. Панкреатит развивается у тех членов семьи, которые наследуют генную мутацию по аутосомно-доминантному типу.

Семейный панкреатит — это панкреатит любой этиологии, который в данной семье возникает с более высокой частотой, чем в популяции. Семейный панкреатит с высокой вероятностью, но не обязательно, вызван генетическим дефектом.

Идиопатический панкреатит — изолированные случаи панкреатита, когда исключены все возможные причины заболевания. Идиопатический ХП разделяют на панкреатит с ранними и поздними проявлениями. В рубрику наследственных факторов внесен также тропический панкреатит, так как идентифицированы генетические факторы риска его развития.



Рис. 1. Влияние внешних факторов и предрасположенности на развитие ХП (по A. Schneider и соавт., 2007). Классификация M-ANNHEIM строится на предположении, что у большинства пациентов ХП возникает вследствие взаимодействия множества факторов риска, как предрасполагающих (внутренних), так и внешних

Таблица 3

КЛИНИЧЕСКИЕ СТАДИИ ХП ПО КЛАССИФИКАЦИИ M-ANNHEIM
Бессимптомная фаза ХП: <u>0 — субклинический ХП:</u> а) период без симптомов (определяется случайно, например при аутопсии); б) ОП — первый эпизод (возможно, является началом ХП)^а; с) ОП с тяжелыми осложнениями^б. ХП с клинической манифестацией: <u>I стадия — без недостаточности ПЖ:</u> а) рецидив ОП (между эпизодами ОП боль отсутствует); б) рецидивирующая или постоянная абдоминальная боль (в том числе боль между эпизодами ОП); с) I a/b с тяжелыми осложнениями^б. <u>II стадия — экзо- или эндокринная недостаточность ПЖ:</u> а) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность (без боли); б) изолированная экзокринная (или эндокринная) недостаточность (с болью); с) II a/b с тяжелыми осложнениями^б. <u>III стадия — экзо- и эндокринная недостаточность ПЖ в сочетании с болью:</u> а) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ (с болью, в том числе требующей лечения анальгетиками); б) III a с тяжелыми осложнениями^б. <u>IV стадия — уменьшение интенсивности боли (стадия «перегорания» ПЖ):</u> а) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, без тяжелых осложнений^б; б) экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ при отсутствии боли, с тяжелыми осложнениями^б.
^а Пациентов с первым эпизодом ОП (при отсутствии симптомов ХП), но с факторами риска развития ХП (например, с алкогольным анамнезом) следует отнести к стадии 0 b при отсутствии морфологических и функциональных изменений со стороны ПЖ. Если же имеют место проявления ХП (например, кальцификация ПЖ), то таких пациентов относят к стадии I a. ^б Тяжелые осложнения делят на обратимые и необратимые (см. выше).

Факторы влияющие на диаметр панкреатических протоков и отток секрета ПЖ (эфферентные факторы) (Е)

При наличии таких факторов ХП считают обструктивным. Обструктивный ХП — отдельная форма ХП. Риск развития ОП и ХП выше среди пациентов с *pancreas divisum*. Эта аномалия является частой, ее обнаруживают примерно в 9,0% случаев аутопсий.

Отдельно выделены иммунные (аутоиммунные) формы панкреатита (I) а также различные редкие и метаболические факторы (М) (табл. 2).

Возможное влияние различных факторов риска на развитие ХП и течение заболевания показано на *рис. 1.*

У большинства пациентов основным симптомом ХП является абдоминальная боль. Безусловно, этот симптом неспецифичен. Течение болевого синдрома может быть различным. Возможны краткие рецидивирующие эпизоды боли, между которыми — безболевые периоды длительностью до нескольких лет. Другой вариант — длительные периоды стойкой боли или множество часто рецидивирующих приступов интенсивной боли. Примерно у 10% пациентов алкогольный ХП диагностируют при отсутствии абдоминальной боли при условии наличия симптомов экзокринной или эндокринной недостаточности ПЖ. Обычно в начале заболевания определенный период времени (несколько лет) характеризуется доминированием болевого синдрома.

Затем, как правило, боль уменьшается и на первый план выходят проявления функциональной недостаточности ПЖ.

Классификация M-ANNHEIM предусматривает выделение клинических стадий ХП. Все течение ХП разделяют на две фазы: бессимптомную и с наличием симптомов. Последняя фаза, в свою очередь, разделяется на стадии (I, II, III, IV) (*табл. 3*). В каждой стадии выделяют подстадии, в том числе в случае развития тяжелых осложнений.

Стадию 0 и стадию а бессимптомной (ранней) фазы ХП можно оценить только ретроспективно, так как в это время отсутствуют клинические проявления. Диагноз ХП в эти стадии ставят крайне редко, например, по изменениям ПЖ при выполнении хирургического вмешательства или на аутопсии. Стадия «b» бессимптомной фазы — это первый эпизод ОП, так как гипотетически любой эпизод ОП у лиц из групп риска в дальнейшем может привести к развитию ХП.

Вторая фаза — фаза клинической манифестации ХП, то есть у пациентов обязательно присутствует симптом (или симптомы) ХП. Стадия I этой фазы характеризуется абдоминальной болью при отсутствии клинических проявлений панкреатической недостаточности. Стадия II — наличие или экзокринной, или эндокринной недостаточности ПЖ как с, так и без абдоминальной боли. Как правило, вначале развиваются симптомы внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Манифестация

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХП М-ANNHEIM

Диагноз ХП подразумевает наличие типичной клинической картины ХП (например, рецидивирующие панкреатические атаки, абдоминальная боль).

На основе этой клиники выделяются три формы ХП.

«Определенный» ХП — один или несколько из следующих критериев:

1. Кальцификация ПЖ.
2. Умеренные или тяжелые изменения протоков ПЖ (по Кембриджской классификации).
3. Выраженная постоянная экзокринная недостаточность ПЖ (например, стеаторея, которая значительно уменьшается при приеме ферментных препаратов).
4. Типичная для ХП гистологическая картина.

«Вероятный» ХП — один или несколько из следующих критериев:

1. Легкие изменения протоков (по Кембриджской классификации).
2. Псевдокиста (ы) — постоянно существующая или рецидивирующая.
3. Патологические результаты функциональных тестов (показателей фекальной эластазы-1, секретинового теста, секретин-панкреозиминового теста).
4. Эндокринная недостаточность (например, патологические результаты теста толерантности к глюкозе).

«Пограничный» ХП — это ХП с типичной клинической картиной панкреатита, но при отсутствии критериев «вероятного» или «определенного» ХП. Эта форма предполагается при развитии первого эпизода ОП в случае наличия или отсутствия следующих факторов: 1) семейный анамнез заболеваний ПЖ (например, другие члены семьи также болели ОП или раком ПЖ); 2) имеют место факторы риска М-ANNHEIM.

Алкогольный панкреатит — дополнительно к критериям «определенного», «вероятного» или «пограничного» ХП требует наличия одного из следующих факторов:

1. Чрезмерное потребление алкоголя в анамнезе (для мужчин > 80 г/день на протяжении нескольких лет; для женщин меньшие дозы).
2. Избыточное потребление алкоголя в анамнезе (20–80 г/день на протяжении нескольких лет).
3. Умеренное потребление алкоголя в анамнезе (< 20 г/день на протяжении нескольких лет).

функциональной недостаточности с симптомов сахарного диабета встречается крайне редко (иногда при алкогольном ХП, при тропическом ХП). Стадия III характеризуется наличием и экзокринной, и эндокринной недостаточности ПЖ. Наконец, при IV стадии абдоминальная боль может вообще исчезнуть или значительно уменьшиться (обычно после 10 лет течения заболевания). Это является следствием естественного течения болезни с прогрессированием фиброза и функциональной недостаточности ПЖ. Уменьшение боли объясняют уже произошедшей ранее деструкцией нервных элементов ПЖ.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХП ПО КЛАССИФИКАЦИИ М-ANNHEIM

По вероятности диагноза ХП авторы классификации разделяют все случаи заболевания на «определенный» и «вероятный». Диагностические критерии, соответствующие этим терминам, были разработаны на симпозиуме в Цюрихе (1997). К Цюрихским критериям в классификации М-ANNHEIM добавлена категория «пограничный» ХП. Пациентов, входящих в эту категорию, необходимо тщательно наблюдать для своевременного выявления ранних симптомов ХП. Кроме того, их необходимо более тщательно обследовать, чем других больных (например, проводить эндоскопическую сонографию). Отличием диагностических критериев алкогольного ХП по классификации М-ANNHEIM является также включение в эти критерии градации по дозам

употребляемого алкоголя, в том числе введена градация умеренного потребления алкоголя (< 20 г этанола в сутки), так как длительное употребление таких доз является фактором риска развития заболевания (табл. 4).

КРИТЕРИИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ ПЖ, ПЕРЕШЕДШИЕ В КЛАССИФИКАЦИЮ М-ANNHEIM ИЗ КЕМБРИДЖСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

Кембриджская классификация содержит ясные и понятные критерии для описания сомнительных, легких, умеренных и тяжелых изменений, которые выявляются с помощью ЭРХПГ (табл. 5). Здесь же учитываются результаты КТ и банальной сонографии. Однако данные КТ и сонографии не позволяют различать легкие или умеренные изменения ПЖ.

В последние годы все более широко в качестве средств первичной визуализации для диагностики ХП применяют магнитно-резонансную томографию (МРТ) и магнитно-резонансную холангиопанкреатографию (МРХП). МРТ позволяет выявлять ранние признаки ХП, а МРХП после секретинной стимуляции обеспечивает более качественную визуализацию главного и боковых протоков ПЖ, что важно для обнаружения ранних и незначительных изменений, характерных для ХП. Обнаруживаемые при помощи этих двух методов изменения ПЖ при ХП аналогичны тем, которые определяются при КТ. Однако пока нет

единого мнения относительно классификации данных этих методов по Кембриджским критериям.

Эндоскопическая сонография, которая вошла в практику в начале 1980-х годов, существенно улучшила диагностику ХП и рака ПЖ. Были описаны характерные для ХП изменения ПЖ, которые обнаруживают при эндоскопической сонографии (табл.

6). При ХП имеет место стойкая корреляция между результатами ЭРХПГ и данными эндоскопической сонографии. Однако до настоящего времени не определено четкое количество эндосонографических признаков, позволяющих уверенно ставить диагноз ХП.

Авторы классификации M-ANNHEIM предложили дифференциацию минимальных и умеренных изменений ПЖ при ХП по данным банальной

Таблица 5

КЕМБРИДЖСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ ХП: КРИТЕРИИ ВИЗУАЛИЗАЦИИ			
Степень тяжести	ЭРХПГ		УЗИ/КТ
Норма	Нормальные главный и боковые протоки		Нормальные размеры и форма железы, гомогенная паренхима, ширина главного протока меньше 2 мм
Сомнительный ХП	Главный проток нормальный; менее 3 измененных боковых протоков	Наличие только 1 патологического признака	Главный проток расширен до 2–4 мм Умеренное увеличение железы (не более чем в 2 раза) Неоднородная паренхима
Легкая	Главный проток нормальный, 3 и более измененных боковых протоков	Два и более патологических признаков	Ширина главного протока от 2 до 4 мм Неравномерная ширина протоков Умеренное увеличение железы в размере (не более чем в 2 раза) Неоднородность паренхимы с участками повышенной и пониженной эхогенности
Умеренная	Измененный главный проток и его ответвления (более трех)		Полости (менее 10 мм) Повышение эхогенности стенки и неравномерный просвет главного протока Неровный контур железы за счет ее локальных увеличений.
Тяжелая	Большие полости (более 10 мм) Внутрипротоковые кальцинаты Обструкция и стриктуры протоков Существенное расширение или неравномерность главного протока	Один и более патологических признаков	Большие полости (более 10 мм) Очаги панкреонекроза Внутрипротоковые кальцинаты Дефекты наполнения протоков (КТ с внутривенным контрастированием) Обструкция протоков (ширина более 4 мм) Неравномерность главного протока Значительное увеличение железы в размерах (более чем в 2 раза) Изменения соседних органов

Таблица 6

ЭНДОСОНОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХП (ПО А. SCHNEIDER И СОАВТ., 2007)
Паренхиматозные изменения: - изменения размеров железы; - наличие кист (ы); - участки пониженной эхогенности; - участки повышенной эхогенности (> 3 мм в диаметре); - выраженная дольковая структура (например, паренхима нормальной эхогенности, окруженная гиперэхогенными тяжами). Протоковые изменения: - повышение эхогенности стенки протока; - неравномерность просвета главного протока ПЖ (например, участки сужения); - расширение главного протока ПЖ; - видимые боковые протоки (например, расширенные); - кальцинаты в протоке.

Таблица 7

СТЕПЕНЬ ИЗМЕНЕНИЙ ПЖ ПРИ ХП ПО ДАННЫМ ВИЗУАЛИЗАЦИИ (БАНАЛЬНАЯ СОНОГРАФИЯ, КТ, МРТ, МРХП, ЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ СОНОГРАФИЯ) ПО КЛАССИФИКАЦИИ M-ANNHEIM НА ОСНОВЕ КЕМБРИДЖСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ (ПО А. SCHNEIDER И COABT., 2007)		
Кембриджская классификация	Банальная сонография, КТ, МРТ, МРХП, эндоскопическая сонография ^а	Эндосонография ^б
Норма	При качественном проведении исследования визуализируется вся ПЖ без патологических признаков (0 баллов) ^с	
Сомнительные результаты	Обнаружен один патологический признак (1 балл) ^с	Четыре или меньше патологических признака (нет различий между оценками «сомнительные результаты» и «минимальные изменения» (1 балл) ^с
Минимальные изменения	Два или более патологических признака, но главный проток ПЖ в норме (2 балла) ^с	
Умеренные изменения	Два или более патологических признака, в том числе незначительные изменения главного протока ПЖ (увеличение диаметра от 2 до 4 мм или повышенная эхогенность стенки протока) (3 балла) ^с	Пять или более патологических признаков (нет различий между оценками «умеренные изменения» и «выраженные изменения» (3 балла) ^с
Выраженные изменения	То же, что умеренные изменения, но в сочетании с одним или несколькими обязательными признаками выраженных изменений (4 балла) ^с	

Примечания: ^а Патологические признаки при визуализации ПЖ, получаемые при банальной сонографии, КТ, МРТ/МРХП по определению кембриджской классификации (табл. 5).

^б Патологические признаки на эндосонограммах (табл. 6).

^с Количество баллов необходимо для расчета индекса тяжести M-ANNHEIM (табл. 8, 9).

Таблица 8

ОЦЕНОЧНАЯ БАЛЛЬНАЯ СИСТЕМА M-ANNHEIM ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ХП (ПО А. SCHNEIDER И COABT., 2007)		
Особенности ХП		Оценка, баллов
Боль ^а		
При отсутствии лечения боли нет	Нет необходимости в назначении медикаментов для ослабления боли	0
Рецидивный ОП	Между эпизодами ОП боли нет	1
Боль исчезает при назначении медикаментов	При приеме анальгетиков и /или проведении эндоскопического лечения боль исчезает	2
Периодическая боль	Есть периоды, когда боль отсутствует, независимо от наличия или отсутствия медикаментозного лечения; возможны эпизоды ОП	3
	Пациенты постоянно жалуются на боль независимо от того, какое лечение проводится; возможны эпизоды ОП	4
Контроль боли ^а		
Нет необходимости в медикаментах		0
Необходимы ненаркотические или слабые наркотические анальгетики (шаги 1 или 2 по ВОЗ — рис. 2)		1
Необходимы мощные опиоидные анальгетики (шаг 3 по ВОЗ — рис. 3) или эндоскопическое вмешательство		2
Хирургическое лечение ^{а, б}		
Хирургическое вмешательство на ПЖ по любым показаниям		4

Продолжение таблицы 8

Особенности ХП	Оценка, баллов
Экзокринная недостаточность ПЖ^с	
Отсутствие экзокринной недостаточности	0
Наличие легкой, умеренной или необъективизированной экзокринной недостаточности, которая не требует ферментной заместительной терапии (в эту категорию включают и пациентов, которые жалуются на периодическую диарею)	1
Доказанная экзокринная недостаточность ПЖ (по данным функциональных тестов) или тяжелая панкреатическая недостаточность, которая подтверждена количественным исследованием жира в кале (> 7 г жира/24 часа), причем проявления этой недостаточности исчезают или значительно уменьшаются при приеме ферментных препаратов	2
Эндокринная недостаточность	
Отсутствие сахарного диабета	0
Наличие сахарного диабета	4
Структурные изменения ПЖ по результатам визуализации (оценка проводится по Кембриджской классификации)	
Норма	0
Сомнительный ХП	1
Легкие изменения	2
Умеренные изменения	3
Тяжелые изменения	4
Тяжелые осложнения со стороны внутренних органов^б (не включены в Кембриджскую классификацию)	
Отсутствие осложнений	0
Обратимые осложнения ^д	2
Необратимые осложнения ^д	4

Примечания: ^с Градация панкреатической боли проводится по сумме особенностей течения болевого синдрома и необходимости назначения различных анальгетиков. Например, если пациенту необходимо назначать мощные наркотические анальгетики (2 балла) и у него отмечаются периодические панкреатические атаки, ОП (3 балла), то тяжесть боли оценивают в 5 баллов.

^б В расчет индекса тяжести ХП включаются все оперативные вмешательства на ПЖ и все тяжелые осложнения панкреатита, начиная с первых проявлений заболевания и далее на протяжении всего анамнеза. Если у пациента имели место два и более тяжелых осложнения, то каждое из них отдельно должно включаться в расчет индекса тяжести ХП.

^с Поскольку функциональные тесты для оценки внешнесекреторной функции ПЖ недостаточно чувствительны для выявления легкой или умеренной экзокринной недостаточности, то периодическое послабление стула в сочетании с описанием характерного для ХП кала («панкреатический стул» — светлый, обильный, остатки непереваренной пищи), даже при нормальных результатах функциональных тестов следует трактовать как внешнесекреторную недостаточность ПЖ и оценивать в 1 балл.

^д Обратимые тяжелые осложнения: асцит, кровотечение, псевдоаневризма, сужение холедоха различной степени, панкреатический свищ, стеноз двенадцатиперстной кишки. Необратимые тяжелые осложнения: тромбоз воротной или селезеночной вены с или без портальной гипертензии, рак ПЖ.

Таблица 9

ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ ХП M-ANNHEIM (ПО A. SCHNEIDER И COABT., 2007)		
Индекс тяжести	Соответствующая степень тяжести	Баллы
M-ANNHEIM A	Минимальная	0 – 5
M-ANNHEIM B	Умеренная	6 – 10
M-ANNHEIM C	Средняя	11 – 15
M-ANNHEIM D	Выраженная	16 – 20
M-ANNHEIM E	Тяжелая	> 20

Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3	Шаг 4
Ненаркотические анальгетики	Слабые наркоотические анальгетики	Мощные наркоотические анальгетики	Хирургические или другие инвазивные (эндоскопические) вмешательства
Адьювантные средства: медикаменты (например, трициклические антидепрессанты), психотерапия, прекращение курения и употребления алкоголя			

Рис. 2. Шаги купирования боли по ВОЗ, адаптированные для лечения боли при ХП. Кроме анальгетиков, к средствам купирования боли при ХП относятся эндоскопическая декомпрессия и хирургические вмешательства

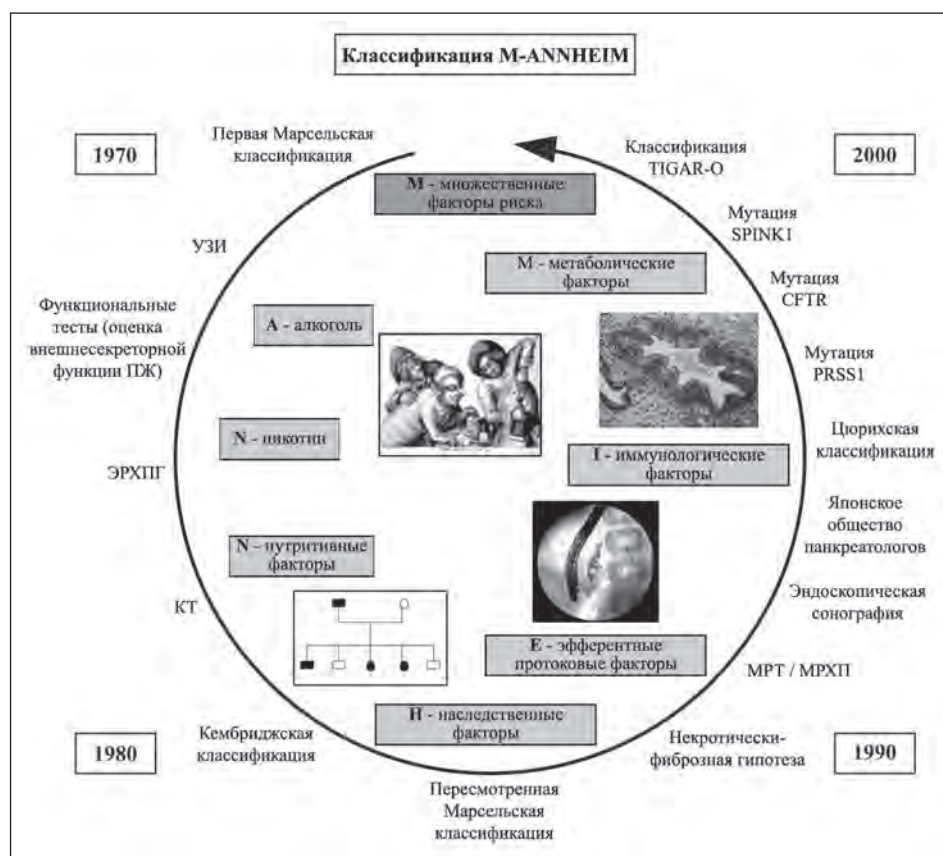


Рис. 3. Классификация M-ANNHEIM представляет собой новый инструмент для оценки тяжести ХП. Ранее основное внимание уделялось этиологии и клиническим проявлениям заболевания. Были разработаны ряд классификаций и гипотез патогенеза ХП, которые отражали последние достижения панкреатологии в то время. Однако ряд вопросов остались без ответа. Классификация M-ANNHEIM должна стать стандартом клинической характеристики ХП, а также важным инструментом в выборе тактики лечения и оценке прогноза (по A. Schneider и соавт., 2007).

сонографии, КТ, МРТ и МРХП. Кроме того, предложено довольно расплывчатое разделение данных эндоскопической сонографии, характерных для ХП (табл. 7).

БАЛЛЬНАЯ СИСТЕМА M-ANNHEIM И ИНДЕКС ТЯЖЕСТИ M-ANNHEIM

Классификация M-ANNHEIM включает оценочную балльную систему для определения тяжести заболевания. Подобные системы были разработаны для болезни Крона и некоторых заболеваний печени,

при которых эта система помогает правильно выбрать тактику лечения и оценить прогноз заболевания.

После заполнения оценочной балльной системы M-ANNHEIM необходимо суммировать баллы. Сумма баллов и является индексом тяжести M-ANNHEIM (табл. 9).

На рис. 3 отражены основные достижения в панкреатологии и их учет в классификации M-ANNHEIM. На рис. 4 представлена практическая методика применения классификации M-ANNHEIM

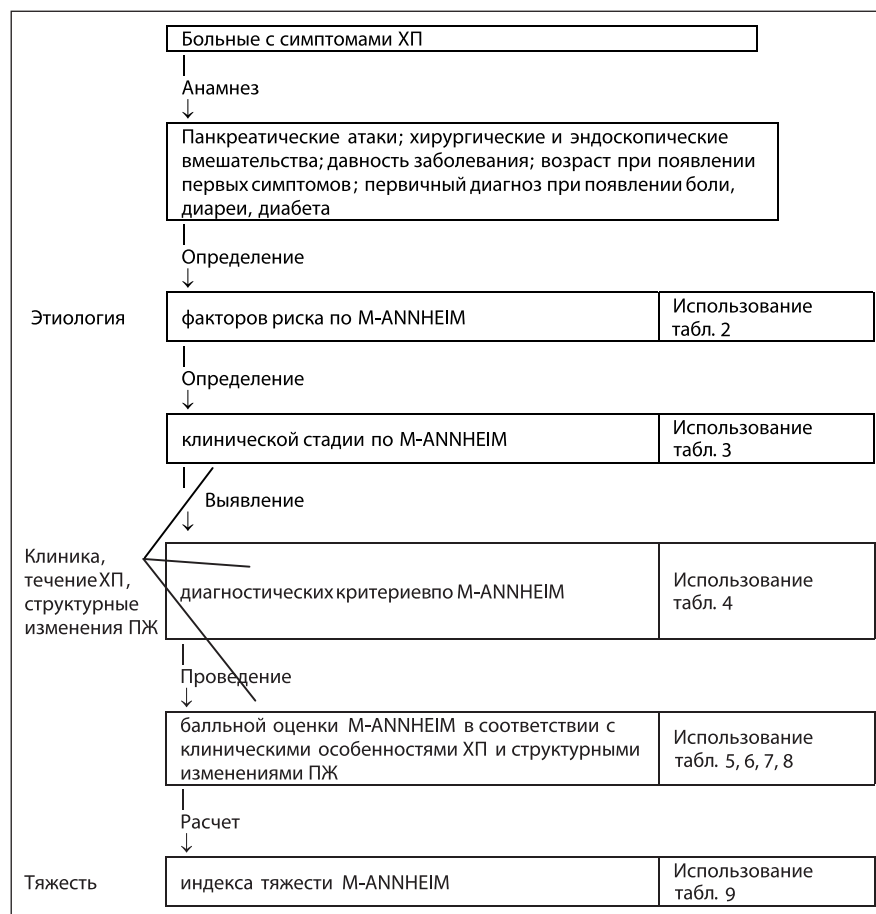


Рис. 4. Методика практического применения классификации M-ANNHEIM (по А. Schneider и соавт., 2007)

с учетом всех этапов, необходимых для расчета индекса тяжести ХП.

Итак, новая классификация ХП M-ANNHEIM учитывает этиологию, стадии заболевания, тяжесть течения. Классификация M-ANNHEIM является простым, объективным, точным и неинвазивным инструментом для клинической практики.

В будущем необходимы исследования различных групп пациентов с ХП для внедрения классификации M-ANNHEIM в практику и разработки тактики лечения, соответствующей каждому индексу тяжести M-ANNHEIM.

Перевод и редактирование — проф. Н. Б. Губергриц

ЛИТЕРАТУРА

1. Ammann R. E., Akovbiantz A., Largiader F. et al. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients // *Gastroenterology*. — 1984. — Vol. 86. — P. 820–828.
2. Lankisch P. G., Lohr-Happe A., Otto J. et al. Natural course in chronic pancreatitis // *Digestion*. — 1993. — Vol. 54. — P. 148–55.
3. Layer P., Yamamoto H., Kalthoff L. et al. The different courses of early and late onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. — 1994. — Vol. 107. — P. 1481–1487.
4. Ammann R. W., Heitz P. U., Klöppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 111. — P. 224–2231.
5. Ammann R. W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // *Gastroenterology*. — 1999. — Vol. 116. — P. 1132–1140.
6. Whitcomb D. C., Gorrry M. C., Preston R. A. et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 14. — P. 141–145.
7. Klöppel G., Maillet B. Chronic pancreatitis: evolution of the disease // *Hepatogastroenterology*. — 1991. — Vol. 38. — P. 408–412.
8. Klöppel G., Maillet B. Pseudocysts in chronic pancreatitis: a morphological analysis of 57 resection specimens and 9 autopsy pancreata // *Pancreas*. — 1991. — Vol. 6. — P. 266–274.
9. Klöppel G., Maillet B. The morphological basis for the evolution of acute pancreatitis into chronic pancreatitis // *Virchows Arch.* — 1992. — Vol. 420. — P. 1–4.
10. Ammann R. W., Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis // *Gut*. — 1994. — Vol. 35. — P. 552–556.
11. Ammann R. W. Alcohol- and non-alcohol-induced pancreatitis: clinical aspects // *Disorders of the pancreas/Eds.: G. P. Burns, S. Bank.* — New York: McGraw-Hill, 1992. — P. 253–272.
12. Ammann R. W., Muellhaupt B., Meyenberger C. et al. Alcoholic nonprogressive chronic pancreatitis: prospective long-term study of a large cohort with alcoholic acute pancreatitis (1976–1992) // *Pancreas*. — 1994. — Vol. 9. — P. 365–373.
13. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments // *Gastroenterology*. — 2001. — Vol. 120. — P. 682–707.
14. Schneider A. Serine protease inhibitor Kazal type 1 mutations and pancreatitis // *Gastroenterol. Clin. N. Am.* — 2004. — Vol. 33. — P. 789–806.
15. Bachem M. G., Schneider E., Gross H. et al. Identification, culture, and characterization of pancreatic stellate cells in rats and humans // *Gastroenterology*. — 1998. — Vol. 115. — P. 421–432.
16. Apte M., Phillips P., Fahmy R. et al. Does alcohol directly stimulate pancreatic fibrogenesis? Studies with rat pancreatic stellate cells // *Gastroenterology*. — 2000. — Vol. 118. — P. 780–794.



17. Klöppel G., Detlefsen S., Feyerabend B. Fibrosis of the pancreas: the initial tissue damage and the resulting pattern // *Virchows Arch.* — 2004. — Vol. 445. — P. 1–8.
18. Schneider A., Whitcomb D. C., Singer M. V. Animal models in alcoholic pancreatitis — what can we learn? // *Pancreatol.* — 2002. — Vol. 2. — P. 189–203.
19. Lankisch P. G., Seidensticker F., Otto J. et al. Secretin-pancreozymin test (SPT) and endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP): both are necessary for diagnosing or excluding chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 1996. — Vol. 12. — P. 149–152.
20. Löhr J. M. Exocrine pancreatic insufficiency. — Bremen: UNI – MED; 2007. — 71 p.
21. Chari S. T., Singer M. V. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis. Proposals based on current knowledge of its natural history // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1994. — Vol. 29. — P. 949–960.
22. Siegmund E., Löhr J. M., Schuff-Werner P. Die diagnostische Validität nichtinvasiver Pankreasfunktionstests — eine Meta-analyse // *Z. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 42. — P. 1117–1128.
23. Comfort M. W., Gambill E. E., Baggenstoss A. H. Chronic relapsing pancreatitis: a study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastro-intestinal tract // *Gastroenterology.* — 1946. — Vol. 6. — P. 239–285, 376–408.
24. Sarles H. Pancreatitis: Symposium of Marseille, 1963. — Basel: Karger, 1965.
25. Sarles H. Proposal adopted unanimously by the participants of the Symposium, Marseilles 1963 // *Bibl. Gastroenterol.* — 1965. — Vol. 7. — P. 7–8.
26. Singer M. V., Gyr K., Sarles H. Revised classification of pancreatitis // *Gastroenterology.* — 1985. — Vol. 89. — P. 683–690.
27. Sarles H., Adler G., Dani R. et al. The pancreatitis classification of Marseilles, Rome 1988 // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1989. — Vol. 24. — P. 641–642.
28. Sarner M., Cotton P. B. Classification of pancreatitis // *Gut.* — 1984. — Vol. 25. — P. 756–759.
29. Sarner M., Cotton P. B. Definitions of acute and chronic pancreatitis // *Clin. Gastroenterol.* — 1984. — Vol. 13. — P. 865–870.
30. Axon A. T., Classen M., Cotton P. B. et al. Pancreatography in chronic pancreatitis: international definitions // *Gut.* — 1984. — Vol. 25. — P. 1107–1112.
31. Malfertheiner P., Büchler M. W., Stanescu A. et al. Exocrine pancreatic function in correlation to ductal and parenchymal morphology in chronic pancreatitis // *Hepatogastroenterology.* — 1986. — Vol. 33. — P. 110–114.
32. Ammann R. W. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis: summary of an international workshop on chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 1997. — Vol. 14. — P. 215–221.
33. Homma T., Harada H., Koizumi M. Diagnostic criteria for chronic pancreatitis by the Japan Pancreas Society // *Pancreas.* — 1997. — Vol. 15. — P. 14–15.
34. Ramesh H. Proposal for a new grading system for chronic pancreatitis. The ABC system // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2002. — Vol. 35. — P. 67–70.
35. Bagul A., Sirivardena A. K. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis // *JOP.* — 2006. — Vol. 7. — P. 390–396.
36. Layer P., Melle U. Chronic pancreatitis: definition and classification for clinical practice // *Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons* / Ed.: Dominguez-Munoz J. E. — Oxford: Blackwell Publishing, 2005. — P. 180–186.
37. Best W. R., Becktel J. M., Singleton J. W. et al. Development of a Crohn's disease activity index // *Gastroenterology.* — 1976. — Vol. 70. — P. 439–444.
38. Child C. G., Turcotte J. G. Surgery and portal hypertension // *The liver and portal hypertension* / Ed.: C. G. Child. — Philadelphia: W. B. Saunders, 1964. — P. 50–51.
39. Pugh R. N., Murray-Lyon I. M., Dawson J. L. et al. Transection of the esophagus for bleeding esophageal varices // *Br. J. Surg.* — 1973. — Vol. 60. — P. 646–649.
40. Lankisch P. G., Banks P. A. Chronic pancreatitis: etiology // *Pancreatitis* / Eds.: P. G. Lankisch, P. A. Banks. — Berlin, Heidelberg: Springer, 1998. — P. 199–208.
41. Marks I. N., Bank S. The etiology, clinical features and diagnosis of pancreatitis in the south western Cape: a review of 243 cases // *S. Afr. Med. J.* — 1963. — Vol. 37. — P. 1039–1053.
42. Durbec J., Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol, protein, and lipid consumption // *Digestion.* — 1978. — Vol. 18. — P. 337–350.
43. Dani R., Penna F. J., Nogueira C. E. Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: a report of 329 consecutive cases // *Int. J. Pancreatol.* — 1986. — Vol. 1. — P. 399–406.
44. Singer M. V., Müller M. K. Epidemiologie, ätiologie und patho-genese der chronischen pankreatitis // *Erkrankungen des exkretorischen Pankreas* / Eds.: J. Mössner [et al.]. — Jena: Gustav Fischer, 1995. — P. 313–324.
45. Lévy P., Mathurin P., Roqueplo A. et al. A multidimensional case-control study of dietary, alcohol, and tobacco habits in alcoholic men with chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 1995. — Vol. 10. — P. 231–238.
46. Talamini G., Bassi C., Falconi M. et al. Cigarette smoking: an independent risk factor in alcoholic pancreatitis // *Pancreas.* — 1996. — Vol. 12. — P. 131–137.
47. Wörning H. Alcoholic chronic pancreatitis // *The Pancreas* / Eds.: H. G. Beger [et al.]. — Malden, MA: Blackwell Science, 1998. — P. 672–682.
48. Lin Y., Tamakoshi A., Hayakawa T. et al. Cigarette smoking as a risk factor for chronic pancreatitis: a case-control study in Japan. Research Committee on Intractable Pancreatic Diseases // *Pancreas.* — 2000. — Vol. 21. — P. 109–114.
49. Cavallini G., Talamini G., Vaona B. et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 1994. — Vol. 9. — P. 42–46.
50. Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Mühlhaupt B. et al. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // *Gut.* — 2005. — Vol. 54. — P. 510–514.
51. Lankisch P. G., Seidensticker F., Lohr-Happe A. et al. The course of pain is the same in alcohol- and non-alcohol-induced chronic pancreatitis // *Pancreas.* — 1995. — Vol. 10. — P. 338–341.
52. Lankisch M. R., Imoto M., Layer P. et al. The effect of small amounts of alcohol on the clinical course of chronic pancreatitis // *Mayo Clin. Proc.* — 2001. — Vol. 76. — P. 242–251.
53. Bordalo O., Goncalves D., Noronha M. et al. Newer concept for the pathogenesis of chronic alcoholic pancreatitis // *Am. J. Gastroenterol.* — 1977. — Vol. 68. — P. 278–285.
54. Braganza J. M. Pancreatic disease: a casualty of hepatic «detoxification»? // *Lancet.* — 1983. — Vol. 2. — P. 1000–1003.
55. Sarles H., Bernard J. P., Johnson C. Pathogenesis and epidemiology of chronic pancreatitis // *Ann. Rev. Med.* — 1989. — Vol. 40. — P. 453–468.
56. Whitcomb D. C. Hereditary pancreatitis: new insights into acute and chronic pancreatitis // *Gut.* — 1999. — Vol. 45. — P. 317–322.
57. 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.
58. Cohn J. A., Friedmann K. J., Noone P. G. et al. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis // *N. Eng. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 653–658.
59. Sharer N., Schwarz M., Malone G. et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // *N. Eng. J. Med.* — 1998. — Vol. 339. — P. 645–652.
60. Witt H., Luck W., Hennies H. C. et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis // *Nat. Genet.* — 2000. — Vol. 25. — P. 213–216.
61. Pfützer 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.
62. Truninger K., Köck J., Wirth H. P. et al. Trypsinogen gene mutations in patients with chronic or recurrent acute pancreatitis // *Pancreas.* — 2001. — Vol. 22. — P. 18–23.
63. Witt H., Luck W., Becker M. et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol abuse, and chronic pancreatitis // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2716–2717.
64. Noone P. G., Zhaoqing Z., Silverman L. M. et al. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations // *Gastroenterology.* — 2001. — Vol. 121. — P. 1310–1319.
65. Keim V., Bauer N., Teich N. et al. Clinical characterization of patients with hereditary pancreatitis and mutations in the cationic trypsinogen gene // *Am. J. Med.* — 2001. — Vol. 111. — P. 622–626.
66. Rossi L., Pfützer R. H., Parvin S. et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis in Bangladesh: a preliminary report // *Pancreatol.* — 2001. — Vol. 1. — P. 242–245.
67. Chandak G. R., Idris M. M., Reddy D. N. et al. Mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene (PSTI/SPINK1) rather than the cationic trypsinogen gene (PRSS1) are significantly associated with tropical calcific pancreatitis // *J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 39. — P. 347–351.
68. Schneider A., Suman A., Rossi L. et al. SPINK1/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1026–1030.
69. Bhatia E., Choudhuri G., Sikora S. S. et al. Tropical calcific pancreatitis: strong association with SPINK1 trypsin inhibitor mutations // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 123. — P. 1020–1025.

70. Threadgold J., Greenhalf W., Ellis I. et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease // *Gut*. — 2002. — Vol. 50. — P. 675–681.
71. Schneider A., Pfützer R.H., Barmada M.M. et al. Limited contribution of the SPINK1 N34S mutation to the risk and severity of alcoholic chronic pancreatitis: a report from the United States // *Dig. Dis. Sci.* — 2003. — Vol. 48. — P. 1110–1115.
72. Keim V., Witt H., Bauer N. et al. The course of genetically determined chronic pancreatitis // *JOP*. — 2003. — Vol. 4. — P. 146–154.
73. Weiss F.U., Simon P., Witt H. et al. SPINK1 mutations and phenotypic expression in patients with pancreatitis associated trypsinogen mutations // *J. Med. Genet.* — 2003. — Vol. 40. — e40.
74. Schneider A., Barmada M.M., Whitcomb D.C. Clinical characterization of patients with idiopathic chronic pancreatitis and SPINK1 mutations // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 903–904.
75. Howes N., Lerch M., Greenhalf W. et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 252–261.
76. Cohn J.A., Neoptolemos J.P., Feng J. et al. Increased risk of idiopathic chronic pancreatitis in cystic fibrosis carriers // *Hum. Mutat.* — 2005. — Vol. 26. — P. 303–307.
77. Bishop M.D., Freedman S.D., Zielinski J. et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene and ion channel function in patients with idiopathic pancreatitis // *Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 118. — P. 372–381.
78. Lerch M.M., Gorelick F.S. Early trypsinogen activation in acute pancreatitis // *Med. Clin. N. Am.* — 2000. — Vol. 84. — P. 549–563.
79. Pandol S.J., Gukovsky I., Satoh A. et al. Animal and in vitro models of alcoholic pancreatitis: role of cholecystokinin // *Pancreas*. — 2003. — Vol. 27. — P. 297–300.
80. Deng X., Wang L., Elm M.S. et al. Chronic alcohol consumption accelerates fibrosis in response to cerulein-induced pancreatitis in rats // *Am. J. Pathol.* — 2005. — Vol. 166. — P. 93–106.
81. Perides G., Tao X., West N. et al. A mouse model of ethanol dependent pancreatic fibrosis // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 1461–1467.
82. Wiersema M.J., Hawes R.H., Lehmann G.A. et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin // *Endoscopy*. — 1993. — Vol. 25. — P. 555–564.
83. Nattermann C., Goldschmidt A., Dancygier H. et al. Endosonography in chronic pancreatitis — a comparison between endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography // *Endoscopy*. — 1993. — Vol. 25. — P. 565–570.
84. Catalano M.F., Lahoti S., Geenen J.E. et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 48. — P. 11–17.
85. Sahai A.V., Zimmermann M., Aabakken L. et al. Prospective evaluation of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography // *Gastrointest. Endosc.* — 1998. — Vol. 48. — P. 18–25.
86. Sica G.T., Braver J., Cooney M.J. et al. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis // *Radiology*. — 1999. — Vol. 210. — P. 605–610.
87. Manfredi R., Costamagna G., Brizi M.G. et al. Severe chronic pancreatitis versus suspected pancreatic disease: dynamic MR cholangiopancreatography after secretin stimulation // *Radiology*. — 2000. — Vol. 214. — P. 849–855.
88. Zhang X.M., Shi H., Parker L. et al. Suspected early or mild chronic pancreatitis: enhancement patterns on gadolinium chelate dynamic MRI // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2003. — Vol. 17. — P. 86–94.
89. Kahl S., Malfertheiner P. The place of endoscopic ultrasound in the diagnosis of chronic pancreatitis // *Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons* / Ed.: J.E. Dominguez-Munoz. — Oxford: Blackwell Publishing, 2005. — P. 246–252.
90. Villalba-Martin C., Dominguez-Munoz J.E. Role of imaging methods in diagnosing, staging, and detecting complications of chronic pancreatitis in clinical practice: should MRCP and MRI replace ERCP and CT? // *Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons* / Ed.: J.E. Dominguez-Munoz. — Oxford: Blackwell Publishing, 2005. — P. 236–245.
91. Lankisch P.G., Banks P.A. Chronic pancreatitis: complications // *Pancreatitis* / Eds.: P.G. Lankisch, P.A. Banks. — Berlin, Heidelberg: Springer, 1998. — P. 279–301.
92. Bourliere M., Barthet M., Berthezene P. et al. Is tobacco a risk factor for chronic pancreatitis and alcoholic cirrhosis? // *Gut*. — 1991. — Vol. 32. — P. 1392–1395.
93. Imoto M., DiManno E.P. Cigarette smoking increases the risk of pancreatic calcification in late-onset but not early-onset idiopathic chronic pancreatitis // *Pancreas*. — 2000. — Vol. 21. — P. 115–119.
94. Benbow S.J., Williams G., MacFarlane I.A. Smoking habits and painful diabetic neuropathy // *J. Diabetes Complications*. — 1997. — Vol. 11. — P. 334–337.
95. Persinger Shriver S., Bourdeau H.A. et al. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2000. — Vol. 92. — P. 24–33.
96. Whitcomb D.C. Hereditary diseases of the pancreas // *Textbook of Gastroenterology* / Eds.: T. Yamada. — 4th ed. — Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2003. — P. 2147–2165.
97. Ammann R., Sulser H. «Senile» chronic pancreatitis; a new nosologic entity? Studies in 38 cases. Indications of a vascular origin and relationship to the primarily painless chronic pancreatitis // *Schweiz. Med. Wochenschr.* — 1976. — Vol. 106. — P. 429–437.
98. Cotton P.B. Congenital anomaly of pancreas divisum can cause obstructive pain and pancreatitis // *Gut*. — 1980. — Vol. 21. — P. 105–114.
99. Bernard J.P., Sahel J., Giovannini M. et al. Pancreas divisum is probable cause of acute pancreatitis: a report of 137 cases // *Pancreas*. — 1990. — Vol. 5. — P. 248–254.
100. Rizzo R.J., Szucs R.A., Turner M.A. Congenital abnormalities of the pancreas and biliary tree in adults // *Radiographics*. — 1995. — Vol. 15. — P. 49–68.
101. Mohan V., Premalatha G., Pitchumoni C.S. Tropical chronic pancreatitis. An update // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 36. — P. 337–346.
102. Girdwood A.H., Marks I.N., Bornman P.C. et al. Does progressive pancreatic insufficiency limit pain in calcific pancreatitis with duct stricture or continued alcohol insult? // *J. Clin. Gastroenterol.* — 1981. — Vol. 3. — P. 241–245.
103. Hanck C., Singer M.V. Does acute alcoholic pancreatitis exist without preexisting chronic pancreatitis? // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1997. — Vol. 32. — P. 625–626.
104. Lankisch P.G. Progression from acute to chronic pancreatitis: a physician's view // *Surg. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 79. — P. 815–827.
105. Kahl S., Glasbrenner B., Leodolter A. et al. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study // *Gastrointest. Endosc.* — 2002. — Vol. 55. — P. 507–511.