

# Острый панкреатит

P. G. Lankisch<sup>1</sup>, M. Apte<sup>2,3</sup>, P. A. Banks<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Отделение общей внутренней медицины и гастроэнтерологии, Клинический центр Люнебурга, Люнебург, Германия

<sup>2</sup>Панкреатическая исследовательская группа, Клиническая школа Юго-Западного Сиднея, факультет медицины Университета Нового Южного Уэльса, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

<sup>3</sup>Институт прикладных медицинских исследований Ингама, Госпиталь Ливерпуля, Ливерпуль, Новый Южный Уэльс, Австралия

<sup>4</sup>Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и эндоскопии, Медицинская школа Гарварда и Женская больница Бригхэма в Бостоне, штат Массачусетс, США

Статья опубликована в *The Lancet*. — Vol. 386, No 9988. — 2015. — P. 85–96.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, диагностика, осложнения, лечение, профилактика

## Стратегия поиска и критерии отбора

Мы осуществили поиск в PubMed для термина «острый панкреатит», вместе с «этиология», «патогенез», «прогностические параметры», «осложнения», «смерть», «лечение» или «прогноз». Мы включили статьи на английском, французском, немецком и испанском языках за период с 1 января 2009 года по 31 декабря 2013 года наряду с более ранними публикациями с высоким индексом цитирования, которые были необходимыми для полного понимания. Кроме того, мы включили несколько наборов рекомендаций, два из которых охватывают практически весь спектр острого панкреатита (ОП), а именно рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологии [6] и Международной ассоциации панкреатологии и Американской панкреатической ассоциации [6, 133].

## Введение

В этом Семинаре мы представляем комплексный и сбалансированный анализ достижений с момента Семинара по ОП в 2008 году в журнале *The Lancet* [58], выделяем противоречия или международные различия в практике и описываем концепции, лежащие в основе этого заболевания. Ежегодная частота ОП варьирует от 13 до 45 на 100 000 человек [136]. У пациентов, получавших лечение в больницах в США в

2009 году, ОП был самым частым основным диагнозом среди заболеваний желудочно-кишечного тракта и печени [18]. Число выписок с ОП в качестве основного диагноза было на 30% выше, чем в 2000 году. ОП являлся второй по частоте причиной госпитализации, внося наибольший вклад в общие затраты и являясь пятой по значимости причиной смерти в стационаре, что демонстрирует важность точных данных по данному заболеванию.

## Причины

Желчные камни и злоупотребление алкоголем являются основными факторами риска развития ОП. Однако в течение 20–30 лет у пациентов с бессимптомными желчными камнями риск билиарного панкреатита вряд ли будет больше, чем 2% [80], а для алкогольного панкреатита этот показатель вряд ли превысит 2–3% при выраженном злоупотреблении [78]. Вероятно, играют определенную роль другие факторы, возможно генетические. Лекарственные препараты представляют собой дополнительную причину ОП [39].

Курение может увеличить риск ОП [23, 100, 116]. Отсутствует связь между курением и билиарным панкреатитом, но риск небилиарного ОП выше более чем в два раза (относительный риск 2,29, 95% ДИ 1,6–3,22) у тех, кто в настоящее время курит от 20 или более пачек-лет по сравнению с некурящими. Примечательно, что у «злостных» курильщиков с потреблением 400 или более граммов алкоголя в месяц риск увеличивается более чем в четыре раза (4–12, 1,98–8,60). Продолжительность курения повышает риск в большей степени, чем интенсивность. Выгодно бросить курить, но только через два десятилетия риск ОП становится таким же, как и у некурящих. Эти выводы [23] могли бы показать, что курение является независимым фактором риска развития ОП, но другие факторы и недостающие данные потребления алкоголя являются ограничениями исследования.

В четырех крупных ретроспективных исследованиях показано, что диабет 2-го типа повышает риск развития ОП в 1,86–2,89 раза [67, 68, 76, 91]. По сравнению с недиабетиками риск был особенно высок у молодых пациентов с диабетом (показатель заболеваемости – 5,26 у лиц моложе 45 лет [95% ДИ 4.31–6.42]; 2,44 у лиц старше 45 лет [2.23–2.66]) [67], и повышенный риск был снижен при помощи противодиабетических препаратов [76]. Обсуждается способность терапии на основе инкретина вызывать ОП [32, 86].

Неизвестно, имеет ли нарушение слияния дорсального и вентрального панкреатических зачатков в эмбриональном периоде какие-либо клинические или патологические результаты в отношении развития ОП. В группе больных с ОП и хроническим панкреатитом (ХП) распространенность *pancreas divisum* была сходной среди пациентов с и без идиопатического

(7,5%) и алкогольного (7%) панкреатита. Это указывает на то, что pancreas divisum сама по себе не вызывает заболевание [88]. Тем не менее, наблюдались ассоциации между pancreas divisum и мутациями регулятора кистозного фиброза (CFTR) в 47%, сериновым ингибитором протеаз Казяля типа 1 (SPINK 1) в 16%, что указывает на кумулятивный эффект. Этот вывод

не является простым и ясным, ассоциация не обязательно означает причинно-следственную связь. Пациенты с pancreas divisum и мутациями CFTR должны быть направлены на генетическое консультирование; эндоскопическое или хирургическое лечение должно быть выполнено в том случае, если рандомизированные исследования показывают их преимущество [36].

**Панель 1: Лекарственные препараты, которые определённо или вероятно связаны с ОП (до 2011 года) Определённо**

Acetaminophen, asparaginase, azathioprine, bortezomib, capecitabine, carbamazepine, cimetidine, cisplatin, cytarabine, didanosine, enalapril, erythromycin, oestrogens, furosemide, hydrochlorothiazide, interferon alfa, itraconazole, lamivudine, mercaptopurine, mesalazine, olsalazine, methyl dopa, metronidazole, octreotide, olanzapine, opiates, oxyphenbutazone, pentamidine, pentavalent antimony compounds, penformin, simvastatin, steroids, sulfasalazine, co-trimoxazole

**Вероятно**

Atorvastatine, carboplatin, docetaxel, ceftriaxon, cyclopentiazide, didanosine, doxycycline, enalapril, famotidine, ifosfamide, imatinib, liraglutide, maprotiline, mesalazine, orlistat, oxaliplatin, rifampin, secnidazole, sitagliptine, sorafenib, tigecyclin, vildagliptine, sulindac, tamoxifen, tetracycline, valproate

Модифицировано с разрешения на основании библиографической ссылки 39.

**Таблица 1**

**Независимые факторы риска панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [50]**

Факторы риска, связанные с пациентом	Скорректированные отношения шансов (95% ДИ)	Суммарная частота ПЭП (пациент с фактором риска и без такового)
<b>Определённые факторы риска</b>		
Подозрение на дисфункцию сфинктера Одди	4,09 (3,37–4,96)	10,3% против 3,9%
Женский пол	2,23 (1,75–2,84)	4,0% против 2,1%
Эпизод панкреатита в анамнезе	2,46 (1,93–3,12)	6,7% против 3,8%
<b>Вероятные факторы риска</b>		
Молодой возраст	1,09–2,87 (диапазон 1,09–6,68)	6,1% против 2,4%
Нерасширенные внепеченочные желчные протоки	Не сообщалось	6,5% против 6,7%
Отсутствие ХП	1,87 (1,00–3,48)	4,0% против 3,1%
Нормальный уровень билирубина	1,89 (1,22–2,93)	10,0% против 4,2%
<b>Факторы риска, связанные с манипуляцией (ретроградной холангиопанкреатографией)</b>		
<b>Определённые факторы риска</b>		
Предварительная сфинктеротомия	2,71 (2,02–3,63)	5,3% против 3,1%
Панкреатическая инъекция	2,2 (1,60–3,01)	3,3% против 1,7%
<b>Вероятные факторы риска</b>		
Большое количество попыток канюляции	2,40–3,41 (диапазон 1,07–5,67)	3,7% против 2,3%
Панкреатическая сфинктеротомия	3,07 (1,64–5,75)	2,6% против 2,3%
Билиарная баллонная дилатация сфинктера	4,51 (1,51–13,46)	9,3% против 1,9%
Невозможность провести экстракцию камней желчного протока	3,35 (1,33–9,10)	1,7% против 1,6%

ПЭП — панкреатит после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии; ХП — хронический панкреатит

Панкреатит является наиболее частым осложнением после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (частота 3–5% у всех пациентов, которым проводилась данная манипуляция) [50]. Он имеет легкое или умеренное течение в 90% случаев. Независимые факторы риска, связанные с пациентом и процедурой, в отношении панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии действуют синергически (табл. 1).

Энтероскопия с одним или двумя баллонами может привести к гиперамилаземии и ОП, вероятно, из-за повторного растяжения тонкой кишки или мезентериальных связей. Частота гиперамилаземии составляет 17% для энтероскопии с двойным баллоном и 16% — с одним баллоном, но частота ОП значительно ниже и составляет не более 1% [29, 79]. Крупные проспективные исследования необходимы для того, чтобы установить истинную частоту ОП и выявить потенциально устранимые факторы риска после энтероскопии с одним и двумя баллонами.

### Патогенез

#### Механизмы клеточного повреждения

Обструкция панкреатического протока независимо от механизма приводит к восходящему торможению секреции ПЖ, что в свою очередь препятствует экзоцитозу зимогенных гранул (содержащих пищеварительные ферменты) из ацинарных клеток. Следовательно, зимогенные гранулы сливаются с внутриклеточными лизосомами с образованием конденсационной или аутофагической вакуолесодержащей примеси пищеварительных и лизосомальных ферментов. Лизосомальный фермент катепсин В может активировать превращение трипсиногена в трипсин. Результаты исследований показывают, что при панкреатите развиваются лизосомальные дисфункции и дисбаланс между трипсиноген-активирующей изоформой катепсина В и трипсин-деградирующей изоформой катепсина L [65]. Возникающее накопление активного трипсина в вакуоли может активировать каскад активации пищеварительных ферментов, приводящий к аутолизу (концепция, впервые предложенная Hans Chiari [21]). Блокада нормального апикального экзоцитоза зимогенных гранул может привести к базолатеральному экзоцитозу из ацинарной клетки, высвобождению активных зимогенов в интерстициальное пространство (а не ацинарный просвет), с последующим протеаз-индуцированным повреждением клеточных мембран [119]. Доказательства, подтверждающие роль преждевременной активации трипсиногена и аутолиза при ОП, связаны с обнаружением у больных с наследственным панкреатитом мутации в гене трипсиногена, которая приводит к образованию активного трипсина, устойчивого к деградации [63]. Мыши с отсутствием 7 гена трипсиногена (генная инженерия) защищены от сверхмаксимальной церулин-индуцированной ацинарной травмы. Это является поддержкой изложенной выше теории [63].

Ацинарная травма вследствие процессов самопереваривания стимулирует воспалительную реакцию (инфильтрацию нейтрофилами и макрофагами, высвобождение цитокинового фактора некроза опухоли альфа и интерлейкинов 1, 6 и 8) в пределах па-

ренхимы ПЖ. Тем не менее, паренхиматозное воспаление также было обнаружено у трипсиноген-нулевых мышей после церулиновой гиперстимуляции [73], т. е. воспалительная инфильтрация может происходить независимо от активации трипсиногена. Каким бы ни был стимул для воспаления, в некоторых случаях реакция бывает тяжелой, с полиорганной недостаточностью и сепсисом; считается, что сепсис является результатом повышенной предрасположенности к бактериальной транслокации из просвета кишечника в кровотоки [110].

Токсическое воздействие самой желчной кислоты на ацинарные клетки привлекло внимание в качестве возможного патогенетического фактора при билиарном панкреатите. Желчные кислоты могут поглощаться ацинарными клетками с помощью транспортеров желчных кислот, расположенных на апикальной и базолатеральной плазматической мембране [129] или с помощью рецептора для желчных кислот, сцепленного с G-белком (Gpbar1) [15]. После попадания внутрь клетки желчные кислоты повышают внутриацинарную концентрацию кальция путем ингибирования саркоэндоплазматической  $Ca^{2+}$ -АТФазы и активации сигнальных путей, включая MAPK и PI3K и факторы транскрипции, такие как NF- $\kappa$ B, индуцируя таким образом синтез провоспалительных медиаторов [53]. Тем не менее, являются ли клинически значимыми эти процессы, остается неясным, так как клинические доказательства роли билиопанкреатического рефлюкса малочисленны.

#### Алкогольный панкреатит

Алкоголь, как известно, оказывает прямое токсическое воздействие на поджелудочную железу, но для инициирования ОП необходимы дополнительные триггеры или кофакторы. Ранние исследования фокусируются на воздействии алкоголя на сфинктер Одди в качестве возможного механизма обструкции протока, приводящей к развитию панкреатита (аналогично билиарному панкреатиту). Тем не менее, результаты были спорными; опубликованы сообщения и о повышении, и о снижении тонуса сфинктера Одди [10]. Существует еще более убедительное доказательство, что воздействие алкоголя на небольшие панкреатические протоки и ацинарные клетки само играет определенную роль в алкогольном повреждении ПЖ [10]. Алкоголь увеличивает склонность к преципитации секрета ПЖ и образованию белковых пробок внутри панкреатических протоков вследствие изменений литостатинов и гликопротеина 2 — двух непищеварительных ферментных компонентов панкреатического сока со свойствами самоагрегации; и увеличивает вязкость панкреатического секрета из-за дисфункции CFTR [10, 112]. Белковые пробки способствуют формированию и увеличению конкрементов, вызывая изъязвление прилегающего эпителия протоков, рубцевание, дальнейшую обструкцию и, в конечном счете, ацинарную атрофию и фиброз [112].

Экспериментальные исследования показали, что алкоголь увеличивает содержание пищеварительных и лизосомальных ферментов внутри ацинарных клеток и дестабилизирует органеллы, которые содержат эти ферменты [46], тем самым увеличивая потенциал для



контакта между пищеварительными и лизосомальными ферментами, способствуя преждевременной внутриклеточной активации пищеварительных ферментов. Эти эффекты алкоголя, вероятно, являются результатом внутриклеточного метаболизма алкоголя, приводящего к образованию токсичных продуктов (ацетальдегид, этиловые эфиры жирных кислот и активные формы кислорода) и изменению во внутриклеточном процессе окисления-восстановления (рис. 1).

Алкоголь оказывает токсическое действие на панкреатические звездчатые клетки (клетки-резиденты ПЖ, которые регулируют обмен внеклеточного матрикса) [10]. Звездчатые панкреатические клетки активируются алкоголем, его метаболитами и окислительным стрессом, преобразуются в миофибробластоподобный фенотип, синтезирующий цитокины, которые могут внести свой вклад в воспалительный процесс во время ОП (рис. 1).

Несмотря на известные отрицательные влияния алкоголя и его метаболитов на ПЖ, только у небольшого количества употребляющих алкоголь развивается явное заболевание. Это побуждает к поиску дополнительных механизмов повреждения, необходимых для развития панкреатита. К сожалению, ни один из исследованных на сегодняшний момент триггерных факторов-кандидатов (диета, количество и тип потребляемого алкоголя, режим потребления алкоголя, наличие гиперлипидемии, курение и наследственные факторы) не показал наличия четкой роли. Роль курения при алкогольном ОП является наиболее противоречивой [12, 74], поскольку несмотря на то, что исследования на животных показали вредное воздействие экстракта сигаретного дыма, никотина и нитрозаминового кетона, полученного из никотина, на протоковые или ацинарные клетки [5, 22, 127], клиническое значение этих результатов сглаживается за счет очень тесной связи между интенсивным курением и употреблением алкоголя, что затрудняет выяснение связи ОП у человека с курением как таковым. Тем не менее, существует общее мнение, что курение ускоряет прогрессирование алкогольного панкреатита [117]. Бактериальная эндотоксинемия является еще одним возможным пусковым фактором, так как экспериментальные доказательства показали, что воздействие эндотоксина у крыс, получавших алкоголь, приводит к ОП, в то время как только потребление алкоголя не вызывает каких-либо повреждений [13]. Поскольку алкоголь, как известно, увеличивает проницаемость кишечника, неспособность нейтрализовать циркулирующий эндотоксин может сделать лиц, употребляющих алкоголь, склонными к заболеванию.

Генетические факторы, связанные с пищеварительными ферментами, ингибиторами трипсина, цитокинами, CFTR, антигенами гистосовместимости,

алкоголь-метаболизирующими ферментами, белками, связанными с окислительным стрессом, и детоксикационными ферментами, не показали ассоциации с алкогольным панкреатитом. Исследователи ассоциации по всему геному выявили связь между избыточной экспрессией клаудина 2 (белка плотных контактов) и повышенным риском развития алкогольного панкреатита, с белком, который сверхэкспрессируется на базолатеральной мембране ацинарных клеток у этих пациентов [26]. Тем не менее, функциональное значение этой находки остается неясным.

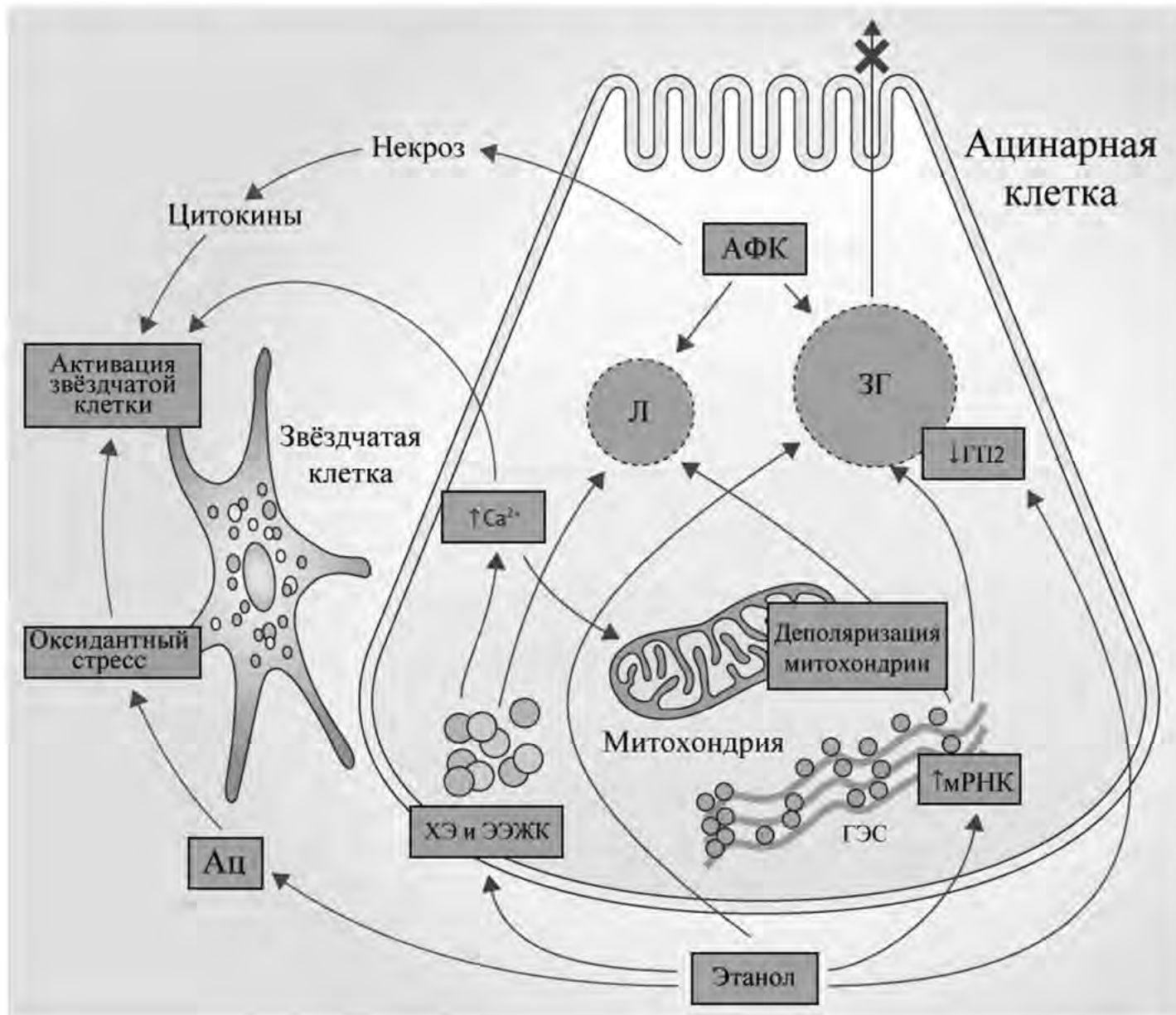
Последний аспект патогенеза включает множество сигнальных путей и молекул, которые искажаются внутри ацинарных клеток при воздействии повреждающих агентов, но накопленные данные указывают на аномальную подачу сигнала внутриклеточного кальция в качестве конечного общего механизма ацинарного повреждения [57, 120].

### Классификация

Классификация Атланта [17] является общепринятой классификацией тяжести ОП. В недавно опубликованной пересмотренной классификации [24] приводят определения клинической тяжести ОП и тяжести по данным радиологических исследований. Клиническая тяжесть ОП подразделяется на три категории: легкая, среднетяжелая и тяжелая (табл. 2).

Пациенты с легким ОП (без органной недостаточности или системных и местных осложнений) обычно не нуждаются в визуализации ПЖ и часто выписываются в течение 3–7 дней от начала болезни.

Умеренно тяжелый ОП характеризуется одним или несколькими эпизодами транзиторной полиорганной недостаточности (определяется как полиорганная недостаточность длительностью <48 ч), системными или местными осложнениями. Органная недостаточность включает в себя дыхательную, сердечно-сосудистую и почечную недостаточность с использованием тех же критериев, что в классификации Атланта 1992 года [17]. Пересмотренная классификация рекомендует модифицированную систему подсчета баллов Маршалла для характеристики тяжести недостаточности этих трех систем. Системные осложнения определяются как обострение ранее существовавших сопутствующих заболеваний, в том числе застойной сердечной недостаточности, хронических заболеваний печени и хронических заболеваний легких. Локальные осложнения включают интерстициальный панкреатит (перипанкреатическое скопление жидкости и псевдокисты ПЖ) и некротический панкреатит (острые некротические скопления и изолированный некроз; панель 2). Пациенты, которые имеют умеренно тяжелый ОП, возможно будут требовать более длительного пребывания в стационаре и имеют более высокую смертность по сравнению с пациентами с легким ОП.



**Рис. 1. Влияние алкоголя на ацинарные и звездчатые клетки ПЖ (на основе экспериментального опыта *in vitro* и *in vivo*).**

Панкреатические ацинарные клетки метаболизируют алкоголь через окислительные и неокислительные пути; в клетках происходят изменения, которые предрасполагают их к повреждению при самопереваривании, некротическому воспалению и гибели. Эти изменения включают в себя дестабилизацию лизосом и зимогенных гранул (опосредованно за счет окислительного стресса — АФК, ХЭ, ЭЭЖК и снижения содержания ГП2, основного структурного компонента зимогенных мембран); увеличение содержания пищеварительных и лизосомальных ферментов (из-за повышенного синтеза — повышение мРНК — и нарушения секреции); увеличение активации факторов транскрипции (NF-κB и AP-1), которые регулируют экспрессию цитокинов; и устойчивый рост уровня цитоплазматического Ca<sup>2+</sup> и перегрузку митохондрий Ca<sup>2+</sup>, что приводит к митохондриальной деполяризации. Панкреатические звездчатые клетки обладают способностью окислять алкоголь в ацетальдегид, который связан с генерацией АФК, что приводит к окислительному стрессу. Панкреатические звездчатые клетки активируются под воздействием алкоголя в миофибробластоподобный фенотип, стимулируя синтез провоспалительных медиаторов и цитокинов клетками. Это сенсibiliзирует ПЖ таким образом, что в присутствии соответствующего триггера или кофактора инициируется явное повреждение. Влияние этанола на ацинарные клетки представлено красными стрелками, а на звездчатые клетки — зелеными стрелками. Ca<sup>2+</sup> — кальций; Ац — ацетальдегид; ХЭ — холестеринные эфиры; ЭЭЖК — этиловые эфиры жирных кислот; ГП2 — гликопротеин 2; Л — лизосома; ГЭС — гранулярная эндоплазматическая сеть; АФК — активные формы кислорода; ЗГ — зимогенные гранулы. Воспроизводится с разрешения из библиографической ссылки 30 [15].

**Таблица 2**  
**Определение степени тяжести при ОП**

	<b>Классификация Атланта 1992 года [17]</b>	<b>Пересмотренная классификация Атланта 2012 года [24]</b>	<b>Классификация на основе главных факторов (детерминант) 2012 года [34]</b>
Легкий	Отсутствует недостаточность органов и нет локальных осложнений	Отсутствует полиорганная недостаточность и локальные или системные осложнения	Отсутствует (пери) панкреонекроз и органная недостаточность
Умеренно тяжелый		Транзиторная органная недостаточность (<48 ч) и/или местные или системные осложнения без персистирующей органной недостаточности (>48 ч)	Стерильный (пери) панкреонекроз и/или транзиторная полиорганная недостаточность (<48 ч)
Тяжелый	Локальные осложнения и/или органная недостаточность: $PaO_2 \leq 60\%$ или креатинин $\geq 152,6$ $\mu\text{моль/л}$ или шок (систолическое артериальное давление $\leq 60$ мм рт. ст.) или желудочно-кишечное кровотечение (>500 мл/24 ч)	Персистирующая органная недостаточность (>48 ч) * недостаточность одного органа или полиорганная недостаточность	Инфекционный (пери) панкреонекроз или персистирующая органная недостаточность (> 48 ч)
Критический			Инфекционный (пери) панкреонекроз или персистирующая органная недостаточность

Ни одна из классификаций Атланта не имеет четвертой критической группы; эта группа исключительно присутствует в классификации на основе главных факторов (детерминант).

\* Персистирующая органная недостаточность теперь определяется по модифицированной шкале Маршалла [83].

Тяжелый ОП характеризуется наличием персистирующей недостаточности одного органа или полиорганной недостаточностью (определяется как полиорганная недостаточность, которая присутствует в течение  $\geq 48$  ч). Большинство пациентов, у которых развивается персистирующая органная недостаточность, имеют панкреонекроз и смертность не менее 30%.

Была предложена альтернативная стратификация степени тяжести ОП, которая включает в себя четыре категории, а не три (табл. 2) [34]. Она включает легкий (отсутствие некроза или органной недостаточности), умеренно тяжелый (стерильный некроз и/или транзиторная органная недостаточность), тяжелый (инфицированный некроз или персистирующая органная недостаточность) и критический (инфицированный некроз и персистирующая органная недостаточность) ОП. Потребуются исследования, чтобы выяснить, имеется ли клиническая значимость в стратификации пациентов в эти три или четыре категории тяжести.

В отношении тяжести ОП по радиологическим данным пересмотренная классификация Атланта содержит подробные определения особенностей визуализации. Острые перипанкреатические скопления

жидкости возникают в течение первых нескольких дней интерстициального панкреатита. Они являются однородными по внешнему виду, как правило, остаются стерильными и чаще всего спонтанно разрешаются. Острое перипанкреатическое скопление жидкости, которое не разрешается, может превратиться в псевдокисту, которая содержит четкую воспалительную стенку. Существует очень малое количество или вообще отсутствует плотный (солидный) материал в жидкости псевдокисты.

Особое значение имеет радиологическое определение острых некротических скоплений и изолированного некроза. Ранее считалось, что местом острых некротических скоплений при некротизирующем панкреатите является паренхима ПЖ и перипанкреатические ткани или, в редких случаях, только паренхима ПЖ. В настоящее время признано, что острое некротическое скопление может включать в себя только перипанкреатические ткани. У пациентов с перипанкреатическим некрозом отмечается повышенное количество осложнений и смертность по сравнению с пациентами с интерстициальным панкреатитом. Острые некротические скопления при некротическом панкреатите могут быть стерильными или инфицированными. Естественное течение острых некротических скоплений



является переменным. Они могут стать меньше и, в редких случаях, полностью исчезают. Чаще всего вокруг острых некротических скоплений образуется чёткая воспалительная стенка, окружающая различные количества жидкости и секвестров — изолированный некроз, который может быть стерильным или инфицированным.

Пересмотренная классификация Атланта должна быть проверена на практике, чтобы оценить ее клиническую полезность, и, вероятно, она будет подвергаться дальнейшему пересмотру в будущем. В приложении перечислены клинические проявления и данные физического обследования, а также существенные абдоминальные и системные осложнения ОП.

## **Панель 2: Пересмотренные определения морфологических характеристик ОП**

### **Интерстициальный отечный панкреатит**

Острое воспаление паренхимы ПЖ и перипанкреатических тканей, но без некроза ткани

Критерии КТ с контрастированием:

- Усиление паренхимы ПЖ при внутривенном введении контрастного вещества.
- Отсутствие перипанкреатического некроза.

### **Некротизирующий панкреатит**

Воспаление, связанное с некрозом паренхимы ПЖ и/или перипанкреатическим некрозом.

Критерии КТ с контрастированием:

- Отсутствие усиления паренхимы ПЖ при внутривенном введении контрастного вещества.
- Наличие перипанкреатического некроза.

### **Скопление жидкости при ОП**

Перипанкреатическая жидкость, связанная с интерстициальным отечным панкреатитом без сопутствующего перипанкреатического некроза. Относится только к областям перипанкреатической жидкости, наблюдаемой в течение первых 4 недель после начала интерстициального отечного панкреатита и без признаков псевдокисты.

Критерии КТ с контрастированием:

- Возникает при установлении интерстициального отечного панкреатита.
- Однородное скопление с плотностью жидкости.
- Ограничение нормальными перипанкреатическими фасциями.
- Отсутствие определяемой стенки, инкапсулирующей скопление.
- Прилегает к ПЖ (без интрапанкреатического распространения).

### **Псевдокиста поджелудочной железы**

Инкапсулированное скопление жидкости с хорошо определяемой воспалительной стенкой, обычно за пределами ПЖ, практически без некроза. Обычно возникает более чем через 4 недели после начала интерстициального отечного панкреатита.

Критерии КТ с контрастированием:

- Хорошо очерченная; правильная округлая или овальная форма.
- Однородная плотность жидкости.
- Отсутствие нежидкостного компонента.
- Полностью инкапсулированное образование, стенка с четкими контурами.
- Созревание обычно требует >4 недель после начала ОП; возникает после интерстициального отечного панкреатита.

### **Острое некротическое скопление**

Скопление, содержащее различные количества жидкости и некротизированных тканей, связанное с некротизирующим панкреатитом; этот некроз может включать в себя паренхиму ПЖ и/или перипанкреатическую ткань.

Критерии КТ с контрастированием:

- Развивается только в условиях острого панкреонекроза.
- Неоднородная и нежидкостная плотность различной степени в разных местах (некоторые кажутся однородными в начале своего течения).
- Отсутствие определяемой стенки, инкапсулирующей скопление.
- Находится интрапанкреатически и/или экстрапанкреатически.

### **Изолированный некроз**

Зрелое, инкапсулированное скопление панкреатического и/или перипанкреатического некроза, которое имеет чётко определяемую воспалительную стенку. Обычно возникает в течение >4 недель после начала панкреонекроза.

Критерии КТ с контрастированием:

- Неоднородность жидкостной и нежидкостной плотности с различными локализациями (некоторые могут показаться однородными).
- Четкая стенка, которая полностью инкапсулирует некроз.
- Располагается интрапанкреатически и/или экстрапанкреатически.
- Созревание обычно требует 4 недель после начала острого панкреонекроза.

*Воспроизводится с разрешения — библиографическая ссылка 24.*

## Диагноз

### Основные диагностические методы

Клиницисты заинтересованы в подтверждении диагноза и проведении дифференциальной диагностики. В соответствии с пересмотренной классификацией Атланта ОП может быть диагностирован при соответствии не менее трем следующим критериям: боль в животе (острое начало персистирующей и выраженной боли в эпигастральной области с частой иррадиацией в спину); уровень сывороточной липазы (или амилазы) выше верхней границы нормы не менее чем в три раза; или характерные признаки ОП при проведении КТ с контрастированием или, реже, МРТ, или трансабдоминального ультразвукового исследования [24]. Диагностическая визуализация имеет большое значение для пациентов с незначительным повышением уровня ферментов. Важно отметить, что концентрации панкреатических ферментов при поступлении не связаны с тяжестью заболевания [77]. Заболевание может быть серьезным, даже фатальным, хотя активность ферментов при этом может лишь незначительно увеличиваться (< трехкратного превышения нормы).

### Лабораторные тесты

В дополнение к уровню амилазы и липазы при поступлении должны быть определены следующие показатели: анализ крови без лейкоцитарной формулы; концентрации электролитов, азота мочевины крови (АМК), креатинина, АЛАТ, АсАТ, щелочной фосфатазы и сахара крови; состояние свертывающей системы и альбумин. Анализ газов артериальной крови, как правило, показан, когда насыщение кислородом составляет менее 95% или у пациента наблюдается тахипноэ. Частота повторных определений зависит от клинического течения.

### ЭКГ и рентгенография

50% или меньше случаев подъема или снижения сегмента ST регистрируются в основном в задней стенке, без инфаркта миокарда. Рентгенография грудной клетки в двух проекциях может показать плевральный выпот и легочные инфильтраты, которые являются признаками тяжести болезни. Обзорная рентгенография брюшной полости (вертикально или на левом боку) может также использоваться для диагностики (например, выявление кишечной непроходимости). Кальцификация ПЖ представляет собой доказательство ХП, то есть, что у пациента случился эпизод ОП на фоне ХП, а не первый эпизод ОП.

### КТ

Системы оценки КТ без контрастирования анализируют степень панкреатических и перипанкреатических воспалительных изменений (шкала Бальтазара [2] или индекс размера ПЖ [31]) или перипанкреатические воспалительные изменения и экстрапанкреатические осложнения (инфильтрация брыжейки, наличие перитонеальной жидкости [115], экстрапанкреатическая шкала [114] или шкала экстрапанкреатического воспаления на КТ) [54].

Два балльные системы оценки КТ требуют внутривенного введения контрастного вещества для установления наличия и степени некроза паренхимы ПЖ. КТ-индекс тяжести [3] сочетает в себе объем экстрапанкреатического воспаления с распространением

панкреонекроза, в то время как модифицированный КТ-индекс тяжести [82] оценивает экстрапанкреатические (например, сосудистые, желудочно-кишечные или экстрапанкреатические паренхиматозные) осложнения и наличие плеврального выпота или асцита.

КТ с контрастированием является золотым стандартом диагностической визуализации в установлении тяжести заболевания. Тем не менее, прогностическая точность систем КТ для оценки тяжести ОП похожа на клинические скрининговые системы. Поэтому проведение КТ при поступлении исключительно для оценки тяжести ОП не рекомендуется [27]. Раннее КТ — то есть, выполненное в течение первых полных четырех дней после появления симптомов заболевания (дни 0–4) — исключает альтернативный диагноз, помогает с различием интерстициального и некротизирующего панкреатита или представляет доказательство какого-либо осложнения [93]. Поэтому раннюю КТ следует выполнять только при наличии клинических сомнений по поводу диагноза ОП, а также для исключения угрожающих жизни осложнений.

### Прогностические параметры

Существующие системы оценки, по-видимому, достигли своей максимальной эффективности при прогнозировании персистирующей органной недостаточности у больных ОП. Сложные комбинации прогнозирующих параметров являются более точными, но громоздкими и, следовательно, имеют ограниченное клиническое применение; поэтому необходимы новые подходы [28].

Одним из таких подходов является шкала неопасного ОП (НАPS), которая позволяет даже неспециалистам идентифицировать легкие случаи ОП (большинство случаев) в течение 30 минут после госпитализации. Два проспективных многоцентровых исследования [62] показали, что легкий ОП может быть прогнозирован с точностью 98% у пациентов без симптома Щеткина — Блумберга или мышечного дефанса и с нормальными значениями гематокрита и концентрации креатинина сыворотки крови. Исследования в Швеции [131] и Индии [124] подтвердили точность НАPS. Таким образом, эта оценка выделяет большинство пациентов, у которых не развился и не разовьется панкреонекроз или органная недостаточность, и поэтому они не нуждаются в интенсивной терапии. НАPS может использоваться в условиях первичной помощи, при которой лечащий врач может сортировать пациентов, отделять тех, кто нуждаются в раннем направлении в более специализированные центры для более интенсивного ведения и тщательного контроля [124]. Применение шкалы даже позволяет определить возможность адекватного и экономичного лечения в амбулаторных условиях.

### Терапия

Ведение пациента начинается в отделении неотложной помощи, где ОП должен быть подтвержден, стратифицирован риск и начата базисная терапия. Эта терапия включает в себя раннюю инфузионную терапию, обезболивание и нутритивную поддержку. Пациенты, получающие инфузионную регидратацию, должны иметь возвышенное изголовье кровати, им должна проводиться непрерывная пульсоксиметрия и



кислородная терапия. Кислородная терапия уменьшает смертность более чем наполовину у пациентов старше 60 лет [66].

При экспериментальном панкреатите у крыс снижается микрососудистая перфузия ПЖ, что усугубляется артериальной гипотензией [35]. Тем не менее, ситуация у человека в этом отношении остается неясной. Ни сравнение протоколов «агрессивной» и «неагрессивной» реанимации (4 л против 3,5 л объема инфузий в течение первых 24 часов), ни целевая инфузионная терапия (цели включали коррекцию концентрации АМК, центрального венозного давления, гематокрита, частоты сердечных сокращений, артериального давления и диуреза) не дали четких результатов [56]. Исследователи одного ретроспективного исследования показали, что ранняя инфузионная терапия ассоциировалась со снижением частоты развития синдрома системного воспалительного ответа и полиорганной недостаточности через 72 часа [42], но слишком малый объем инфузий жидкости является столь же неправильным, как и слишком большой ее объем. В одном исследовании быстрая гемодилюция увеличивала как частоту сепсиса в течение 28 дней, так и смертность в стационаре [55]. В другом исследовании введение небольшого количества жидкости не сопровождалось плохим исходом, но наблюдалась потребность в большем количестве жидкости [71].

Что касается того, какие растворы должны вводиться, рекомендации Американского колледжа гастроэнтерологов (ACG) и Международной ассоциации панкреатологии (IAP)/Американской панкреатической ассоциации (APA) очень сходны. ACG предполагает, что лактат Рингера может быть предпочтителен в отношении изотонической кристаллоидной жидкости [6], в то время как IAP/APA просто утверждают [133], что лактат Рингера не следует вводить пациентам с гиперкальциемией в качестве начальной инфузионной терапии. Два набора рекомендаций различаются по скорости инфузии: ACG рекомендует скорость 250–500 мл/ч и IAP/APA – 5–10 мл/кг в час. Если предположить, что рекомендация ACG предназначена для пациента с массой тела 70 кг, то следование рекомендациям IAP/APA приведет к гораздо более высокой скорости инфузии – 50–700 мл/ч. Однако ACG даёт четкую рекомендацию относительно начала инфузии: ранняя «агрессивная» внутривенная гидратация является наиболее полезной в первые 12–24 часа и может оказать мало пользы после этого периода времени [6].

Эти рекомендации по существу основаны на проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании [75], в котором при реанимационных мероприятиях с инфузией раствора Рингера лактата его объем сократился на 84% в течение первых 24 часов по сравнению с объемом физиологического раствора. Инфузию начинали болюсом 20 мл/кг массы тела, а затем 3 мл/кг в течение 8–12 часов. Однако решающее значение принадлежит регулированию скорости инфузии в интервалах не более 6 часов в течение, по крайней мере, 24–48 часов. Решающим показателем является АМК, так как исследования показали, что увеличение концентрации АМК при

поступлении и в течение первых 24 часов является независимым фактором риска смерти при ОП [16, 40]. Эта рекомендация была сделана для регулирования инфузионной терапии в течение первых 24 часов на основе того, увеличивается ли концентрация АМК или уменьшается [134].

Лечение боли имеет абсолютный приоритет при поступлении в стационар. К сожалению, выводы систематического обзора показали, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), сравнивающие различные анальгетики, были низкого качества и не показывали явную пользу какого-либо конкретного анальгетика для облегчения боли [90]. До сообщения результатов убедительного исследования должны соблюдаться преобладающие рекомендации по лечению острой боли в периоперационных условиях [7].

У пациентов в крупных центрах ( $\geq 118$  поступлений в год) отмечается относительный риск смерти на 25% ниже в сравнении с пациентами из небольших центров [4]. Пациенты, которые не реагируют на раннюю реанимацию или имеют персистирующую органную недостаточность либо широко распространенные местные осложнения, должны быть направлены в панкреатический центр (при его наличии) с междисциплинарным подходом, включающим лечебную эндоскопию, интервенционную радиологию и хирургию. Пациенты с персистирующим синдромом системного воспалительного ответа, повышением содержания АМК или креатинина, повышением гематокрита или с сопутствующим заболеванием сердца или легких должны госпитализироваться для мониторинга в отделение интенсивной терапии. Все остальные пациенты, особенно у которых NAPS [62] предсказывает лёгкий ОП, могут лечиться в общей палате.

При легкой форме ОП пероральное питание может быть начато при отсутствии тошноты и рвоты и после купирования боли в животе [6]. Выводы из систематического обзора 15 РКИ [122] показали, что энтеральное или парентеральное питание сопровождается более низким риском смерти, чем голодание. Энтеральное питание сопровождалось более низким риском осложнений, чем парентеральное питание, но не со значительным изменением показателя смертности. Тем не менее, выбор времени начала энтерального питания имеет решающее значение. Систематический обзор 11 РКИ показал, что при начале в течение 48 часов после поступления, но не позднее, энтеральное питание по сравнению с парентеральным значительно снижает риск возникновения полиорганной недостаточности, панкреатических инфекционных осложнений и смертность [92]. Многие исследования предполагают, что энтеральное питание должно вводиться через назодуоденальный, а не назоюнональный зонд, но пока четкая рекомендация не может быть предоставлена [41, 44, 51, 104]. Первоначальная попытка назодуоденальной интубации представляется целесообразной, но воспаление головки ПЖ при тяжелом ОП может вызвать стеноз двенадцатиперстной кишки, что требует введения зонда под эндоскопическим контролем. Тошнота и рвота из-за сохраняющегося гастропареза, кишечной непроходимости или

постпрандиальной боли предполагают парентеральное питание через центральный венозный катетер.

Было обсуждено добавление глутамин в питание пациентам с критическим ОП с преобладанием катаболических процессов. Выводы мета-анализа 12 РКИ [60] показали, что добавление глутамин значительно снижает риск смерти и общих инфекционных осложнений у пациентов, получавших парентеральное, а не энтеральное питание, но не сокращает период госпитализации. Отсутствие положительного эффекта добавления глутамин к энтеральному питанию связано с тем, что глутамин в значительной степени метаболизируется в кишечнике и печени, так что концентрация в плазме крови глутамин ниже после энтерального введения по сравнению с внутривенным. Следует также отметить, что лечение антиоксидантами является неэффективным [9, 103, 111].

Кохрейновский обзор [130] не показал никаких доказательств того, что процедура ранней эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии значительно влияет на смертность и местные или системные осложнения у пациентов с билиарным ОП, независимо от прогнозируемой степени тяжести. Однако результаты поддерживают нынешние рекомендации [130]: необходимость ранней эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии следует рассматривать у пациентов с наличием холангита или обструкции желчных путей.

#### Лечение местных осложнений

##### Некроз

Профилактическое применение антибиотиков не показано [8, 95, 123, 132]. Некрэктомия может быть проведена путем открытой, лапароскопической или поэтапной операции (открытый этапный или закрытый непрерывный лаваж). Эти методы не конкурируют с другими методами, а наоборот, дополняют их. Не существует никаких рекомендаций, но есть мнение, что хирургическое вмешательство при необходимости должно быть выполнено на поздней стадии, по крайней мере, через две недели после развития ОП [97].

Менее инвазивные вмешательства по сравнению с операцией в настоящее время являются преобладающими [20, 72] результате двух пионерских положений. Лечение антибиотиками само по себе эффективно при инфицированном некрозе [113]. Антибактериальное лечение является эффективным почти у двух третей пациентов с панкреонекрозом, со смертностью 7% [30]. H. Seifert et al. [109] успешно внедрили санацию инфицированного некроза путём фенестрации стенки желудка. Эта форма вмешательства стала широко использоваться, и были разработаны другие пути доступа, но данная процедура должна быть ограничена специализированными центрами. Долгосрочный успех может быть достигнут у двух третей пациентов [128]. Эндоскопическая трансжелудочная некрэктомия выгодно отличается от открытого хирургического вмешательства [48]. Для оценки различных вариантов вмешательства необходимы клинические исследования.

H. C. Van Santvoort et al. [118] сравнивали поэтапное step-up лечение инфицированного некроза (размещение чрескожных катетеров в дополнение к лечению

антибиотиками, при необходимости, с последующей минимально инвазивной некрэктомией) с открытой некрэктомией. Данный поэтапный возрастающий подход снижал частоту впервые возникшей полиорганной недостаточности на 29%. Тем не менее исследование являлось слабым для выявления различий в смертности.

У пациентов с ограниченным некрозом врачи должны вмешиваться только в случае симптомов, относящихся к скоплению (постоянная боль в животе, отсутствие аппетита, тошнота или рвота из-за механических препятствий или вторичной инфекции) [134]. В этом случае в опытных руках возможна прямая эндоскопическая некрэктомия [37].

##### Псевдокиста

Прогностические факторы для развития псевдокисты включают злоупотребление алкоголем и изначально тяжелое заболевание. Спонтанное разрешение происходит у одной трети пациентов с псевдокистами. Прогностические факторы для данного разрешения отсутствуют или включают легкие симптомы, а диаметр псевдокисты составляет не более 4 см [89]. Симптоматические псевдокисты могут быть успешно уменьшены при эндоскопической цистогастротомии под эндоскопическим ультразвуковым контролем [101].

##### Деструкция протока

Деструкция протока может привести к одностороннему плевриту, панкреатическому асциту или увеличению скопления жидкости. Если повреждение является локальным, размещение мостикового стента в ходе эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии обычно способствует восстановлению протока [94]. При возникновении протоковой деструкции в области распространенного некроза оптимальное лечение требует наличия многопрофильной команды эндоскопистов, радиологов и хирургов [38].

##### Перипанкреатические сосудистые осложнения

Тромбоз селезеночной вены развивается у 20% пациентов с ОП, у которых проводилась визуализация [85]. Риск кровотечения из варикозных вен желудка составляет менее 5%, и спленэктомия не рекомендуется. Псевдоаневризмы встречаются редко, но вызывают серьезные осложнения в 4–10% случаев [81]. Мезентериальная ангиография с транскатетерной артериальной эмболизацией является лечением первой линии [14].

##### Лечение экстрапанкреатических осложнений

Экстрапанкреатические инфекции, такие как гематогенные инфекции, пневмонии и инфекции мочевыводящих путей развиваются на раннем этапе у 24% пациентов с ОП и могут удвоить смертность [64, 125]. При подозрении на сепсис разумно начать антибиотикотерапию, не дожидаясь результатов посева крови. Если результаты посева отрицательные, антибиотики следует отменить, чтобы уменьшить риск фунгемии [96] или инфекции *Clostridium difficile* [134].

##### После лечения

##### Возобновление питания

Базисная терапия ОП должна быть продолжена до проявления явного клинического улучшения (исчезновение боли, нормализация температуры тела и позитивные результаты исследования брюшной



полости). Не существует конкретной рекомендации для тяжелого ОП; решение принимается на индивидуальной основе. При легкой форме ОП пероральное питание должно быть возобновлено как можно скорее в соответствии с рекомендациями Европейского общества парентерального и энтерального питания [49]. Когда и как это питание должно быть возобновлено, остается неопределенным. Начало возобновления питания, конечно, не зависит от нормализации уровня липазы [87]. Решение, возможно, следует оставить на усмотрение пациентов, то есть, они могут принимать пищу тогда, когда они голодны [45, 87]. Сообщается положительный опыт с возобновлением питания по желанию пациента с использованием широкой вариации диет: неопределенная [43], легкая диета [25] и полный рацион питания [102] или диета без ограничения жира [59]. Однако, к сожалению, возобновление перорального питания может привести к рецидиву боли и, следовательно, более длительному пребыванию в стационаре.

### Визуализация

Пациенты с ОП неизвестного происхождения должны подвергаться эндосонографии для исключения камней или сладжа в желчном пузыре или желчных протоках. Эндосонография или магнитно-резонансная холангиопанкреатография могут быть показаны для исключения опухоли. ОП, связанный с опухолью, может показаться излеченным [1].

### Преходящая экзокринная и эндокринная недостаточность ПЖ

В период выздоровления может возникать как экзокринная, так и эндокринная преходящая недостаточность ПЖ [47, 52, 121]. Поэтому должна контролироваться функция ПЖ, которая, как правило, нормализуется в течение трех месяцев после эпизода ОП. Заместительная ферментная терапия обычно не требуется, но может быть временно необходима после тяжёлого ОП.

Эндокринную функцию ПЖ следует проверять приблизительно через три месяца (по концентрации глюкозы крови натощак и после еды, возможно путем измерения уровня HbA<sub>1c</sub>). Тяжелый ОП часто сопровождается сахарным диабетом [61].

### Переход в ХП

В исследовании, проведенном в Германии [84], в течение почти 8 лет только у злоупотребляющих алкоголем развился ХП, независимо от тяжести первого эпизода ОП и прекращения потребления алкоголя и курения. Кумулятивный риск развития ХП составил 13% в течение 10 лет и 16% в течение 20 лет. Риск ХП у выживших после второго эпизода ОП составил 38% в течение двух лет. Курение существенно повышает риск. Аналогичные исследования, проведенные в Дании [98] и США [135], показали переход от ОП к ХП у 24,1% пациентов после 3–5 лет и у 32,3% через 3–4 года соответственно. В обоих исследованиях переход также отмечен у больных с неалкогольным панкреатитом.

Рубцевание протоков можно выявить при эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии, даже после заживления; оно, вне всяких сомнений, приводит к диагностике ХП и необходимости заместительной ферментной терапии [106].

### Профилактика

Одно исследование [108] показало, что проведение с шестимесячными интервалами структурированных бесед специально подготовленных медицинских сестёр с пациентами о необходимости отказа от алкоголя значительно снизили частоту рецидивов алкогольного панкреатита в течение двух лет. Пациентам с легким билиарным ОП перед выпиской должна выполняться холецистэктомия. У больных с некротизирующим билиарным ОП холецистэктомии следует отложить до стихания активного воспаления и устранения скопления жидкости или стабилизации. Чтобы предотвратить инфекцию [6] у больных, у которых операция невозможна, частота рецидивов может быть значительно снижена с помощью эндоскопической сфинктеротомии, которая выполняется с целью достижения свободного прохождения любых камней, до сих пор присутствующих в желчном пузыре [126].

Профилактические стентирование и сфинктеротомия рекомендуются для предотвращения панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [50]. Выводы из двух мета-анализов [19, 99] показывают, что профилактическое панкреатическое стентирование уменьшает риск панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии. Индометацин ингибирует продукцию простагландинов *in vivo* и является мощным ингибитором активности сывороточной фосфолипазы A<sub>2</sub> при ОП. Более трех десятилетий назад мы показали, что индометацин, вводимый до или вскоре после эпизода ОП, вызвал заметное снижение смертности у крыс [69]. Позднее показано, что применение суппозиторий индометацина уменьшало частоту и интенсивность болевых приступов у больных с ОП [70]. Этот благоприятный эффект индометацина был тогда забыт до получения рекомендации ректального введения 100 мг диклофенака или индометацина непосредственно до или после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [50] на основе выводов из трех мета-анализов [33, 105, 137]. В отличие от этого профилактическое применение нитроглицерина, цефтазида, соматостатина, габексата, улинастатина, глюкокортикоидов, антиоксидантов, гепарина, интерлейкина 10, пентоксифиллина, семапимода и ацетилгидролазы рекомбинантного фактора активации тромбоцитов не рекомендуется [50]. Результаты серии мета-анализов показывают, что ректальные нестероидные противовоспалительные препараты превосходят стенты панкреатического протока в предупреждении панкреатита после проведения эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии [107].

### Заключение

С патофизиологической точки зрения, воздействие повреждающих агентов (алкоголя или солей желчных кислот) на ацинарные клетки нарушает множество ацинарных функций (экзоцитоз, ферментная активация, лизосомальная функция, продукция цитокинов, митохондриальная функция и аутофагия); тем не менее, результаты исследований свидетельствуют о том, что финальный общий механизм, который опосредует гибель ацинарных клеток (независимо от причины



ОП), может заключаться в аномальном внутриклеточном влиянии кальция [57]. Накапливаются новые доказательства, показывающие, что патогенез ОП не может быть ограничен только нарушениями со стороны ацинарных клеток, но панкреатические звездчатые клетки также могут играть ключевую раннюю роль, возможно, через секрецию медиаторов воспаления при активации такими факторами, как алкоголь и его метаболиты [10, 11].

Что касается лечения ОП, классификация Атланта была пересмотрена [24] и будет выдерживать испытание клиническим применением. Потенциал новых прогностических показателей для оценки тяжести панкреатита кажется исчерпанным. Подает надежды новая NAPS, которая, в отличие от существующих прогностических шкал, идентифицирует пациентов с легким панкреатитом и пациентов, которым не требуется интенсивное лечение. За последние несколько лет наблюдается особый интерес к методам инфузионной терапии и питанию, лечению инфицированного и стерильного некроза в клинической практике. Наконец, внимание было сосредоточено на предотвращении повторных эпизодов панкреатита путём отказа от алкоголя после алкогольного ОП и с помощью холецистэктомии перед выпиской у пациентов с легким билиарным ОП. Предотвращение панкреатита после эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии возможно с помощью ректальных нестероидных противовоспалительных препаратов или панкреатических стентов.

#### Вклад авторов

Все авторы приняли участие в литературном поиске, создании рисунков, анализе данных и интерпретации и написании рукописи. Профессор P.G. Lankisch координировал проект.

#### Конфликт интересов

Отсутствует.

#### Благодарности

Поддержка грантами проекта из Национального научно-исследовательского Медицинского Совета и Совета рака Нового Южного Уэльса, Австралия.

*Перевод Л. А. Ярошенко*

*Редактирование проф. Н. Б. Губергриц*

#### Литература:

1. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma / V. R. Mujica, J. S. Barkin, V. L. Go ; the Study Group Participants // *Pancreas*. — 2000. — Vol. 21. — P. 329–332.
2. Acute pancreatitis: prognostic value of CT / E. J. Balthazar, J. H. Ranson, D. P. Naidich // *Radiology*. — 1985. — Vol. 156. — P. 767–772.
3. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis / E. J. Balthazar, D. L. Robinson, A. J. Megibow, J. H. Ranson // *Radiology*. — 1990. — Vol. 174. — P. 331–336.
4. Admission volume determines outcome for patients with acute pancreatitis / A. Singla, J. Simons, Y. Li [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 1995–2001.

5. Akt kinase mediates the prosurvival effect of smoking compounds in pancreatic ductal cells / C. H. Park, I. S. Lee, P. Grippo [et al.] // *Pancreas*. — 2013. — Vol. 42. — P. 655–662.
6. American College of Gastroenterology guideline : management of acute pancreatitis / S. Tenner, J. Baillie, J. DeWitt, S. S. Vege ; the American College of Gastroenterology // *Am. J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 108. — P. 1400–1416.
7. American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting : an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management // *Anesthesiology*. — 2012. — Vol. 116. — P. 248–273.
8. Antibiotics prophylaxis in acute necrotizing pancreatitis : an update / Y. Bai, J. Gao, D. W. Zou, Z. S. Li // *Am. J. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 105. — P. 705–707.
9. Antioxidant therapy in the management of acute, chronic and post-ERCP pancreatitis : a systematic review / S. S. Mohseni Salehi Monfared, H. Vahidi, A. H. Abdolghaffari [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15. — P. 4481–4490.
10. Apte M. V. Mechanisms of alcoholic pancreatitis / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2010. — Vol. 25. — P. 1816–1826.
11. Apte M. V. Pancreatic stellate cells: a starring role in normal and diseased pancreas / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // *Front. Physiol.* — 2012. — Vol. 3. — P. 344.
12. Apte M. V. Where there's smoke there's not necessarily fire / M. V. Apte, R. C. Pirola, J. S. Wilson // *Gut*. — 2005. — Vol. 54. — P. 446–447.
13. Bacterial endotoxin: a trigger factor for alcoholic pancreatitis? Evidence from a novel, physiologically relevant animal model / A. Vonlaufen, Z. Xu, B. Daniel [et al.] // *Gastroenterology*. — 2007. — Vol. 133. — P. 1293–1303.
14. Balachandra S. Systematic appraisal of the management of the major vascular complications of pancreatitis / S. Balachandra, A. K. Siriwardena // *Am. J. Surg.* — 2005. — Vol. 190. — P. 489–495.
15. Biliary acute pancreatitis in mice is mediated by the G-protein-coupled cell surface bile acid receptor Gpbar1 / G. Perides, J. M. Laukkarinen, G. Vassileva, M. L. Steer // *Gastroenterology*. — 2010. — Vol. 138. — P. 715–725.
16. Blood urea nitrogen in the early assessment of acute pancreatitis : an international validation study / B. U. Wu, O. J. Bakker, G. I. Papachristou [et al.] // *Arch. Intern. Med.* — 2011. — Vol. 171. — P. 669–676.
17. Bradley E. L. 3rd. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the International Symposium on Acute Pancreatitis, Atlanta, GA, September 11 through 13, 1992 / E. L. Bradley 3rd. // *Arch. Surg.* — 1993. — Vol. 128. — P. 586–590.
18. Burden of gastrointestinal disease in the United States : 2012 update / A. F. Peery, E. S. Dellon, J. Lund [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 143. — P. 1179–1187, e1–3.
19. Can early precut implementation reduce endoscopic retrograde cholangiopancreatography-related

- complication risk? Meta-analysis of randomized controlled trials / V. Cennamo, L. Fuccio, R. M. Zagari [et al.] // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 381–388.
20. Changing role of surgery in necrotizing pancreatitis: a single-center experience / M. Wittau, J. Scheele, I. Gözl [et al.] // *Hepatogastroenterology*. — 2010. — Vol. 57. — P. 1300–1304.
21. Chiari H. Über die Selbstverdauung des menschlichen Pankreas / H. Chiari // *Z. Heilkunde*. — 1896. — Vol. 17. — P. 69–96 (in German).
22. Chowdhury P. A cell-based approach to study changes in the pancreas following nicotine exposure in an animal model of injury / P. Chowdhury, A. Walker // *Langenbecks Arch. Surg.* — 2008. — Vol. 393. — P. 547–555.
23. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study / O. Sadr-Azodi, D. Andren-Sandberg, N. Orsini, A. Wolk // *Gut*. — 2012. — Vol. 61. — P. 262–267.
24. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus / P. A. Banks, T. L. Bollen, C. Dervenis [et al.] ; the Acute Pancreatitis Classification Working Group // *Gut*. — 2013. — Vol. 62. — P. 102–111.
25. Clinical trial: oral feeding with a soft diet compared with clear liquid diet as initial meal in mild acute pancreatitis / E. Sathiaraj, S. Murthy, M. J. Mansard [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28. — P. 777–781.
26. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis / D. C. Whitcomb, J. LaRusch, A. M. Krasinskas [et al.] ; the Alzheimer's Disease Genetics Consortium // *Nat. Genet.* — 2012. — Vol. 44. — P. 1349–1354.
27. A comparative evaluation of radiologic and clinical scoring systems in the early prediction of severity in acute pancreatitis / T. L. Bollen, V. K. Singh, R. Maurer [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 612–619.
28. Comparison of existing clinical scoring systems to predict persistent organ failure in patients with acute pancreatitis / R. Mounzer, C. J. Langmead, B. U. Wu [et al.] // *Gastroenterology*. — 2012. — Vol. 142. — P. 1476–1482.
29. Complications of single-balloon enteroscopy: a prospective evaluation of 166 procedures / H. Aktas, L. de Ridder, J. Haringsma [et al.] // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 365–368.
30. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome / H. C. van Santvoort, O. J. Bakker, T. L. Bollen [et al.] ; the Dutch Pancreatitis Study Group // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 1254–1263.
31. Contrast-enhanced abdominal computed tomography scanning and prediction of severity of acute pancreatitis: a prospective study / N. J. London, J. P. Neoptolemos, J. Lavelle [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1989. — Vol. 76. — P. 268–272.
32. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: are the GLP-1 therapies safe? / P. C. Butler, M. Elashoff, R. Elashoff, E. A. Gale // *Diabetes Care*. — 2013. — Vol. 36. — P. 2118–2125.
33. Dai H. F. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis / H. F. Dai, X. W. Wang, K. Zhao // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2009. — Vol. 8. — P. 11–16.
34. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation / E. P. Dellinger, C. E. Forsmark, P. Layer [et al.] ; the Pancreatitis Across Nations Clinical Research and Education Alliance (PANCREA) // *Ann. Surg.* — 2012. — Vol. 256. — P. 875–880.
35. Determinants of pancreatic microcirculation in acute pancreatitis in rats / T. Kerner, B. Vollmar, M. D. Menger [et al.] // *J. Surg. Res.* — 1996. — Vol. 62. — P. 165–171.
36. DiMagno M. J. Pancreas divisum does not cause pancreatitis, but associates with CFTR mutations / M. J. DiMagno, E. P. Dimagno // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 318–320.
37. Direct endoscopic necrosectomy for the treatment of walled-off pancreatic necrosis: results from a multicenter U.S. series / T. B. Gardner, N. Coelho-Prabhu, S. R. Gordon [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2011. — Vol. 73. — P. 718–726.
38. Disconnected pancreatic tail syndrome: potential for endoscopic therapy and results of long-term follow-up / C. Lawrence, D. A. Howell, A. M. Stefan [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 67. — P. 673–679.
39. Drug-induced pancreatitis / C. Nitsche, S. Maertin, J. Scheiber [et al.] // *Curr. Gastroenterol. Rep.* — 2012. — Vol. 14. — P. 131–138.
40. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis / B. U. Wu, R. S. Johannes, X. Sun [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 137. — P. 129–135.
41. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes / A. Kumar, N. Singh, S. Prakash [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2006. — Vol. 40. — P. 431–434.
42. Early fluid resuscitation reduces morbidity among patients with acute pancreatitis / M. G. Warndorf, J. T. Kurtzman, M. J. Bartel [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 705–709.
43. Early nasogastric feeding in predicted severe acute pancreatitis: a clinical, randomized study / G. E. Eckerwall, J. B. Axelsson, R. G. Andersson // *Ann. Surg.* — 2006. — Vol. 244. — P. 959–965.
44. Early nasogastric tube feeding versus nil per os in mild to moderate acute pancreatitis: a randomized controlled trial / M. S. Petrov, K. McIlroy, L. Grayson [et al.] // *Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 32. — P. 697–703.
45. Early oral refeeding wisdom in patients with mild acute pancreatitis / J. Li, G. J. Xue, Y. L. Liu [et al.] // *Pancreas*. — 2013. — Vol. 42. — P. 88–91.
46. Effects of ethanol and protein deficiency on pancreatic digestive and lysosomal enzymes / M. V. Apte, J. S. Wilson, M. A. Korsten [et al.] // *Gut*. — 1995. — Vol. 36. — P. 287–293.



47. Endocrine pancreatic function changes after acute pancreatitis / D. Wu, Y. Xu, Y. Zeng, X. Wang // *Pancreas*. — 2011. — Vol. 40. — P. 1006–1111.
48. Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, S. van Brunschot [et al.]; the Dutch Pancreatitis Study Group // *JAMA*. — 2012. — Vol. 307. — P. 1053–1061.
49. ESPEN guidelines on enteral nutrition: pancreas / R. Meier, J. Ockenga, M. Pertkiewicz [et al.]; the DGEM (German Society for Nutritional Medicine); the ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) // *Clin. Nutr.* — 2006. — Vol. 25. — P. 275–284.
50. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis / J. M. Dumonceau, A. Andriulli, J. Deviere [et al.]; the European Society of Gastrointestinal Endoscopy // *Endoscopy*. — 2010. — Vol. 42. — P. 503–515.
51. Evaluation of early enteral feeding through nasogastric and nasojejunal tube in severe acute pancreatitis: a noninferiority randomized controlled trial / N. Singh, B. Sharma, M. Sharma [et al.] // *Pancreas*. — 2012. — Vol. 41. — P. 153–159.
52. Exocrine pancreatic function during the early recovery phase of acute pancreatitis / R. Pezzilli, P. Simoni, R. Casadei, A. M. Morselli-Labate // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* — 2009. — Vol. 8. — P. 316–319.
53. Experimental acute biliary pancreatitis induced by retrograde infusion of bile acids into the mouse pancreatic duct / G. Perides, G. J. van Acker, J. M. Laukkarinen, M. L. Steer // *Nat. Protoc.* — 2010. — Vol. 5. — P. 335–341.
54. Extrapancreatic inflammation on abdominal computed tomography as an early predictor of disease severity in acute pancreatitis: evaluation of a new scoring system / J. J. De Waele, L. Delrue, E. A. Hoste // *Pancreas*. — 2007. — Vol. 34. — P. 185–190.
55. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage / E. Q. Mao, Y. Q. Tang, J. Fei [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2009. — Vol. 122. — P. 169–173.
56. Fluid therapy in acute pancreatitis: anybody's guess / M. D. Haydock, A. Mittal, H. R. Wilms [et al.] // *Ann. Surg.* — 2013. — Vol. 257. — P. 182–188.
57. Frick T. W. The role of calcium in acute pancreatitis / T. W. Frick // *Surgery*. — 2012. — Vol. 152, Suppl. 1. — P. S157–163.
58. Frossard J. L. Acute pancreatitis / J. L. Frossard, M. L. Steer, C. M. Pastor // *Lancet*. — 2008. — Vol. 371. — P. 143–152.
59. A full solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis is safe and result in a shorter length of hospitalization: results from a prospective, randomized, controlled, double-blind clinical trial / J. M. Moraes, G. E. Felga, L. A. Chebli [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2010. — Vol. 44. — P. 517–522.
60. Glutamine supplementation in acute pancreatitis: a meta-analysis of randomized controlled trials / V. Asrani, W. K. Chang, Z. Dong [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 468–474.
61. Good long-term results in patients surviving severe acute pancreatitis / M. Doepel, J. Eriksson, L. Halme // *Br. J. Surg.* — 1993. — Vol. 80. — P. 1583–1586.
62. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, K. Hebel [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2009. — Vol. 7. — P. 702–705.
63. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene / D. C. Whitcomb, M. C. Gorry, R. A. Preston [et al.] // *Nat. Genet.* — 1996. — Vol. 14. — P. 141–145.
64. The impact of hospital-acquired infection on outcome in acute pancreatitis / B. U. Wu, R. S. Johannes, S. Kurtz, P. A. Banks // *Gastroenterology*. — 2008. — Vol. 135. — P. 816–820.
65. Impaired autophagy and organellar dysfunction in pancreatitis / I. Gukovsky, S. J. Pandol, O. A. Mareninova [et al.] // *J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2012. — Vol. 27, Suppl. 2. — P. 27–32.
66. Imrie C. W. Acute pancreatitis: a prospective study on some factors in mortality / C. W. Imrie, L. H. Blumgart // *Bull. Soc. Int. Chir.* — 1975. — Vol. 34. — P. 601–603.
67. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study / R. A. Noel, D. K. Braun, R. E. Patterson, G. L. Bloomgren // *Diabetes Care*. — 2009. — Vol. 32. — P. 834–838.
68. Increased risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: an observational study using a Japanese hospital database / H. Urushihara, M. Taketsuna, Y. Liu [et al.] // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7: e53224.
69. Indomethacin treatment of acute experimental pancreatitis in the rat / P. G. Lankisch, H. Koop, K. Winckler [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1978. — Vol. 13. — P. 629–633.
70. Indomethacin treatment of acute pancreatitis. A controlled double-blind trial / N. Ebbelhøj, J. Friis, L. B. Svendsen, S. Bylow, P. Madsen // *Scand. J. Gastroenterol.* — 1985. — Vol. 20. — P. 798–800.
71. Influence of fluid therapy on the prognosis of acute pancreatitis: a prospective cohort study / E. De-Madaria, G. Soler-Sala, J. Sánchez-Payá [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 106. — P. 1843–1850.
72. Interventions for necrotizing pancreatitis: summary of a multidisciplinary consensus conference / M. L. Freeman, J. Werner, H. C. van Santvoort [et al.]; the International Multidisciplinary Panel of Speakers and Moderators // *Pancreas*. — 2012. — Vol. 41. — P. 1176–1194.
73. Intra-acinar trypsinogen activation mediates early stages of pancreatic injury but not inflammation in mice with acute pancreatitis / R. Dawra, R. P. Sah, V. Dudeja [et al.] // *Gastroenterology*. — 2011. — Vol. 141. — P. 2210–2217, e2.
74. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis / S. J. Pandol, A. Lugea, O. A. Mareninova [et al.] // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* — 2011. — Vol. 35. — P. 830–837.
75. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis / B. U. Wu, J. Q. Hwang, T. H. Gardner [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2011. — Vol. 9. — P. 710–717.



76. Lai SW, Muo CH, Liao KF, Sung FC, Chen PC. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan // *Am. J. Gastroenterol.* — Vol. 106: 1697–1704.
77. Lankisch P. G. Underestimation of acute pancreatitis: patients with only a small increase in amylase/lipase levels can also have or develop severe acute pancreatitis / P. G. Lankisch, S. Burchard-Reckert, D. Lehnick // *Gut.* — 1999. — Vol. 44. — P. 542–544.
78. Lankisch P. G. What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? / P. G. Lankisch, A. B. Lowenfels, P. Maisonneuve // *Pancreas.* — 2002. — Vol. 25. — P. 411–412.
79. Low incidence of hyperamylasemia after proximal double-balloon enteroscopy: has the insertion technique improved? / H. Aktas, P. B. Mensink, J. Haringsma, E. J. Kuipers // *Endoscopy.* — 2009. — Vol. 41. — P. 670–673.
80. Lowenfels A. B. What is the risk of biliary pancreatitis in patients with gallstones? / A. B. Lowenfels, P. G. Lankisch, P. Maisonneuve // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 119. — P. 879–880.
81. Management and outcome of hemorrhage due to arterial pseudoaneurysms in pancreatitis / H. Bergert, I. Hinterseher, S. Kersting [et al.] // *Surgery.* — 2005. — Vol. 137. — P. 323–328.
82. A modified CT severity index for evaluating acute pancreatitis: improved correlation with patient outcome / K. J. Mortele, W. Wiesner, L. Intriore [et al.] // *AJR.* — 2004. — Vol. 183. — P. 1261–1265.
83. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome / J. C. Marshall, D. J. Cook, N. V. Christou // *Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 23. — P. 1638–1652.
84. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study / P. G. Lankisch, N. Breuer, A. Bruns [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 104. — P. 2797–2805.
85. Natural history of pancreatitis-induced splenic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis of its incidence and rate of gastrointestinal bleeding / J. R. Butler, G. J. Eckert, N. J. Zyromski // *HPB (Oxford)* 2011. — Vol. 13. — P. 839–845.
86. Nauck M. A. A critical analysis of the clinical use of incretin-based therapies: the benefits by far outweigh the potential risks / M. A. Nauck // *Diabetes Care.* — 2013. — Vol. 36. — P. 2126–2132.
87. Optimal timing of oral refeeding in mild acute pancreatitis: results of an open randomized multicenter trial / N. Teich, A. Aghdassi, J. Fischer [et al.] // *Pancreas.* — 2010. — Vol. 39. — P. 1088–1092.
88. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations / C. Bertin, A. L. Pelletier, M. P. Vullierme [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 311–317.
89. Pancreatic pseudocysts: prognostic factors for their development and their spontaneous resolution in the setting of acute pancreatitis / P. G. Lankisch, B. Weber-Dany, P. Maisonneuve, A. B. Lowenfels // *Pancreatol.* — 2012. — Vol. 12. — P. 85–90.
90. Parenteral analgesics for pain relief in acute pancreatitis: a systematic review / W. Meng, J. Yuan, C. Zhang [et al.] // *Pancreatol.* — 2013. — Vol. 13. — P. 201–206.
91. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes / C. J. Girman, T. D. Kou, B. Cai [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* — 2010. — Vol. 12. — P. 766–771.
92. Petrov M. S. A systematic review on the timing of artificial nutrition in acute pancreatitis / M. S. Petrov, R. D. Pylypchuk, A. F. Uchugina // *Br. J. Nutr.* — 2009. — Vol. 101. — P. 787–793.
93. Practice and yield of early CT scan in acute pancreatitis: a Dutch observational multicenter study / B. W. Spanier, Y. Nio, R. W. van der Hulst [et al.] // *Pancreatol.* — 2010. — Vol. 10. — P. 222–228.
94. Predictors of outcome in pancreatic duct disruption managed by endoscopic transpapillary stent placement / S. Varadarajulu, T. C. Noone, R. Tutuian [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2005. — Vol. 61. — P. 568–575.
95. Present and future of prophylactic antibiotics for severe acute pancreatitis / K. Jiang, W. Huang, X. N. Yang, Q. Xia // *World J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18. — P. 279–284.
96. Prevalence of primary fungal infections in necrotizing pancreatitis / T. M. Berzin, F. G. Rocha, E. E. Whang [et al.] // *Pancreatol.* — 2007. — Vol. 7. — P. 63–66.
97. Prognostic factors in patients undergoing surgery for severe necrotizing pancreatitis / R. Mofidi, A. C. Lee, K. K. Madhavan [et al.] // *World J. Surg.* — 2007. — Vol. 31. — P. 2002–2007.
98. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course / C. Nøjgaard, U. Becker, P. Matzen // *Pancreas.* — 2011. — Vol. 40. — P. 1195–1200.
99. Prophylactic pancreatic stent placement and post-ERCP pancreatitis: an updated meta-analysis / T. Mazaki, K. Mado, H. Masuda, M. Shiono // *J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 49. — P. 343–355.
100. A prospective cohort study of smoking in acute pancreatitis / B. Lindkvist, S. Appelros, J. Manjer [et al.] // *Pancreatol.* — 2008. — Vol. 8. — P. 63–70.
101. Prospective randomized trial comparing EUS and EGD for transmural drainage of pancreatic pseudocysts (with videos) / S. Varadarajulu, J. D. Christein, A. Tamhane [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2008. — Vol. 68. — P. 1102–1111.
102. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis / B. C. Jacobson, M. B. Vander Vliet, M. D. Hughes [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2007. — Vol. 5. — P. 946–951.
103. Randomised, double blind, placebo controlled trial of intravenous antioxidant (n-acetylcysteine, selenium, vitamin C) therapy in severe acute pancreatitis / A. K. Siriwardena, J. M. Mason, S. Balachandra [et al.] // *Gut.* — 2007. — Vol. 56. — P. 1439–1444.
104. A randomized study of early nasogastric versus nasojejunal feeding in severe acute pancreatitis / F. C. Eatock, P. Chong, N. Menezes [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* — 2005. — Vol. 100. — P. 432–439.

105. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis / B. J. Elmunzer, J. M. Scheiman, G. A. Lehman [et al.]; the U.S. Cooperative for Outcomes Research in Endoscopy (USCORE) // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366. — P. 1414–1422.
106. Recovery of the pancreas after acute pancreatitis is not necessarily complete / F. Seidensticker, J. Otto, P. G. Lankisch // *Int. J. Pancreatol.* — 1995. — Vol. 17. — P. 225–229.
107. Rectal nonsteroidal anti-inflammatory drugs are superior to pancreatic duct stents in preventing pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a network meta-analysis / A. Akbar, B. K. Abu Dayyeh, T. H. Baron // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* — 2013. — Vol. 11. — P. 778–783.
108. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial / I. Nordback, H. Pelli, R. Lappalainen-Lehto [et al.] // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 136. — P. 848–855.
109. Retroperitoneal endoscopic debridement for infected peripancreatic necrosis / H. Seifert, T. Wehrmann, T. Schmitt // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 653–655.
110. Role of the gut barrier in acute pancreatitis / G. Capurso, G. Zerboni, M. Signoretti [et al.] // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 46, Suppl. — S46–51.
111. Safety and efficacy of vitamin-based antioxidant therapy in patients with severe acute pancreatitis: a randomized controlled trial / D. Bansal, A. Bhalla, D. K. Bhasin [et al.] // *Saudi J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 17. — P. 174–179.
112. Sarles H. Chronic calcifying pancreatitis — chronic alcoholic pancreatitis / H. Sarles // *Gastroenterology.* — 1974. — Vol. 66. — P. 604–616.
113. Severe acute pancreatitis: nonsurgical treatment of infected necroses / M. Runzi, W. Niebel, H. Goebell [et al.] // *Pancreas.* — 2005. — Vol. 30. — P. 195–199.
114. Significance of extrapancreatic findings in computed tomography (CT) of acute pancreatitis / T. Schroder, L. Kivisaari, K. Somer [et al.] // *Eur. J. Radiol.* — 1985. — Vol. 5. — P. 273–275.
115. A simplified method for computed tomographic estimation of prognosis in acute pancreatitis / N. K. King, J. J. Powell, D. Redhead, A. K. Siriwardena // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2003. — Vol. 38. — P. 433–436.
116. Smoking and risk of acute and chronic pancreatitis among women and men: a population-based cohort study / J. S. Tolstrup, L. Kristiansen, U. Becker, M. Grønbaek // *Arch. Intern. Med.* — 2009. — Vol. 169. — P. 603–609.
117. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: a dose-dependent relationship / V. Rebours, M. P. Vullierme, O. Hentic [et al.] // *Pancreas.* — 2012. — Vol. 41. — P. 1219–1224.
118. A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis / H. C. van Santvoort, M. G. Besselink, O. J. Bakker [et al.]; the Dutch Pancreatitis Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 1491–1502.
119. Supramaximal cholecystokinin displaces Munc18c from the pancreatic acinar basal surface, redirecting apical exocytosis to the basal membrane / H. Y. Gaisano, M. P. Lutz, J. Leser [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 1597–1611.
120. Sutton R. Pancreatitis and calcium signaling: report of an international workshop / R. Sutton, O. H. Petersen, S. J. Pandol // *Pancreas.* — 2008. — Vol. 36. — P. e1–14.
121. Symersky T. The outcome of a long-term follow-up of pancreatic function after recovery from acute pancreatitis / T. Symersky, B. van Hoorn, A. A. Masclee // *JOP.* — 2006. — Vol. 7. — P. 447–453.
122. Systematic review: nutritional support in acute pancreatitis / M. S. Petrov, R. D. Pylypchuk, N. V. Emelyanov // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2008. — Vol. 28. — P. 704–712.
123. Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis / M. Wittau, B. Mayer, J. Scheele [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2011. — Vol. 46. — P. 261–270.
124. Talukdar R. Predictors of adverse outcomes in acute pancreatitis: new horizons / R. Talukdar, D. Nageshwar Reddy // *Indian J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 32. — P. 143–151.
125. Timing and impact of infections in acute pancreatitis / M. G. Besselink, H. C. van Santvoort, M. A. Boermeester [et al.]; the Dutch Acute Pancreatitis Study Group // *Br. J. Surg.* — 2009. — Vol. 96. — P. 267–273.
126. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis / O. J. Bakker, H. C. van Santvoort, J. C. Hagenaars [et al.]; the Dutch Pancreatitis Study Group // *Brit. J. Surg.* — 2011. — Vol. 98. — P. 1446–1454.
127. Tobacco carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone initiates and enhances pancreatitis responses / M. Alexandre, A. K. Uduman, S. Minervini [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 2012. — Vol. 303. — P. G696–704.
128. Transluminal endoscopic necrosectomy after acute pancreatitis: a multicentre study with long-term follow-up (the GEPARD Study) / H. Seifert, M. Biermer, W. Schmitt [et al.] // *Gut.* — 2009. — Vol. 58. — P. 1260–1266.
129. Transporter-mediated bile acid uptake causes Ca<sup>2+</sup>-dependent cell death in rat pancreatic acinar cells / J. Y. Kim, K. H. Kim, J. A. Lee [et al.] // *Gastroenterology.* — 2002. — Vol. 122. — P. 1941–1953.
130. Tse F. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis / F. Tse, Y. Yuan // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2012. — Vol. 5: CD009779.
131. Validation of the harmless acute pancreatitis score in predicting nonsevere course of acute pancreatitis / V. Oskarsson, M. Mehrabi, N. Orsini [et al.] // *Pancreatol.* — 2011. — Vol. 11. — P. 464–468.
132. Villatoro E. Antibiotic therapy for prophylaxis against infection of pancreatic necrosis in acute pancreatitis / E. Villatoro, C. Bassi, M. Larvin // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2006. — Vol. 4: CD002941.
133. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the



- management of acute pancreatitis // *Pancreatology*. — 2013. — Vol. 13, Suppl. 2. — P. e1–15.
134. Wu B. U. Clinical management of patients with acute pancreatitis / B. U. Wu, P. A. Banks // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 144. — P. 1272–1281.
135. Yadav D. Natural history following the first attack of acute pancreatitis / D. Yadav, M. O'Connell, G. I. Papachristou // *Am. J. Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 107. — P. 1096–1103.
136. Yadav D. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer / D. Yadav, A. B. Lowenfels // *Gastroenterology*. — 2013. — Vol. 144. — P. 1252–1261.
137. Zheng M. H. Rectal administration of NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a complementary meta-analysis / M. H. Zheng, H. H. Xia, Y. P. Chen // *Gut*. — 2008. — Vol. 57. — P. 1632–1633.

УДК 616.32–002–036.11

**RU Острый панкреатит****P. G. Lankisch<sup>1</sup>, M. Apte<sup>2,3</sup>, P. A. Banks<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Отделение общей внутренней медицины и гастроэнтерологии, Клинический центр Люнебурга, Люнебург, Германия

<sup>2</sup>Панкреатическая исследовательская группа, Клиническая школа Юго-Западного Сиднея, факультет медицины Университета Нового Южного Уэльса, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия

<sup>3</sup>Институт прикладных медицинских исследований Ингама, Госпиталь Ливерпуля, Ливерпуль, Новый Южный Уэльс, Австралия

<sup>4</sup>Отделение гастроэнтерологии, гепатологии и эндоскопии, Медицинская школа Гарварда и Женская больница Бригхэма в Бостоне, штат Массачусетс, США

Статья опубликована в *The Lancet*. — Vol. 386, No 9988. — 2015. — P. 85–96.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, диагностика, осложнения, лечение, профилактика

Острый панкреатит (ОП) — воспалительное заболевание поджелудочной железы (ПЖ) является основной причиной госпитализации среди заболеваний желудочно-кишечного тракта в США и многих других странах. Желчные камни и злоупотребление алкоголем являются традиционными факторами риска, но были обнаружены несколько новых причин, что наряду с новыми аспектами патофизиологии улучшило понимание данной патологии. Наряду с повышением частоты встречаемости (и частоты госпитализации) ОП увеличивается и необходимость в эффективном лечении. Мы рассмотрим, как вести пациентов с острым панкреатитом, обращая внимание на следующие основные вопросы: диагностику, дифференциальную диагностику, осложнения, прогностические факторы, лечение и профилактику повторных приступов и возможного перехода от острого к хроническому панкреатиту.

УДК 616.32–002–036.11

**UA Гострий панкреатит****P. G. Lankisch<sup>1</sup>, M. Apte<sup>2,3</sup>, P. A. Banks<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Відділення загальної внутрішньої медицини та гастроентерології, Клінічний центр Люнебурга, Люнебург, Німеччина

<sup>2</sup>Панкреатична дослідницька група, Клінічна школа Південно-Західного Сіднея, факультет медицини Університету Нового Південного Уельсу, Сідней, Новий Південний Уельс, Австралія

<sup>3</sup>Інститут прикладних медичних досліджень Інгама, Госпіталь Ліверпуля, Ліверпуль, Новий Південний Уельс, Австралія

<sup>4</sup>Відділення гастроентерології, гепатології та ендоскопії, Медична школа Гарварда і Жіноча лікарня Брігхема в Бостоні, штат Массачусетс, США

Стаття опублікована у *The Lancet*. — Vol. 386, No 9988. — 2015. — P. 85–96.

**Ключові слова:** гострий панкреатит, діагностика, ускладнення, лікування, профілактика

Гострий панкреатит (ОП) — запальне захворювання підшлункової залози (ПЖ) є основною причиною госпіталізації серед захворювань шлунково-кишкового тракту в США і багатьох інших країнах. Жовчні камені і зловживання алкоголем є традиційними факторами ризику, але були виявлені кілька нових причин, що поряд із новими аспектами патофізіології поліпшило розуміння даної патології. Поряд із підвищенням частоти виникнення (і частоти госпіталізації) ОП збільшується і необхідність в ефективному лікуванні. Ми розглянемо, як вести пацієнтів з гострим панкреатитом, звертаючи увагу на такі основні питання: діагностику, диференційну діагностику, ускладнення, прогностичні фактори, лікування і профілактику повторних нападів і можливого переходу від гострого до хронічного панкреатиту.



**EN Acute pancreatitis****P. G. Lankisch<sup>1</sup>, M. Apte<sup>2,3</sup>, P. A. Banks<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Department of General Internal Medicine and Gastroenterology, Clinical Centre of Lüneburg, Lüneburg, Germany<sup>2</sup>Pancreatic Research Group, South Western Sydney Clinical School, Faculty of Medicine, University of New South Wales, Sydney, NSW, Australia<sup>3</sup>Ingham Institute for Applied Medical Research, Liverpool Hospital, Liverpool, NSW, Australia<sup>4</sup>Division of Gastroenterology, Hepatology, and Endoscopy, Harvard Medical School, and Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA

The Lancet. — Vol. 386, No 9988. — 2015. — P. 85–96.

**Key words:** acute pancreatitis, diagnosis, complications, treatment, prevention

Acute pancreatitis, an inflammatory disorder of the pancreas, is the leading cause of admission to hospital for gastrointestinal disorders in the USA and many other countries. Gallstones and alcohol misuse are long-established risk factors, but several new causes have emerged that, together with new aspects of pathophysiology, improve understanding of the disorder. As incidence (and admission rates) of acute pancreatitis increase, so does the demand for effective management. We review how to manage patients with acute pancreatitis, paying attention to diagnosis, differential diagnosis, complications, prognostic factors, treatment, and prevention of second attacks, and the possible transition from acute to chronic pancreatitis.