МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Клинические рекомендации

Хронический панкреатит

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **K86.0, K86.1, K86.2, K86.3, K86.8, K90.1**

Год утверждения (частота пересмотра): **2020**

Возрастная категория: **Взрослые**

Год окончания действия: **2022**

ID: **273**

Разработчик клинической рекомендации

- **Общероссийская общественная организация "Российское общество хирургов"**
- **Российская Гастроэнтерологическая Ассоциация**
- **Международная общественная организация "Ассоциация хирургов-гепатологов"**

Одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ

Оглавление

- Список сокращений
- Термины и определения
- 1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)
- 1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической класификации болезней и проблем, связанных со здоровьем
- 1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)
- 2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики
- 2.1 Жалобы и анамнез
- 2.2 Физикальное обследование
- 2.3 Лабораторные диагностические исследования
- 2.4 Инструментальные диагностические исследования
- 2.5 Иные диагностические исследования
- 3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения
- 4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации
- 5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики
- 6. Организация оказания медицинской помощи
- 7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)
- Критерии оценки качества медицинской помощи
- Список литературы
- Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций
- Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций
- Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата
- Приложение Б. Алгоритмы действий врача
- Приложение В. Информация для пациента
- Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Список сокращений

ASA – American Association of Anaesthetists (американская ассоциация анестезиологов)

CFTR — cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (ген трансмембранного регулятора кистозного фиброза)

ERAS – Enhanced recovery after surgery (улучшенная реабилитация после хирургического лечения)

FTS – Fast track surgery (хирургия быстрого восстановления)

$НВ_{A1c}$ – гликозилированный гемоглобин

IL-1 – интерлейкин -1

IL-6 – интерлейкин -6

IL-8 – интерлейкин -8

ISGPS – International Study Group for Pancreatic Surgery

SPINK1 – serine protease inhibitor, Kazal type 1 (панкреатический секреторный ингибитортрипсина)

TNF-α – фактор некроза опухоли α

АИП – аутоиммунный панкреатит

ГПП – главный панкреатический проток

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИПН – ингибиторы протонового насоса

КВТ – кистозно-воспалительная трансформация

КТ – компьютерная томография

ЛА – ложная аневризма

МКБ 10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра

МРТ – магнитно-резонансная томография,

МРХПГ – магнитно-резонансная холангиопанкреатография

п/з – поле зрения

ПДР – панкреатодуоденальная резекция

ПЖ – поджелудочная железа

ПС – панкреатический свищ

РГА – Российская гастроэнтерологическая ассоциация

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

РХПГ – ретроградная панкреатикохолангиография

СД – сахарный диабет

ТОХ – терминальный отдел холедоха

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФППЖ – функциональные пробы поджелудочной железы

ХП – хронический панкреатит

ЭСГПП – эндоскопическое стентирование главного панкреатического протока

ЭСПБЗ – эндосонография панкреатобилиарной зоны

ЯБ – язвенная болезнь

Термины и определения

Абсцедирование – присоединение к воспалительному процессу вторичной инфекции, вызывающей образование абсцесса.

Абсцесс поджелудочной железы – полость, располагающаяся в тканях ПЖ, заполненная гнойными и некротическими массами.

Вирсунголит – конкремент протока ПЖ.

Внутрипротоковая папиллярно-муцинозная опухоль – пограничено злокачественная опухоль ПЖ, развивающаяся в ее протоковой системе и характеризующая наличием сосочковых разрастаний слизистой и образованием муцина.

Кистозно-воспалительная трансформация (КВТ) двенадцатиперстной кишки – воспалительное и кистозное поражение ее стенки с локализацией в нисходящей части кишки, которое встречается у пациентов ХП.

Ложная аневризма – полость, которая располагается вне сосуда и сообщается с его просветом. Ложная аневризма образуется при травме сосудистой стенки, вследствие чего нарушается ее целостность.

Панкреатическая гипертензия – увеличение давления в протоковой системе ПЖ вследствие нарушения оттока панкреатического секрета. Проявляется в виде расширения протока ПЖ.

Постнекротическая (ложная) киста поджелудочной железы (от греч. kýstis – пузырь) – полость, возникшая в ткани ПЖ в результате некроза паренхимы органа, содержащая панкреатический секрет и тканевой детрит. Истинные кисты ПЖ имеют внутреннюю эпителиальную выстилку. Стенки ложных (псевдокист) лишены такой выстилки и состоят из фиброзной ткани.

Стеаторрея или стеаторея – патологический симптом, характеризующийся наличием избыточного количества жира в кале.

Функциональные пробы поджелудочной железы – методы определения внешне- или внутрисекреторной функции ПЖ.

Хронический панкреатит – длительное воспалительное заболевание ПЖ, проявляющееся необратимыми морфологическими изменениями, которые вызывают боль и/или стойкое снижение функции.

Экзокринная панкреатическая недостаточность – клинический синдром, возникающий при разрушении более 90% активной паренхимы ПЖ.

Эндоскопическая папиллосфинктеротомия – рассечение сфинктерного аппарата большого сосочка двенадцатиперстной кишки с помощью папиллотома через дуоденоскоп.

Эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатикография – эндоскопическое исследование, которое заключается в канюляции большого сосочка двенадцатиперстной кишки через дуоденоскоп и введение рентген-контрастного препарата в желчные и панкреатический протоки под рентгенологическим контролем.

1. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группы заболеваний или состояний)

1.1 Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.2 Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.3 Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.4 Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статической класификации болезней и проблем, связанных со здоровьем

1.5 Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

1.6 Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)

2. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики

2.1 Жалобы и анамнез

2.2 Физикальное обследование

2.3 Лабораторные диагностические исследования

2.4 Инструментальные диагностические исследования

2.5 Иные диагностические исследования

3. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения

3.1 Консервативное лечение

Консервативное лечение пациентов с ХП направлено на купирование симптомов и предотвращение развитий осложнений, при этом выделяют 6 главных задач [27]:

1. прекращение употребления алкоголя и отказ от курения вне зависимости от предполагаемой этиологии заболевания, суточных доз алкоголя и количества выкуриваемых сигарет в сутки, стажа употребления алкоголя и табакокурения;

2. определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности;

3. лечение недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ;

4. выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений;

5. нутритивная поддержка;

6. скрининг аденокарциномы ПЖ, особенно при наследственном (семейном) панкреатите, отягощенном наследственном анамнезе по раку ПЖ, длительном анамнезе доказанного ХП, возрасте старше 60 лет.

3.1.1 Изменение поведения (модификация образа жизни)

- Полный отказ от употребления алкоголя рекомендуется для снижения частоты тяжелых осложнений и смертности

Уровень достоверности доказательств — 2b. Уровень убедительности рекомендаций B.

Комментарии: *в условиях абстиненции в некоторых случаях отмечено уменьшение выраженности симптомов и купирование боли, в то время как продолжающееся употребление алкоголя способствует прогрессированию заболевания [6, 36, 52-56]. Внешнесекреторная недостаточность ПЖ, как правило, не прогрессирует на фоне отказа от употребления алкоголя [53]. У лиц, не употребляющих алкоголь, отмечается лучший ответ на терапию по устранению боли [25, 53, 54, 57-60]. Тем не менее, отказ от употребления алкоголя не всегда останавливает прогрессирование заболевания. Для прекращения употребления алкоголя необходимо привлекать наркологов-психиатров, специализирующихся по алкогольной зависимости с последующим наблюдения психологом [27].*

В целом, очень сложно выделить роль курения при злоупотреблении алкоголем как этиологического фактора и фактора, влияющего на течение ХП, поскольку курение часто сопутствует злоупотреблению алкоголя [6, 56, 61]. Кроме того, воздержание от употребления алкоголя часто не связано с отказом от курения [36].

- Для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП рекомендуется отказ от курения

Уровень достоверности доказательств — 3. Уровень убедительности рекомендаций C.

Комментарии: *Независимо от особенностей течения ХП, пациентам рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [60, 62].*

Диетотерапия. Белково-энергетическая недостаточность часто встречается у пациентов с ХП и при этом носит многофакторный характер, вследствие ограничения количества принимаемой пищи, мальабсорбции, СД, нарушения перистальтики кишечника и сопутствующего хронического алкоголизма [34, 35, 63].

- В тяжелых случаях, когда тяжелая стеаторея, несмотря на использование адекватной заместительной терапии, вызывает сильный дискомфорт, приводит к социальной дезадаптации, рекомендуется диета, содержащая менее 40–60 г жира в сутки

Уровень достоверности доказательств — 5. Уровень убедительности рекомендаций D.

Комментарии: *Интервенционные исследования по изучению ограничения потребления жиров у пациентов с недостаточностью ПЖ не проводились. Ориентировочные рекомендации для больных с тяжелой экзокринной недостаточностью ПЖ включают ежедневную диету с энергетической ценностью 2500 - 3000 калорий, потребление 1,0 – 1,5 г/кг/сутки белков [63]. Купирование стеатореи достигается не за счет ограничения приема жира (что необходимо для нормального всасывания жирорастворимых витаминов), а посредством назначения ферментной заместительной терапии в адекватной дозе.*

Сложные углеводы и пищевые волокна могут быть полезными для замедления развития СД, профилактики синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке. Прием пищевых волокон часто ограничен у пациентов с ХП на основании убеждения в том, что в эксперименте волокна адсорбируют пищеварительные ферменты, тем самым, влияя на их действие [64]. Однако подобное представление основывается на косвенных данных (например, триолеиновые дыхательные пробы, на результаты которых может влиять замедленная эвакуация желудочного содержимого под действием волокон) [65].

- Среднецепочечные триглицериды в качестве пищевой добавки не показаны пациентам с ХП и недостаточностью внешнесекреторной функции ПЖ

Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций B.

Комментарии: В настоящее время *не получено убедительных доказательств их эффективности среднецепочечных триглицеридов. Кроме того, малоприятный вкус и высокая стоимость снижают приверженность к лечению. Имеются данные, что для их нормального переваривания и всасывания также необходимо назначение ферментных препаратов [66].*

- Больным с декомпенсированной внешнесекреторной недостаточностью ПЖ и/или длительным анамнезом ХП (более 5 лет), рекомендуется скрининг на предмет выявления дефицита жирорастворимых витаминов, а при необходимости показано их парентеральное введение [36]

Уровень достоверности доказательств — 1b – Уровень убедительности рекомендаций B.

Комментарии: *У больных ХП может отмечаться нарушение всасывания жирорастворимых витаминов (A, D, E и K), что сопровождается снижением их концентрации в сыворотке крови [67]. При этом, клинические проявления гиповитаминозов проявляются редко [37, 68]. У больных ХП может развиваться недостаточность витамина B_{12}, вследствие нарушения расщепления комплекса витамина B_{12} с гаптокоррином (фактор Кастла) протеазами ПЖ. У пациентов, злоупотребляющих алкоголем также есть риск развития тиаминовой (витамин B_1), рибофлавиновой (витамин B_2) и пиридоксиновой (витамин B_6) недостаточности. В случае выявления недостаточности уровня витаминов в сыворотке крови следует проводить заместительную витаминотерапию [51].*

- Больным ХП рекомендуется диета, не отличающаяся по составу и количеству от рациона здорового человека

Уровень достоверности доказательств — 4 – Уровень убедительности рекомендаций C.

Комментарии: *Рекомендуется дробный прием пищи: небольшими порциями 5-6 раз в сутки в зависимости от тяжести заболевания [69]. Желательно высокое содержание белка и углеводов в пище, если это не усиливает боли и диспепсические симптомы. Степень ограничения жиров при экзокринной панкреатической недостаточности зависит от тяжести стеатореи, в большинстве случаев жиры не ограничиваются, особенно нерафинированные растительные.*

3.1.2 Купирование боли в животе

Нередкими причинами боли являются крупные псевдокисты, стеноз холедоха, двенадцатиперстной кишки, выраженная протоковая обструкция за счет внутрипротоковых конкрементов и стриктур. В том случае, если клинико-инструментальное обследование

подтверждает подобные находки и обоснована их связь с наличием упорной абдоминальной боли, на первом этапе лечения необходимо использовать эндоскопические и хирургические методы лечения. Как правило, подобные случаи обсуждаются коллегиально врачами разных специальностей для выработки наиболее оптимальной этапности в рамках комбинированного (комплексного) лечения.

При исключении осложнений панкреатита, которые требуют эндоскопического или хирургического лечения, должно проводиться последовательное консервативное лечение. Начальная терапия заключается в назначении полноценного питания с ограничением раздражающих и экстрактивных компонентов, полном исключении курения и употребления алкоголя.

- При интенсивной боли рекомендуется периодическое или курсовое назначение ненаркотических анальгетиков: парацетамол 1000 мг × 3 р/день, при неэффективности следует отдавать предпочтение трамадолу (800 мг/сут). Длительность постоянной терапии парацетамолом – не более 3-х месяцев с контролем состояния больного, биохимических показателей крови.

Уровень достоверности доказательств — 4. Уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарии: *За 3 месяца боль должна прекратиться или беспокоить существенно реже, когда будет возможен прием парацетамола по требованию (Алгоритм 3). В том случае, если имеется постпрандиальное усиление боли, анальгетики следует принимать за 30 минут до приема пищи для минимизации усиления боли после приема пищи [27, 36]. Если у пациента нет зависимости боли от приема пищи анальгетики следует принимать после еды для уменьшения риска повреждения слизистой оболочки желудка.*

- Для уменьшения проявлений сопутствующей депрессии, уменьшения выраженности болей и потенцирования эффект анальгетиков рекомендуется назначение антидепрессанты [70].

(**Уровень достоверности доказательств — 2b. Уровень убедительности рекомендаций В**).

Комментарии: *Данные препараты могут изменять чувствительность центральной нервной ткани и висцеральных нервов, роль которой предполагается в развитии боли при ХП [71]. Трициклические антидепрессанты в связи с потенциальной кардиотоксичностью и холинолитическими эффектами имеют широкий профиль нежелательных явлений. Поскольку анальгетические эффекты антидепрессантов являются класс-специфичными эффектами, как альтернативу, можно рассматривать препараты группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, однако в настоящее время отсутствуют РКИ, показывающие их эффективность.*

- Для купированию упорной панкреатической боли рекомендуется прегабалин, применяемый и при лечении нейропатической боли

Уровень достоверности доказательств — 1b – Уровень убедительности рекомендаций А

Комментарии: *Препарат обладает анальгетическим и противотревожным действием, что может быть дополнительным положительным эффектом для некоторых больных. [72, 73].*

*Зарегистрированный в России таблетированный панкреатин**, покрытый энтеросолюбильной оболочкой, не имеет свидетельств эффективности, т.к. не апробирован ни в одном плацебо-контролируемом исследовании. В большинстве исследований не выявлено преимуществ применения и микротаблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, для купирования панкреатической боли. Для сравнения, в исследованиях с использованием таблеток, не покрытых кишечнорастворимой оболочкой, отмечено снижение боли по сравнению с плацебо. При этом, следует помнить, что обязательным условием применения ферментных препаратов без защитной оболочки является одновременное назначение препаратов, подавляющих кислотную продукцию (H_2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы (ИПП)), вероятно, способных влиять на выраженность панкреатической боли [74] и повышать эффективность панкреатина**.*

*Опубликовано большое количество наблюдательных, простых сравнительных и интервенционных исследований, свидетельствующих о целесообразности назначения только микротаблетированного или минимикросферического панкреатина** в высоких дозах в комбинации с антисекреторными препаратами для купирования панкреатической боли [1, 75, 76], а также перекрестное исследование, показывающее преимущества минимикросфер панкреатина** над таблетками с энтеросолюбильной оболочкой [77]. Кроме того, имеются и убедительные свидетельства фармакоэкономических преимуществ (включая анализ и по купированию боли) при использовании современных минимикросфер и микротаблеток по сравнению с таблетированным энтеросолюбильным панкреатином**.*

- Ферментная терапия при ХП у пациентов с доминирующей болью в животе рекомендуется при отсутствии дилатации протоков или при минимальных изменениях в паренхиме ПЖ [71, 78]

Уровень достоверности доказательств — 3. Уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарии: *В России недоступны для реализации рекомендации ряда зарубежных ассоциаций [24, 27, 79, 80] о пробной терапии высокими дозами ферментов ПЖ длительностью 6 недель (в форме таблеток без защитной оболочки) [24, 26] ввиду отсутствия подобных лекарственных средств на фармацевтическом рынке в России. При этом, доказательств эффективности подобной терапии в контролируемых исследованиях получено недостаточно [81], главным образом за счет противоречивости результатов [82], отчасти обусловленных коротким периодом наблюдения. Рандомизированные исследования последних лет свидетельствуют о достоверном уменьшении абдоминальной боли у больных, принимающие минимикросферы панкреатина** (ММСП) в суточной дозе более 240 тыс. ед. липазы в течение 1 [83] и 50 недель [84].*

Доказана эффективность октреотида для угнетения секреции ПЖ, однако в настоящее время его не рекомендуют для лечения хронической боли [26] ввиду неоднозначности имеющихся данных и невозможности длительного применения (высокая стоимость, частые побочные явления).

- Назначение антиоксидантов рекомендуется для профилактики приступов боли при ХП

Уровень достоверности доказательств — 1а – Уровень убедительности рекомендаций А.

Комментарии: *Опубликовано несколько РКИ и один мета-анализ, продемонстрировавших эффективность перорального назначения антиоксидантов в качестве дополнительной терапии (селен, бета-каротин, аскорбиновая кислота, токоферол и метионин) для предотвращения приступов боли [85-87]. Добавление антиоксидантов к комплексной терапии приводит к сокращению числа дней, когда пациенты испытывают боль и снижению потребности в анальгетиках.*

При неэффективности консервативной терапии в течение 3 месяцев или наличии эффекта от назначения опиатных анальгетиков (ввиду высоко риска зависимости – в течение 2-х недель) показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли с использованием методик эндоскопического (блокады, стентирование и др.) или хирургического лечения [88].

3.1.3 Лечение экзокринной недостаточности ПЖ

Клинически значимое нарушение усвоения жиров и белков возникает только при снижении функциональной активности ПЖ более чем на 90% [26]. Хирургическое вмешательство (резекция) на ПЖ также может вызывать развитие и/или усугубление внешнесекреторной недостаточности ПЖ [89, 90] и проведения пожизненной заместительной ферментной терапии. Адекватное и своевременное лечение позволяет избежать развития серьезных осложнений и снизить смертность на фоне нарушения питания.

***Заместительная ферментная терапия**. Целью заместительной терапии является обеспечение возможности пациенту принимать, переваривать и усваивать нормальное количество основных пищевых веществ и микроэлементов. Клинические показания для проведения заместительной ферментной терапии при ХП:*

- верифицированная стеаторея,

- хроническая диарея, полифекалия,

- нутритивная недостаточность,

- перенесенный панкреонекроз, тяжелый ХП (кальцификация паренхимы ПЖ или внутрипротоковые кальцинаты в сочетании с расширением ГПП) [91],

- перенесенные оперативные вмешательства на ПЖ с нарушением нормального пассажа пищи (классическая панкреатодуоденальная резекция, латеральная панкреатикоеюностомия с петлей, выключенной по Ру);

- состояние после любых хирургических вмешательств на ПЖ с признаками внешнесекреторной недостаточности.

- Назначение заместительная терапия ферментами ПЖ рекомендуется пациентам с ХП и внешнесекреторной недостаточностью ПЖ, поскольку она улучшает переваривание и всасывание жиров

Уровень достоверности доказательств — 1a – Уровень убедительности рекомендаций А.

Комментарии: *Пациентам с клинически выраженной стеатореей (неоформленный, с жирным блеском, зловонный стул в большом количестве) рекомендуется назначение ферментов ПЖ на основании клинических данных [36, 92].*

- Заместительная терапия панкреатическими ферментами рекомендуется для нормализации нутритивного статуса (уровня жирорастворимых витаминов, преальбумина и ферритина), в т.ч. и у больных без явной стеатореи [31, 89], для предотвращения остеопороза, обусловленного мальабсорбцией витамина D [37, 68]

Уровень достоверности доказательств — 2a – Уровень убедительности рекомендаций В;

Комментарии: *Для контроля эффекта от лечения в мире используются лабораторные методы оценки переваривания жира: количественное определение нейтрального жира в кале (в клинических исследованиях), дыхательные пробы с ^{13}C-смешанными триглицеридами (в исследованиях и рутинной практике) [31]. Оба метода в России пока недоступны. В то же время не менее эффективно и более доступно использовать ИМТ и лабораторные показатели трофологического статуса (уровень ретинол-связывающего белка, витамина B_{12}, трансферрина, магния, цинка, абсолютное число лимфоцитов в отсутствие других причин для лимфоцитопении) [34, 35].*

- Заместительная терапия панкреатическими ферментами рекомендуется для повышения качества жизни больных ХП

Уровень достоверности доказательств — 3 – Уровень убедительности рекомендаций С;

Комментарии: *установлена достоверная взаимосвязь между улучшением показателями качества жизни и массой тела или уменьшением выделения жира с калом* [76, 93-95].

- При проведении заместительной ферментной терапии рекомендуется принимать препараты панкреатина** во время или сразу после еды [96]

Уровень достоверности доказательств — 2b – Уровень убедительности рекомендаций В.

Комментарии: *Назначение в среднем 40–50 тыс. МЕ липазы на основной прием пищи и 20 тыс. МЕ приводит к нормализации всасывания жиров, значительному повышению массы тела, нормализации уровня ретинол-связывающего белка и преальбумина у большинства пациентов с ХП [31].*

При персистирующей стеаторее также нужно исключать другие причины диареи, в частности связанные с избыточным бактериальным ростом в тонкой кишке, часто имеющим место при ХП [97], инвазии простейших, целиакию.

- Рекомендуется дробный прием пищи с высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности

заместительной ферментной терапии.

Уровень достоверности доказательств — 3 – Уровень убедительности рекомендаций С.

• Для лечения мальабсорбции рекомендуется использовать капсулированный панкреатин** в форме микротаблеток и минимикросфер, покрытых кишечнорастворимой оболочкой.

Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций А.

Комментарии: *Микротаблетки и минимикросферы, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, значительно эффективнее таблетированных препаратов при лечении стеатореи, поскольку имеется улучшенная фармакокинетика, обеспечивающая более вероятный контакт ферментов с химусом и большую площадь контакта [98]. Минимикросферы в диаметре от 1,0 до 1,2 мм эвакуируются одновременно с пищей. Их эффективность на 25% выше по сравнению с микросферами или микротаблетками размером 1,8–2,0 мм [89, 99].*

• Рекомендуемая минимальная доза для начального лечения составляет 25–40 тыс. МЕ единиц липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. МЕ липазы – на промежуточный прием пищи.

Уровень достоверности доказательств — 1b – Уровень убедительности рекомендаций А.

Комментарии: *На прогноз эффективности заместительной ферментной терапии определенно влияет выбор лекарственного средства. В различных препаратах панкреатина** содержание липазы, протеазы и амилазы не одинаково. Пациент должен получать не менее 25–40 тыс. МЕ липазы на основной прием пищи и 10 - 25 тыс. МЕ липазы на промежуточный прием [27, 36]* .

• Рекомендуется определять начальную эффективность лечения по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов; однако любые сомнения в эффективности заместительной терапии следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии

Уровень достоверности доказательств — 2a – Уровень убедительности рекомендаций В.

Комментарии: *В качестве критериев оценки эффективности ферментов ПЖ часто используют клинические показатели: купирование диареи, нормализация диспепсических симптомов [36]. В то же время у многих больных нормализация стула происходит при дозах ферментов, которые недостаточны для нормализации переваривания жира*.

• Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, рекомендуется назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию (ИПП)

Уровень достоверности доказательств — 4. Уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарии: *Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием начальных доз современных ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой (25-40 тыс. ЕД. липазы на основной прием пищи и 10–25 тыс. ЕД липазы – на промежуточный), следует удвоить дозы микротаблеток или минимикросфер панкреатина** или назначать препараты, подавляющие кислотную продукцию желудка [98] для улучшения эмульгации жира [74, 89, 100]. Предпочтительными препаратами являются ИПП в стандартных дозах (напр.: омепразол** по 20 мг х 2 р/сут). Имеются отдельные небольшие исследования, демонстрирующие эффективность подобной тактики у больных с тяжелой панкреатической недостаточностью [100-102].*

• При тяжелой панкреатической недостаточности после перенесенного панкреонекроза, у больных кальцифицирующим панкреатитом, у пациентов со значительно сниженной эластазой-1 кала (менее 200 мкг/г) рекомендуется пожизненная заместительная терапия в подобранной дозе.

Уровень достоверности доказательств — 1a – Уровень убедительности рекомендаций А) .

Комментарии: *При доказанном ХП с признаками нутритивной недостаточности (потеря в весе, гипотрофия мышц, остеопороз, признаки гиповитаминоза) назначение заместительной ферментной терапии может быть показано даже без верификации стеатореи [36, 91].*

3.1.4 Лечение эндокринной недостаточности ПЖ

Диета при панкреатогенном сахарном диабете соответствует таковой при СД 1 типа, за исключением необходимости коррекции мальабсорбции, дефицита витаминов и микроэлементов; назначение дробного питания обеспечивает профилактику гипогликемии [36]..

При назначении инсулинотерапии целевой уровень глюкозы должен соответствовать таковому при СД 1 типа, за исключением небольшого увеличения при эпизодах тяжелой гипогликемии. Следует обучать пациентов для профилактики возникновения тяжелой гипогликемии; уделять внимание отказу от употребления алкоголя, повышению физической активности, дробному приему пищи и приверженности к заместительной ферментной терапии. У пациентов, находящихся на инсулинотерапии, следует избегать гипогликемии.

- При лечении СД на фоне ХП рекомендуется контролировать уровень глюкозы в крови для предотвращения осложнений, избегая развития гипогликемии

Уровень достоверности доказательств — 2а – Уровень убедительности рекомендаций В.

Комментарии: *При развитии диабета в исходе выраженного фиброза паренхимы ПЖ пероральные гипогликемические средства не играют существенной роли [27, 33]. Большинству пациентов с панкреатогенным СД и неэффективностью соответствующей диеты требуется назначение инсулина [28].*

3.2 Хирургическое лечение

При осложненном течении заболевания, а также в отдельных случаях с некупирующейся болью в животе показано проведение эндоскопического или хирургического лечения. Решение о выполнении вмешательства должно приниматься в центре, специализирующемся на консервативных и хирургических методах лечения заболеваний ПЖ.

При неосложненном течении заболевания инвазивные вмешательства направлены на коррекцию морфологических изменений системы протоков ПЖ (стриктуры, конкременты), воспалительных изменений паренхимы или выполнение невролиза.

*Решение на проведение вмешательства должно быть тщательно взвешено с учетом оценки риска развития ранних и отдаленных осложнений. Необходимо исключить другие причины боли в верхних отделах желудочно-кишечного тракта. Выполнение вмешательства требуется в случае отсутствия адекватного купирования боли в течение 3 мес. при последовательном применении консервативных методов (строгое соблюдение диеты, терапия ММСП или микротаблетками панкреатина**, антиоксидантами, ненаркотическими анальгетики и трамадолом, антидепрессантами, прегабалином), при существенном снижении качества жизни и нарушении трудоспособности [27].*

3.2.1 Хирургическое лечение: показания и методы

Показания к плановому хирургическому вмешательству у больных ХП включают в себя [36]:

***Купирование боли**. Проспективные рандомизированные исследования сравнения эффективности консервативного и хирургического лечения боли при ХП не проводились. Вероятно, что хирургическое вмешательство, выполненное по поводу предполагаемой причины боли (этиотропное лечение), приведет к стойкому купированию боли. В исследованиях, оценивающих динамику боли после оперативного лечения отмечена большая вариабельность эффекта (от 47 до 80% больных) [25, 55].*

- У больных с верифицированным ХП с нарушением трудоспособности, вызванным интенсивной некупирующейся болью в животе; отсутствием эффекта от консервативного лечения в течение 3 мес. и риском зависимости от обезболивающих и/или психотропных препаратов; осложнениями ХП, требующие хирургического вмешательства

(кровотечения, непроходимость ДПК, симптоматические псевдокисты и др.) и подозрением на рак ПЖ рекомендуется решить вопрос о выполнении хирургического вмешательства.

Уровень достоверности доказательств — 1а. Уровень убедительности рекомендаций А.

Комментарии: *В семи рандомизированных исследованиях [7, 58, 103-107] после выполнения резекций ПЖ в общей сложности у 302 пациентов было зарегистрировано достоверное уменьшение боли, что подтверждается результатами двух недавних мета-анализов [108, 109] . У пациентов с бессимптомным течением ХП и дилатацией протока (> 7 мм) хирургическая декомпрессия ГПП не обязательна, однако она может проводится для профилактики прогрессирования внешнесекреторной и эндокринной недостаточности [36]. При невозможности исключения рака показана резекция для получения материала для гистологического исследования. Несвоевременно установленный диагноз рака ПЖ существенно ухудшает прогноз [110].*

***Осложнения ХП**. Показания к проведению хирургического вмешательства у пациентов с осложнениями ХП:*

- симптоматические псевдокисты;

- обструкция общего желчного протока;

- геморрагические осложнения;

- непроходимость ДПК.

При лечении симптоматических псевдокист эффективны хирургические и эндоскопические методы [44]. При хирургическом лечении псевдокист может быть наложен анастомоз с петлей тощей кишки по Ру или с желудком, а также проводится латеральная панкреатоеюностомия при дилатации ГПП (> 7 мм) [111].

Обструкция общего желчного протока встречается приблизительно у 6% пациентов с клиническими проявлениями ХП. Она может быть эффективно устранена проведением гепатоеюностомии. Тактика лечения в значительной степени определяется длительностью желтухи, состоянием стриктуры, клиническими симптомами (например, боль), а также подозрением на злокачественный процесс. Консервативный подход показан при минимальных проявлениях непродолжительной желтухи и отсутствии существенных нарушений функции печени. Рецидивирующая желтуха или клиническая картина с холангитом являются показанием для эндоскопической установки стента, являющейся безопасной и эффективной процедурой (частотой осложнений от 4 до 7%) [112]. Несмотря на то, что желтуха купируется вскоре после постановки стента, полное разрешение стриктуры желчного протока удается достичь лишь у небольшой части пациентов, в особенности при кальцифицирующем панкреатите. Лучшие результаты достигаются при поэтапной постановке нескольких стентов [113].

Хирургическое дренирование желчных путей показано при стойкой желтухе (более одного месяца), гнойном холангите, сепсисе, вторичном холедохолитиазе, выраженном увеличении головки ПЖ (воспалительного характера) и/или невозможностью исключения рака.

Непроходимость ДПК возникает редко (до 1% пациентов с ХП) [114], в случае ее изолированного появления проводится гастроеюностомия. При сочетании непроходимости с другими осложнениями ХП (боль и/или обструкция желчных протоков) выполняются резекции ПЖ с сохранением двенадцатиперстной кишки/привратника.

РКИ по сравнению эффективности хирургического и эндоскопического дренирования желчных путей при ХП не проводилось.

Таким образом, при отсутствии данных за рак ПЖ, хирургическое вмешательство должно быть лечением выбора при наличии стриктуры желчных путей с клиническими проявлениями и желтухи длительностью более одного месяца. Оптимальная процедура все еще не определена. Выполняются различные операции от создания обходного желчного анастомоза (холедохо- или гепатоеюностомия) до панкреатодуоденэктомии. При наличии воспалительного образования и/или подозрении на рак во всех случаях должна выполняться частичная или тотальная резекция головки ПЖ [36].

3.3 Эндоскопическое лечение

- Эндоскопическое лечение не рекомендуется при бессимптомном расширении ГПП.

Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций А.

Комментарии: *Исследования по оценке влияния эндоскопических методов лечения на эндокринную и внешнесекреторную функцию ПЖ у таких пациентов отсутствуют [36].*

- Эндоскопическое лечение рекомендуется у пациентов с болью и дилатацией ГПП

Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций А

Комментарии: *Проспективные исследования свидетельствуют об эффективности эндоскопического лечения у пациентов с болью и дилатацией ГПП [115, 116].*

- У больных ХП с внутрипротоковыми камнями поджелудочной железы рекомендуется выполнение экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии в сочетании с эндоскопическим лечением.

Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций А

Комментарии: *Это касается также сочетания эндоскопического лечения с литотрипсией при панкреатолитиазе [36], что обеспечивает улучшение качества жизни у 70% пациентов в период 5-9 мес, снижение частоты госпитализаций по поводу интенсивной абдоминальной боли и уменьшение потребности в анальгетиках [117]. Для улучшении дренажа ГПП нередко требуется проведение комбинированных процедур, таких как сфинктеротомия, дилатация стриктур, литоэкстракция, установка стента.*

При рецидиве боли повторные эндоскопические процедуры имеют высокую эффективность [118]. Эндоскопическое дренирование может быть предложено как метод выбора у больных с противопоказаниями к хирургическому вмешательству или отказом от него, а также являться предварительным этапом для оценки эффективности планируемого хирургического лечения [104].

У пациентов с частыми приступами боли может выполняться сфинктеротомия для улучшения оттока секрета ПЖ. Однако данные об эффективности этого метода для лечения боли у больных без дилатации протока и обструкции отсутствуют.

В настоящее время имеется две стратегии стентирования ПЖ:

- удаление стента спустя 6–12 месяцев независимо от разрешения стриктуры ГПП;

- последующие замены стента вплоть до исчезновения стриктуры.

Купирование боли в течение 12 месяцев после стентирования отмечается у 2/3 пациентов, однако исчезновение стриктур наблюдалось у небольшой части пациентов [118]. Перспективным подходом является точное измерение стриктуры дистальной части ГПП с поэтапной установкой стентов увеличивающегося диаметра (увеличение размера на 2–4 единицы каждые 6 месяцев). После окончательного удаления стента, установленного по такой методике, исчезновение стриктур наблюдалось в 95% случаев [119].

- Эндоскопическое лечение рекомендуется в качестве временной меры для эффективного лечения холестаза, желтухи или холангита у пациентов с ХП.

Уровень достоверности доказательств — 3 – Уровень убедительности рекомендаций С.

Комментарии: *Кратковременность нахождения стента в холедохе определяется частыми осложнениями – окклюзией, миграцией стентов, нагноительными и септическими состояниями [36]. Разрешение стеноза холедоха в проспективных исследованиях отмечалось не более, чем у 10% пациентов [120]. Более агрессивное эндоскопическое лечение с последовательной установкой нескольких пластиковых стентов может привести к разрешению стриктуры в 44–90% случаев с последующим безрецидивным течением в сроки 13–48 мес. после удаления стента [113, 121].*

- Эндоскопическое лечение показано при псевдокистах ПЖ с наличием клинических проявлений, а также при осложненных негеморрагических псевдокистах

Уровень достоверности доказательств — 1b. Уровень убедительности рекомендаций А.

Комментарии: *Лечение бессимптомных и неосложненных псевдокист не показано, независимо от их размера [122]. Эндоскопическое дренирование может быть предпочтительнее хирургического лечения, поскольку имеет лучший профиль польза/риск, будучи менее инвазивным методом, обеспечивающим дренирование аналогичной эффективности [36].*

4. Медицинская реабилитация, медицинские показания и противопоказания к применению методов реабилитации

- Для снижения частоты рецидивов ХП и смертность больным ХП рекомендуется полный отказ от употребления алкоголя

Уровень достоверности доказательств — 2b – Уровень убедительности рекомендаций B.

Комментарии: *Прекращение приема алкоголя способствует уменьшению выраженности симптомов, в первую очередь — купирование боли и замедляет прогрессирование экзокринной панкреатической недостаточности [25, 57, 123].*

- Отказ от курения рекомендуется для уменьшения/профилактики боли и осложнений при ХП

Уровень достоверности доказательств — 3 – Уровень убедительности рекомендаций C.

Комментарии: *В любом случае, пациентам с ХП рекомендуется отказ от курения как значимого и независимого фактора развития ХП [60].*

*Пациент с сохранной экзокринной функцией ПЖ после стихания обострения ХП должен получать препараты панкреатических ферментов в суточной дозе 100–150 тыс. липолитических ед. в сутки в течение 3–6 мес. Развитие экзокринной панкреатической недостаточности требует пожизненного проведения заместительной ферментной терапии, часто — с добавлением ИПП (напр.: омепразол** от 10 до 40 мг × 2 р/сут) для повышения ее эффективности.*

Прогноз для жизни больного при ХП определяется возможным развитием осложнений, при которых требуется хирургическая коррекция (и которые сопровождаются соответственной интраоперационной летальностью). Стандартизированный показатель смертности: 3,6:1 (т.е. больные с любой формой ХП умирают в 3,6 раза чаще, чем люди такого же возраста из общей популяции) [124].

5. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики

Профилактика ХП базируется на экстраполяции данных когортных эпидемиологических исследований, согласно результатам которых можно предполагать, что ограничение употребления алкоголя и табакокурения (категорический запрет у лиц с перенесенным острым панкреатитом или установленным диагнозом ХП) может быть фактором, снижающим риск прогрессии ХП. У лиц с симптомной желчнокаменной болезнью, атаками хронического калькулезного холецистита и билиарного панкреатита путем профилактики последующих приступов панкреатита можно считать своевременную холецистэктомию.

Эмпирические рекомендации о диетической профилактике, необходимости отказа практически от всего, включая кофе, шоколад, жиров любого происхождения на сегодняшний день не являются научно обоснованными. Не исключено (поскольку недостаточно изучено), что более значимыми для провокации обострения ХП могут быть другие факторы, ассоциированные с питанием – ожирение, переедание и гипокинезия после приема пищи (с созданием высокого внутрибрюшного давления), хронический дефицит антиоксидантов в пище, гиперхолестеринемия, сочетанное действие пищевых факторов, этанола и компонентов табачного дыма и т.п. В тоже время, надо помнить об обратной стороне медали, когда некоторые высококомплаентные больные скрупулезно соблюдают жесткую диету с целью профилактики повторных атак панкреатита (это, как правило, лица без алкогольного анамнеза, некурильщики) и доводят себя до нутритивной недостаточности с явлениями поливитаминодефицита, квашиоркора, анемии и др.

Таким образом, опираясь на результаты ряда экспериментальных, эпидемиологических и пилотных исследований, эмпирический многолетний опыт в первую очередь с целью профилактики обострений ХП можно рекомендовать следующие мероприятия по модификации образа жизни с целью профилактики ХП:

✧ дробное питание (4-5 раз в день, равномерными порциями с одинаковым распределением жирсодержащих продуктов в рационе), отказ от переедания;

✧ употребление разнообразной пищи с низким содержанием насыщенных жиров и холестерина (нерафинированные растительные жиры несколько ограничиваются только у лиц с избыточной массой тела),

✧ выбор рациона с достаточным количеством пищевых волокон, содержащихся в зерновых продуктах, овощах и фруктах;

✧ найти баланс между количеством принимаемой пищи и физической активности (для стабилизации веса со стремлением к идеальной массе тела с поправкой на возраст).

Для эффективной первичной профилактики ХП можно надеяться на состоятельность идеи о тотальном диспансерном наблюдении населения с целью своевременного выявления патологии желчевыводящих путей, гиперлипидемии, стигматов скрытого злоупотребления алкоголем и т.п. Однако до сих пор ни в одной из стран мира такая идея не нашла практического применения, поскольку за ее реализацией стоят большие материальные затраты. Ответ о целесообразности такой тактики могут дать фармакоэкономические исследования, однако ожидать их инициацию с учетом пусть и растущей, но сравнительно невысокой частоты ХП в популяции следует пока признать малореальной.

6. Организация оказания медицинской помощи

Осложнения

Одним из частых осложнений ХП является формирование псевдокист. Как правило, они образуются на месте некроза ткани вследствие разрушения протоков ПЖ, на месте предыдущего некроза ткани и последующего скопление секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с ХП [122]. Кисты могут быть самых разных размеров, бессимптомными или проявляются сдавлением соседних органов, вызывая боли в верхней половине живота. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при остром панкреатите [122]; у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7% случаев, а персистирование без клинических проявлений в 23% [52]. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет <10% [122].

Отек и развитие фиброза ПЖ могут вызывать сдавление общего желчного протока и развитием желтухи (у 16–33% пациентов). В некоторых случаях желтуха может быть постоянной или носить рецидивирующий характер, с незначительным риском развития вторичного билиарного цирроза печени.

Воспаление и фиброз перипанкреатической клетчатки могут приводить к сдавлению и тромбозу селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина подпеченочной портальной гипертензии наблюдается редко.

Возможные осложнения также включают в себя: эрозивный эзофагит, синдром Маллори-Вейсса, гастродуоденальные язвы (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов ПЖ), хроническую дуоденальную непроходимость и абдоминальный ишемический синдром.

Обострение ХП может сопровождаться панкреонекрозом с развитием инфекционных осложнений (воспалительные инфильтраты, абсцессы, гнойные холангиты, септические состояния).

К осложнениям панкреатита можно отнести и возникновение протоковой аденокарциномы ПЖ. Когортные исследования показывают наличие связи между ХП и раком ПЖ [59, 125]. Риск развития рака ПЖ на фоне ХП увеличивается по мере длительности анамнеза ХП, с возрастом пациента, а также у лиц у лиц с семейным анамнезом ХП и пациентов с тропическим панкреатитом.

Следствием прогрессирующего фиброза ПЖ и панкреатической мальдигестии, не контролируемой заместительной ферментной терапией, является синдром мальабсорбции с развитием дефицита микронутриентов. Поэтому признаки дефицита незаменимых макро- и микронутриентов также относят к осложнениям ХП с внешнесекреторной недостаточностью ПЖ [37, 51]. Пациенты с ХП в первую очередь подвержены риску развития недостаточности жирорастворимых витаминов (A, D, E и K) и витамина B_{12}. Остеопороз является установленным осложнением ХП [51].

7. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)

Критерии оценки качества медицинской помощи

№№	Критерии качества	Уровень достоверности доказательств	Уровень убедительности рекомендаций
1. %% 6	Выполнено определение уровня эластазы-1 в кале методом ИФА для определения показаний к заместительной ферментной терапии у пациентов с первичной или вторичной экзокринной панкреатической недостаточностью	2b	B
2.	Выполнена оценка трофологического статуса по лабораторным показателям у пациентов с экзокринной панкреатической недостаточностью любого происхождения	3	B
3.	Выполнена оценка экзокринной функции ПЖ с помощью эластазного теста - Активность эластазы-1 в кале установлена	2b	B
4.	Выполнена КТ с внутривенным контрастированием для верификации диагноза «хронический панкреатит» при первичной диагностике заболевания (Исследование выполнено по панкреатическому протоколу с фиксацией на твердый носитель и описанием всех 4 фаз контрастирования)	3	C
5.	Выполнена МРТ/МРХПГ у больных с хроническим панкреатитом и впервые выявленным кистозным образованием поджелудочной железы	2a	B
6.	Выполнено эндоскопическое ультразвуковое исследование панкреатобилиарной зоны при подозрении на обструктивную этиологию панкреатита (клинические или лучевые признаки панкреатической или билиарной гипертензии, эндоскопические признаки изменений со стороны большого дуоденального сосочка)	2a	B
7.	Выполнено определение активности амилазы крови /диастазы мочи при обострении панкреатита не менее 2 раз в динамике в течение одной госпитализации	2a	B
8.	Выполнено определение уровня СА-19-9 в сыворотке крови	2b	B
9.	Выполнено определение уровня IgG_4 в сыворотке крови при подозрении на аутоиммунную этиологию хронического панкреатита (диффузное или очаговое увеличение поджелудочной железы по данным КТ или МРТ)	2b	B
10.	Верификация диагноза «хронический панкреатит»- Диагноз верифицирован в течение 3 недель (выполнено КТ или эндоскопическое УЗИ с оценкой тяжести изменений по Кембриджской классификации)	2b	B
11.	Выполнено определение активности амилазы крови /диастазы мочи при обострении панкреатита - Выполнено в первые сутки после госпитализации пациента	2b	C 6%%
12.	Форма препаратов панкреатина** для заместительной терапии экзокринной недостаточности поджелудочной железы - капсулы	1b	A
13.	При проведении заместительной терапии назначение панкреатина** в капсулах в дозе от 25 тыс. липолитических ед. на прием пищи кратностью не менее 5 раз/сут.	1b	A
14.	Назначение ингибиторов протонной помпы	4	C
15.	Контроль эффективности заместительной терапии по клиническим показателям трофологического статуса через 6 мес от начала заместительной терапии	2a	B
16.	Купирование абдоминальной боли достигнуто	2a	B
17.	Трофологический статус стабилизирован или улучшился.	2a	B

Список литературы

1. Ивашкин В. Т. Горизонты клинической гастроэнтерологии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1993. № 1. – С. 6-12.

2. Clain J. E., Pearson R. K. Diagnosis of chronic pancreatitis. Is a gold standard necessary? // Surg Clin North Am. – 1999. – Т. 79, № 4. – С. 829-45.

3. Etemad B., Whitcomb D. C. Chronic Pancreatitis: Diagnosis, Classification, and New Genetic Developments // Gastroenterology. – 2001. – Т. 120, № 3. – С. 682-707.

4. Григорьева И. Н., Никитенко Т. М., Ямлиханова А. Ю., Максимов В. Н., Мироненко Т. В., Воевода М. И. Алкогольный панкреатит: гендерные, возрастные, генетические особенности // Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – 2009. № 3. – С. 42-47.

5. Andriulli A., Botteri E., Almasio P. L., Vantini I., Uomo G., Maisonneuve P., ad hoc Committee of the Italian Association for the Study of the P. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis // Pancreas. – 2010. – Т. 39, № 8. – С. 1205-10.

6. Cote G. A., Yadav D., Slivka A., Hawes R. H., Anderson M. A., Burton F. R., Brand R. E., Banks P. A., Lewis M. D., Disario J. A., Gardner T. B., Gelrud A., Amann S. T., Baillie J., Money M. E., O"Connell M., Whitcomb D. C., Sherman S., North American Pancreatitis Study G. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 266-73; quiz e27.

7. Farkas G., Leindler L., Daroczi M., Farkas G., Jr. Prospective randomised comparison of organ-preserving pancreatic head resection with pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy // Langenbecks Arch Surg. – 2006. – Т. 391, № 4. – С. 338-42.

8. Patton R., Hilton C., Crawford M. J., Touquet R. The Paddington Alcohol Test: a short report // Alcohol Alcohol. – 2004. – Т. 39, № 3. – С. 266-8.

9. Mayfield D., McLeod G., Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument // Am J Psychiatry. – 1974. – Т. 131, № 10. – С. 1121-3.

10. Болезни поджелудочной железы. В 2-х томах. / Маев И. В., Кучерявый Ю. А. – Москва: ОАО «Издательство «Медицина», издательство «Шико», 2008. – 976 с.

11. Whitcomb D. C., Gorry M. C., Preston R. A., Furey W., Sossenheimer M. J., Ulrich C. D., Martin S. P., Gates L. K., Jr., Amann S. T., Toskes P. P., Liddle R., McGrath K., Uomo G., Post J. C., Ehrlich G. D. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene // Nat Genet. – 1996. – Т. 14, № 2. – С. 141-5.

12. Sharer N., Schwarz M., Malone G., Howarth A., Painter J., Super M., Braganza J. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis // N Engl J Med. – 1998. – Т. 339, № 10. – С. 645-52.

13. Ohmuraya M., Yamamura K. Roles of serine protease inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) in pancreatic diseases // Exp Anim. – 2011. – Т. 60, № 5. – С. 433-44.

14. Кучерявый Ю. А., Петрова Н. В., Тибилова З. Ф. Мутации гена панкреатического секреторного ингибитора трипсина N34S у больных хроническим идиопатическим панкреатитом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. № 7. – С. 7-12.

15. Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С. Аутоиммунный панкреатит: алгоритмы диагностики и подходы к лечению // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. № 6. – С. 3-10.

16. А.В. О. Аутоиммунный панкреатит: новые представления о патогенезе, диагностике и лечении // Доказат. гастроэнтерол. – 2013. № 1. – С. 22-27.

17. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T., Takaoka M. Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system // J Gastroenterol. – 2013. – Т. 48, № 3. – С. 303-14.

18. Аутоиммунный панкреатит. Учебное пособие для системы последипломного образования врачей по специальности гастроэнтерология. / Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С.: М.: ФГУ «ФИРО» Минобрнауки РФ, 2011.

19. DiMagno M. J., DiMagno E. P. Chronic pancreatitis // Curr Opin Gastroenterol. – 2010. – Т. 26, № 5. – С. 490-8.

20. Jupp J., Fine D., Johnson C. D. The epidemiology and socioeconomic impact of chronic pancreatitis // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2010. – Т. 24, № 3. – С. 219-31.

21. Shimizu K., Shiratori K. [Chronic pancreatitis. 1. Its epidemiology and symptoms] // Nihon Naika Gakkai Zasshi. – 2010. – Т. 99, № 1. – С. 36-40.

22. Spanier B. W., Dijkgraaf M. G., Bruno M. J. Epidemiology, aetiology and outcome of acute and chronic pancreatitis: An update // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2008. – Т. 22, № 1. – С. 45-63.

23. Ивашкин В. Т., Хазанов А. И., Пискунов Г. Г., Ивлев А. С., Селезнев Ю. К., Никитин В. Г. О классификации хронического панкреатита // Клиническая медицина. – 1990. – Т. 68, № 10. – С. 96-9.

24. Warshaw A. L., Banks P. A., Fernandez-Del Castillo C. AGA technical review: treatment of pain in chronic pancreatitis // Gastroenterology. – 1998. – Т. 115, № 3. – С. 765-76.

25. Ammann R. W., Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis // Gastroenterology. – 1999. – Т. 116, № 5. – С. 1132-40.

26. Ahmed S. A., Wray C., Rilo H. L., Choe K. A., Gelrud A., Howington J. A., Lowy A. M., Matthews J. B. Chronic pancreatitis: recent advances and ongoing challenges // Curr Probl Surg. – 2006. – Т. 43, № 3. – С. 127-238.

27. Bornman P. C., Botha J. F., Ramos J. M., Smith M. D., Van der Merwe S., Watermeyer G. A., Ziady C. C. Guideline for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis // S Afr Med J. – 2010. – Т. 100, № 12 Pt 2. – С. 845-60.

28. Cui Y., Andersen D. K. Pancreatogenic diabetes: special considerations for management // Pancreatology. – 2011. – Т. 11, № 3. – С. 279-94.

29. Malka D., Hammel P., Maire F., Rufat P., Madeira I., Pessione F., Levy P., Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis // Gut. – 2002. – Т. 51, № 6. – С. 849-52.

30. Lankisch P. G. Natural course of chronic pancreatitis // Pancreatology. – 2001. – Т. 1, № 1. – С. 3-14.

31. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Vilarino-Insua M., Iglesias-Rey M. 13C-mixed triglyceride breath test to assess oral enzyme substitution therapy in patients with chronic pancreatitis // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 484-8.

32. Gullo L., Ventrucci M., Tomassetti P., Migliori M., Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis // Dig Dis Sci. – 1999. – Т. 44, № 1. – С. 210-3.

33. Olson D. E., Rhee M. K., Herrick K., Ziemer D. C., Twombly J. G., Phillips L. S. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria // Diabetes Care. – 2010. – Т. 33, № 10. – С. 2184-9.

34. Кучерявый Ю. А., Маев И. В., Москалева А. Б., Сайдуллаева М. Г., Цуканов В. В., Джаватханова Р. Т., Смирнов А. В., Устинова Н. Н. Влияние нутритивного статуса на течение хронического панкреатита //. – 2012. № 2. – С. 100-104.

35. Кучерявый Ю. А., Москалева А. Б., Свиридова А. В. Нутритивный статус как фактор риска осложнений хронического панкреатита и развития панкреатической недостаточности // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2012. № 7. – С. 10-16.

36. Frulloni L., Falconi M., Gabbrielli A., Gaia E., Graziani R., Pezzilli R., Uomo G., Andriulli A., Balzano G., Benini L., Calculli L., Campra D., Capurso G., Cavestro G. M., De Angelis C., Ghezzo L., Manfredi R., Malesci A., Mariani A., Mutignani M., Ventrucci M., Zamboni G., Amodio A., Vantini I.,

Italian Association for the Study of the P., Bassi C., Delle Fave G., Capurso I. V., Magarini F., Albarello L., Alfieri S., Anti M., Arcidiacono P., Baiocchi L., Berretti D., Boraschi P., Buscarini E., Carroccio A., Celebrano M. R., Casadei R., Chilovi F., Conigliaro R., Dall"Oglio L., De Boni M., De Pretis G., Di Priolo S., Di Sebastiano P. L., Doglietto G. B., Filauro M., Frieri G., Fuini A., Loriga P., Macarri G., Manes G., Massucco P., Milani S., Pasquali C., Pederzoli P., Pietrangeli M., Rocca R., Russello D., Siquini W., Traina M., Veneroni L., Zilli M. Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis // Dig Liver Dis. – 2010. – Т. 42 Suppl 6. – С. S381-406.

37. Haaber A. B., Rosenfalck A. M., Hansen B., Hilsted J., Larsen S. Bone mineral metabolism, bone mineral density, and body composition in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency // Int J Pancreatol. – 2000. – Т. 27, № 1. – С. 21-7.

38. James O., Agnew J. E., Bouchier I. A. Chronic pancreatitis in England: a changing picture? // Br Med J. – 1974. – Т. 2, № 5909. – С. 34-8.

39. Badea R., Diaconu B. Contribution of ultrasound to the diagnosis of chronic pancreatitis and to evaluating its main complications // Rom J Gastroenterol. – 2005. – Т. 14, № 2. – С. 183-9.

40. Kalra M. K., Maher M. M., Sahani D. V., Digmurthy S., Saini S. Current status of imaging in pancreatic diseases // J Comput Assist Tomogr. – 2002. – Т. 26, № 5. – С. 661-75.

41. Kim D. H., Pickhardt P. J. Radiologic assessment of acute and chronic pancreatitis // Surg Clin North Am. – 2007. – Т. 87, № 6. – С. 1341-58, viii.

42. Lankisch P. G. Diagnosis of chronic pancreatitis // Lancet. – 1998. – Т. 351, № 9102. – С. 599-600.

43. Хронический панкреатит и стеатоз поджелудочной железы. / Ивашкин В. Т., Шифрин О. С., Соколина И. А.: ЛитТерра, 2012.

44. Catalano M. F., Sahai A., Levy M., Romagnuolo J., Wiersema M., Brugge W., Freeman M., Yamao K., Canto M., Hernandez L. V. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification // Gastrointest Endosc. – 2009. – Т. 69, № 7. – С. 1251-61.

45. Iglesias-Garcia J., Dominguez-Munoz J. E., Castineira-Alvarino M., Luaces-Regueira M., Larino-Noia J. Quantitative elastography associated with endoscopic ultrasound for the diagnosis of chronic pancreatitis // Endoscopy. – 2013. – Т. 45, № 10. – С. 781-8.

46. Morris-Stiff G., Webster P., Frost B., Lewis W. G., Puntis M. C., Roberts S. A. Endoscopic ultrasound reliably identifies chronic pancreatitis when other imaging modalities have been non-diagnostic // JOP. – 2009. – Т. 10, № 3. – С. 280-3.

47. Mortele K. J., Rocha T. C., Streeter J. L., Taylor A. J. Multimodality imaging of pancreatic and biliary congenital anomalies // Radiographics. – 2006. – Т. 26, № 3. – С. 715-31.

48. Yamaguchi K., Chijiwa K., Shimizu S., Yokohata K., Morisaki T., Tanaka M. Comparison of endoscopic retrograde and magnetic resonance cholangiopancreatography in the surgical diagnosis of pancreatic diseases // Am J Surg. – 1998. – Т. 175, № 3. – С. 203-8.

49. Kinney T. P., Punjabi G., Freeman M. Technology insight: applications of MRI for the evaluation of benign disease of the pancreas // Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol. – 2007. – Т. 4, № 3. – С. 148-59.

50. Matos C., Metens T., Deviere J., Nicaise N., Braude P., Van Yperen G., Cremer M., Struyven J. Pancreatic duct: morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation // Radiology. – 1997. – Т. 203, № 2. – С. 435-41.

51. Lindkvist B., Dominguez-Munoz J. E., Luaces-Regueira M., Castineiras-Alvarino M., Nieto-Garcia L., Iglesias-Garcia J. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis // Pancreatology. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 305-10.

52. Gouyon B., Levy P., Ruszniewski P., Zins M., Hammel P., Vilgrain V., Sauvanet A., Belghiti J., Bernades P. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis // Gut. – 1997. – Т. 41, № 6. – С. 821-5.

53. Gullo L., Barbara L., Labo G. Effect of cessation of alcohol use on the course of pancreatic dysfunction in alcoholic pancreatitis // Gastroenterology. – 1988. – T. 95, № 4. – C. 1063-8.

54. Hayakawa T., Kondo T., Shibata T., Sugimoto Y., Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis // Dig Dis Sci. – 1989. – T. 34, № 1. – C. 33-8.

55. Lankisch P. G., Seidensticker F., Lohr-Happe A., Otto J., Creutzfeldt W. The course of pain is the same in alcohol- and nonalcohol-induced chronic pancreatitis // Pancreas. – 1995. – T. 10, № 4. – C. 338-41.

56. Nakamura Y., Kobayashi Y., Ishikawa A., Maruyama K., Higuchi S. Severe chronic pancreatitis and severe liver cirrhosis have different frequencies and are independent risk factors in male Japanese alcoholics // J Gastroenterol. – 2004. – T. 39, № 9. – C. 879-87.

57. Ammann R. W., Heitz P. U., Kloppel G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // Gastroenterology. – 1996. – T. 111, № 1. – C. 224-31.

58. Cahen D. L., Gouma D. J., Nio Y., Rauws E. A., Boermeester M. A., Busch O. R., Stoker J., Lameris J. S., Dijkgraaf M. G., Huibregtse K., Bruno M. J. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis // N Engl J Med. – 2007. – T. 356, № 7. – C. 676-84.

59. Thuluvath P. J., Imperio D., Nair S., Cameron J. L. Chronic pancreatitis. Long-term pain relief with or without surgery, cancer risk, and mortality // J Clin Gastroenterol. – 2003. – T. 36, № 2. – C. 159-65.

60. Witt H., Apte M. V., Keim V., Wilson J. S. Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy // Gastroenterology. – 2007. – T. 132, № 4. – C. 1557-73.

61. Rothenbacher D., Low M., Hardt P. D., Klor H. U., Ziegler H., Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study // Scand J Gastroenterol. – 2005. – T. 40, № 6. – C. 697-704.

62. Maisonneuve P., Lowenfels A. B., Mullhaupt B., Cavallini G., Lankisch P. G., Andersen J. R., Dimagno E. P., Andren-Sandberg A., Domellof L., Frulloni L., Ammann R. W. Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis // Gut. – 2005. – T. 54, № 4. – C. 510-4.

63. Scolapio J. S., Malhi-Chowla N., Ukleja A. Nutrition supplementation in patients with acute and chronic pancreatitis // Gastroenterol Clin North Am. – 1999. – T. 28, № 3. – C. 695-707.

64. Sommer H., Kasper H. Effect of long-term administration of dietary fiber on the exocrine pancreas in the rat // Hepatogastroenterology. – 1984. – T. 31, № 4. – C. 176-9.

65. Dutta S. K., Hlasko J. Dietary fiber in pancreatic disease: effect of high fiber diet on fat malabsorption in pancreatic insufficiency and in vitro study of the interaction of dietary fiber with pancreatic enzymes // Am J Clin Nutr. – 1985. – T. 41, № 3. – C. 517-25.

66. Singh S., Midha S., Singh N., Joshi Y. K., Garg P. K. Dietary counseling versus dietary supplements for malnutrition in chronic pancreatitis: a randomized controlled trial // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2008. – T. 6, № 3. – C. 353-9.

67. Dutta S. K., Bustin M. P., Russell R. M., Costa B. S. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency // Ann Intern Med. – 1982. – T. 97, № 4. – C. 549-52.

68. Moran C. E., Sosa E. G., Martinez S. M., Geldern P., Messina D., Russo A., Boerr L., Bai J. C. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea // Am J Gastroenterol. – 1997. – T. 92, № 5. – C. 867-71.

69. Ивашкин В. Т., Шевченко В. П. Питание при болезнях органов пищеварения // Военно-медицинский журнал. – 2006. – Т. 327, № 1. – С. 54.

70. Охлобыстин А. В., Ивашкин В. Т. Алгоритмы ведения больных острым и хроническим панкреатитом // Consilium-Medicum. – 2000. – Т. 2, № 7. – С. 18-23.

71. Lieb J. G., 2nd, Forsmark C. E. Review article: pain and chronic pancreatitis // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – T. 29, № 7. – C. 706-19.

72. Bouwense S. A., Olesen S. S., Drewes A. M., Poley J. W., van Goor H., Wilder-Smith O. H. Effects of pregabalin on central sensitization in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial // PLoS One. – 2012. – Т. 7, № 8. – С. e42096.

73. Olesen S. S., Bouwense S. A., Wilder-Smith O. H., van Goor H., Drewes A. M. Pregabalin reduces pain in patients with chronic pancreatitis in a randomized, controlled trial // Gastroenterology. – 2011. – Т. 141, № 2. – С. 536-43.

74. Кучерявый Ю. А. Оценка эффективности комбинированной антисекреторной и полиферментной терапии при хроническом панкреатите с тяжелой внешнесекреторной недостаточностью // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2004. № 2. – С. 78-83.

75. Белоусова Е. А., Никитина Н. В., Цодиков Г. В. Оптимизация схем лечения хронического панкреатита ферментными препаратами // Фарматека. – 2008. № 13. – С. 103-108.

76. Маев И. В., Свиридова А. В., Кучерявый Ю. А. Длительная заместительная ферментная терапия различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной недостаточностью поджелудочной железы // Фарматека. – 2011. № 2. – С. 32-39.

77. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Свиридова А. В., Самсонов А. А., Оганесян Т. С., Казюлин А. Н., Вьючнова Е. С., Трошина И. В., Черемушкин С. В., Гончаренко А. Ю. Эффективность лечения внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы различными препаратами панкреатина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2010. № 6. – С. 29-37.

78. Охлобыстин А. В. Применение препаратов пищеварительных ферментов в гастроэнтерологии // Клинические перспективы гастроэнтерологии. – 2001. № 2. – С. -38.

79. Pancreas Study Group C. S. o. G. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis (Nanjing, 2005) // Chin J Dig Dis. – 2005. – Т. 6, № 4. – С. 198-201.

80. Tandon R. K., Sato N., Garg P. K., Consensus Study G. Chronic pancreatitis: Asia-Pacific consensus report // J Gastroenterol Hepatol. – 2002. – Т. 17, № 4. – С. 508-18.

81. Brown A., Hughes M., Tenner S., Banks P. A. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis // Am J Gastroenterol. – 1997. – Т. 92, № 11. – С. 2032-5.

82. Шифрин О. С., Ивашкин В. Т. Роль ферментных препаратов в лечении пациентов с болевой формой хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2009. № 3. – С. 3-8.

83. Whitcomb D. C., Lehman G. A., Vasileva G., Malecka-Panas E., Gubergrits N., Shen Y., Sander-Struckmeier S., Caras S. Pancrelipase delayed-release capsules (CREON) for exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis or pancreatic surgery: A double-blind randomized trial // Am J Gastroenterol. – 2010. – Т. 105, № 10. – С. 2276-86.

84. Ramesh H., Reddy N., Bhatia S., Rajkumar J. S., Bapaye A., Kini D., Kalla M., Thorat V. A 51-week, open-label clinical trial in India to assess the efficacy and safety of pancreatin 40000 enteric-coated minimicrospheres in patients with pancreatic exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis // Pancreatology. – 2013. – Т. 13, № 2. – С. 133-9.

85. Bhardwaj P., Garg P. K., Maulik S. K., Saraya A., Tandon R. K., Acharya S. K. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis // Gastroenterology. – 2009. – Т. 136, № 1. – С. 149-159 e2.

86. Cai G. H., Huang J., Zhao Y., Chen J., Wu H. H., Dong Y. L., Smith H. S., Li Y. Q., Wang W., Wu S. X. Antioxidant therapy for pain relief in patients with chronic pancreatitis: systematic review and meta-analysis // Pain Physician. – 2013. – Т. 16, № 6. – С. 521-32.

87. Uden S., Schofield D., Miller P. F., Day J. P., Bottiglier T., Braganza J. M. Antioxidant therapy for recurrent pancreatitis: biochemical profiles in a placebo-controlled trial // Aliment Pharmacol Ther. – 1992. – Т. 6, № 2. – С. 229-40.

88. Ивашкин В. Т., Охлобыстин А. В., Баярмаа Н. Эффективность микрокапсулированных ферментов, покрытых энтеросолюбильной оболочкой, при хроническом панкреатите // // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001. № 5. – С. 15-19.

89. Dominguez-Munoz J. E. Pancreatic enzyme therapy for pancreatic exocrine insufficiency // Curr Gastroenterol Rep. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 116-22.

90. Matsumoto J., Traverso L. W. Exocrine function following the whipple operation as assessed by stool elastase // J Gastrointest Surg. – 2006. – Т. 10, № 9. – С. 1225-9.

91. Dumasy V., Delhaye M., Cotton F., Deviere J. Fat malabsorption screening in chronic pancreatitis // Am J Gastroenterol. – 2004. – Т. 99, № 7. – С. 1350-4.

92. Waljee A. K., Dimagno M. J., Wu B. U., Schoenfeld P. S., Conwell D. L. Systematic review: pancreatic enzyme treatment of malabsorption associated with chronic pancreatitis // Aliment Pharmacol Ther. – 2009. – Т. 29, № 3. – С. 235-46.

93. Буклис Э. Р., Ивашкин В. Т. Хронический панкреатит: этиология, патофизиология и консервативная терапия // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006. – Т. 16, № 6. – С. 79-86.

94. Маев И. В., Кучерявый Ю. А., Оганесян Т. С., Трошина И. В., Москалева А. Б., Устинова Н. Н., Куликовская Н. С. Фармакоэкономическая эффективность заместительной терапии различными препаратами панкреатина у больных хроническим панкреатитом с экзокринной панкреатической недостаточностью // Фарматека. – 2010. № 15. – С. 98-104.

95. Czako L., Takacs T., Hegyi P., Pronai L., Tulassay Z., Lakner L., Dobronte Z., Boda K., Lonovics J. Quality of life assessment after pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis // Can J Gastroenterol. – 2003. – Т. 17, № 10. – С. 597-603.

96. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Figueiras A., Vilarino-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study // Aliment Pharmacol Ther. – 2005. – Т. 21, № 8. – С. 993-1000.

97. Mancilla A. C., Madrid S. A., Hurtado H. C., Orellana B. C., Pena Z. M., Tobar A. E., Berger F. Z. [Small intestine bacterial overgrowth in patients with chronic pancreatitis] // Rev Med Chil. – 2008. – Т. 136, № 8. – С. 976-80.

98. Krishnamurty D. M., Rabiee A., Jagannath S. B., Andersen D. K. Delayed release pancrelipase for treatment of pancreatic exocrine insufficiency associated with chronic pancreatitis // Ther Clin Risk Manag. – 2009. – Т. 5, № 3. – С. 507-20.

99. Halm U., Loser C., Lohr M., Katschinski M., Mossner J. A double-blind, randomized, multicentre, crossover study to prove equivalence of pancreatin minimicrospheres versus microspheres in exocrine pancreatic insufficiency // Aliment Pharmacol Ther. – 1999. – Т. 13, № 7. – С. 951-7.

100. Dominguez-Munoz J. E., Iglesias-Garcia J., Iglesias-Rey M., Vilarino-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts // Gut. – 2006. – Т. 55, № 7. – С. 1056-7.

101. Кучерявый Ю. А. Опыт применения эзомепразола в комплексной терапии обострения хронического панкреатита // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2005. № 6. – С. 35-41.

102. Damborg F., Damborg S. B., Schaffalitzky de Muckadell O. B. [Does intake of gastric acid pump inhibitor affect the evaluation of the Lundh test?] // Ugeskr Laeger. – 2002. – Т. 164, № 35. – С. 4070-3.

103. Buchler M. W., Friess H., Muller M. W., Wheatley A. M., Beger H. G. Randomized trial of duodenum-preserving pancreatic head resection versus pylorus-preserving Whipple in chronic pancreatitis // Am J Surg. – 1995. – Т. 169, № 1. – С. 65-9; discussion 69-70.

104. Dite P., Ruzicka M., Zboril V., Novotny I. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis // Endoscopy. – 2003. – Т. 35, № 7. – С.

553-8.

105. Izbicki J. R., Bloechle C., Knoefel W. T., Kuechler T., Binmoeller K. F., Soehendra N., Broelsch C. E. [Drainage versus resection in surgical therapy of chronic pancreatitis of the head of the pancreas: a randomized study] // Chirurg. – 1997. – T. 68, № 4. – C. 369-77.

106. Izbicki J. R., Bloechle C., Broering D. C., Knoefel W. T., Kuechler T., Broelsch C. E. Extended drainage versus resection in surgery for chronic pancreatitis: a prospective randomized trial comparing the longitudinal pancreaticojejunostomy combined with local pancreatic head excision with the pylorus-preserving pancreatoduodenectomy // Ann Surg. – 1998. – T. 228, № 6. – C. 771-9.

107. Klempa I., Spatny M., Menzel J., Baca I., Nustede R., Stockmann F., Arnold W. [Pancreatic function and quality of life after resection of the head of the pancreas in chronic pancreatitis. A prospective, randomized comparative study after duodenum preserving resection of the head of the pancreas versus Whipple"s operation] // Chirurg. – 1995. – T. 66, № 4. – C. 350-9.

108. Lu W. P., Shi Q., Zhang W. Z., Cai S. W., Jiang K., Dong J. H. A meta-analysis of the long-term effects of chronic pancreatitis surgical treatments: duodenum-preserving pancreatic head resection versus pancreatoduodenectomy // Chin Med J (Engl). – 2013. – T. 126, № 1. – C. 147-53.

109. Yin Z., Sun J., Yin D., Wang J. Surgical treatment strategies in chronic pancreatitis: a meta-analysis // Arch Surg. – 2012. – T. 147, № 10. – C. 961-8.

110. Sakorafas G. H., Sarr M. G. Pancreatic cancer after surgery for chronic pancreatitis // Dig Liver Dis. – 2003. – T. 35, № 7. – C. 482-5.

111. Nealon W. H., Walser E. Duct drainage alone is sufficient in the operative management of pancreatic pseudocyst in patients with chronic pancreatitis // Ann Surg. – 2003. – T. 237, № 5. – C. 614-20; discussion 620-2.

112. Arslanlar S., Jain R. Benign biliary strictures related to chronic pancreatitis: balloons, stents, or surgery // Curr Treat Options Gastroenterol. – 2007. – T. 10, № 5. – C. 369-75.

113. Catalano M. F., Linder J. D., George S., Alcocer E., Geenen J. E. Treatment of symptomatic distal common bile duct stenosis secondary to chronic pancreatitis: comparison of single vs. multiple simultaneous stents // Gastrointest Endosc. – 2004. – T. 60, № 6. – C. 945-52.

114. Vijungco J. D., Prinz R. A. Management of biliary and duodenal complications of chronic pancreatitis // World J Surg. – 2003. – T. 27, № 11. – C. 1258-70.

115. Dumonceau J. M., Deviere J., Le Moine O., Delhaye M., Vandermeeren A., Baize M., Van Gansbeke D., Cremer M. Endoscopic pancreatic drainage in chronic pancreatitis associated with ductal stones: long-term results // Gastrointest Endosc. – 1996. – T. 43, № 6. – C. 547-55.

116. Gabbrielli A., Pandolfi M., Mutignani M., Spada C., Perri V., Petruzziello L., Costamagna G. Efficacy of main pancreatic-duct endoscopic drainage in patients with chronic pancreatitis, continuous pain, and dilated duct // Gastrointest Endosc. – 2005. – T. 61, № 4. – C. 576-81.

117. Delhaye M., Arvanitakis M., Verset G., Cremer M., Deviere J. Long-term clinical outcome after endoscopic pancreatic ductal drainage for patients with painful chronic pancreatitis // Clin Gastroenterol Hepatol. – 2004. – T. 2, № 12. – C. 1096-106.

118. Ponchon T., Bory R. M., Hedelius F., Roubein L. D., Paliard P., Napoleon B., Chavaillon A. Endoscopic stenting for pain relief in chronic pancreatitis: results of a standardized protocol // Gastrointest Endosc. – 1995. – T. 42, № 5. – C. 452-6.

119. Costamagna G., Bulajic M., Tringali A., Pandolfi M., Gabbrielli A., Spada C., Petruzziello L., Familiari P., Mutignani M. Multiple stenting of refractory pancreatic duct strictures in severe chronic pancreatitis: long-term results // Endoscopy. – 2006. – T. 38, № 3. – C. 254-9.

120. Kahl S., Zimmermann S., Genz I., Glasbrenner B., Pross M., Schulz H. U., Mc Namara D., Schmidt U., Malfertheiner P. Risk factors for failure of endoscopic stenting of biliary strictures in chronic pancreatitis: a prospective follow-up study // Am J Gastroenterol. – 2003. – T. 98, № 11. – C. 2448-53.

121. Pozsar J., Sahin P., Laszlo F., Forro G., Topa L. Medium-term results of endoscopic treatment of common bile duct strictures in chronic calcifying pancreatitis with increasing numbers of stents // J Clin Gastroenterol. – 2004. – Т. 38, № 2. – С. 118-23.

122. Yeo C. J., Bastidas J. A., Lynch-Nyhan A., Fishman E. K., Zinner M. J., Cameron J. L. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography // Surg Gynecol Obstet. – 1990. – Т. 170, № 5. – С. 411-7.

123. Ammann R. W., Muellhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis // Gut. – 1994. – Т. 35, № 4. – С. 552-6.

124. Lowenfels A. B., Maisonneuve P., Cavallini G., Ammann R. W., Lankisch P. G., Andersen J. R., DiMagno E. P., Andren-Sandberg A., Domellof L., Di Francesco V., et al. Prognosis of chronic pancreatitis: an international multicenter study. International Pancreatitis Study Group // Am J Gastroenterol. – 1994. – Т. 89, № 9. – С. 1467-71.

125. Kamisawa T., Tu Y., Egawa N., Nakajima H., Tsuruta K., Okamoto A. The incidence of pancreatic and extrapancreatic cancers in Japanese patients with chronic pancreatitis // Hepatogastroenterology. – 2007. – Т. 54, № 77. – С. 1579-81.

Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций

Алексеенко Сергей Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии Дальневосточного государственного медицинского университета (ДВГМУ), руководитель Клиники внутренних болезней Дорожной клинической больницы на ст. Хабаровск-1 Дальневосточной железной дороги (ДВЖД), г. Хабаровск. Главный гастроэнтеролог Дальневосточного федерального округа, главный гастроэнтеролог Хабаровского края.

Ивашкин Владимир Трофимович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, дважды лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники в 2007 г., в области образования – в 2013 г., заслуженный врач РФ, заслуженный деятель науки РФ, Президент Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

Кучерявый Юрий Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Маев Игорь Вениаминович—доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России. Конфликт интересов отсутствует.

Осипенко Марина Федоровна —доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск

Охлобыстин Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» . Конфликт интересов отсутствует.

Симаненков Владимир Ильич — доктор медицинских наук, профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

Хлынов Игорь Борисович — доктор медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Стоматологического факультета Уральского государственного медицинского университета (УГМУ), руководитель гастроэнтерологического центра Клиники "Уральская", г. Екатеринбург. Главный гастроэнтеролог Уральского федерального округа (УФО). Конфликт интересов отсутствует.

Чикунова Марина Валерьевна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской терапии Стоматологического факультета Уральского государственного медицинского университета (УГМУ), врач терапевт Центра семейной медицины, г. Екатеринбург. Конфликт интересов отсутствует.

Шептулин Аркадий Александрович - доктор медицинских наук, профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

Шифрин Олег Самуилович — доктор медицинских наук, профессор, член Российской гастроэнтерологической ассоциации. Конфликт интересов отсутствует.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Предлагаемые рекомендации имеют своей целью довести до практических врачей современные представления об этиологии и патогенезе ЯБ, познакомить с применяющимся в настоящее время алгоритмом ее диагностики и лечения.

«Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Гастроэнтерологи
2. Терапевты
3. Врачи общей практики (семейная медицина)

Для исследований, посвященных диагностике и лечению ХП решено приводить уровни достоверности доказательств (Уровень убедительности рекомендаций) и степень надежности рекомендаций (Уровень убедительности рекомендаций) (Таблицы 1 и 2). Наиболее высокий уровень доказательности (уровень 1а) в консервативном лечении ХП представлен только сегментом применения препаратов панкреатина** [55] и антиоксидантных витамино-минеральных комплексов в купировании панкреатической боли [58]. Прочие имеющиеся мета-анализы посвящены риску остеопороза у больных ХП [76], роли прекращения курения в улучшении прогноза ХП [49], а также анализу хирургических [115, 160] методов лечения ХП.

Таблица 3. Уровни достоверности доказательств согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины.

Уровень убедительности рекомендаций	**Тип данных**
1a	Мета-анализ РКИ
1b	Не менее одного РКИ
2a	Не менее одного хорошо выполненного контролируемого исследования без рандомизации
2b	Не менее одного методически правильно выполненного квазиэкспериментального исследования
3	Хорошо выполненные неэкспериментальные исследования: сравнительные, корреляционные или «случай-контроль»
4	Заключение консенсуса, экспертное мнение либо клинический опыт признанного авторитета

Таблица 4. Степени убедительности рекомендаций согласно классификации Оксфордского центра доказательной медицины

ДИ	Доказательная основа
A	Соответствует исследованиям уровня 1
B	Соответствует исследованиям уровней 2 или 3, или базируется на исследованиях уровня 1
C	Исследования уровня 4 или экстраполяцию от исследований уровней 2 или 3
D	Уровень доказательности 5, противоречивые или незавершенные исследования любого уровня

Благодаря использованию методов лучевой диагностики и разработок молекулярной биологии были описаны специфические формы ХП, такие как - аутоиммунный панкреатит (АИП) [14, 23, 32, 39, 103], парадуоденальный панкреатит [100, 134] и панкреатит, связанный с мутациями генов [16, 21, 84, 108, 141, 155]. Однако в настоящее время отсутствуют какие-либо международные соглашения об их определении и/или лечении, за исключением АИП, чему посвящены отдельные крупные публикации [31, 143]. По этим причинам детальные положения относительно данных специфических форм заболевания в данных рекомендациях не рассматривались.

Обновление клинических рекомендаций – 1 раз в 3 года.

Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов, инструкции по применению лекарственного препарата

Данные клинические рекомендации разработаны с учетом следующих нормативно-правовых документов:

Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 02.06.2010 № 415н “Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению при заболеваниях гастроэнтерологического профиля”

КР400. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи

Приложение Б. Алгоритмы действий врача



Алгоритм 1. Тактика ведения пациента с доказанным диагнозом "хронический панкреатит"



Алгоритм 2. Тактика ведения пациента с вероятным диагнозом "хронический панкреатит"



Алгоритм 3. Тактика обследования и лечения больного хроническим панкреатитом с доминирующей абдоминальной болью

Приложение В. Информация для пациента

При подозрении на панкреатит необходимо всестороннее обследование с целью установления точного диагноза (в первые два-три года заболевания многие лабораторные и инструментальные показатели могут быть в пределах нормы, а клинические признаки не являются характерными только для этого заболевания). Лечение хронического панкреатита предполагает: соблюдение диеты, обезболивающие препараты, витамины, заместительную терапию ферментами, лечение сахарного диабета и других эндокринных нарушений, своевременное лечение желчнокаменной болезни.

Приложение Г1-ГN. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях

Система HISORt включает в себя следующие группы признаков [61]:

- морфологические признаки («**H**istology») – перидуктальный лимфоплазмацитарный инфильтрат с облитерирующим флебитом, фиброзом в виде завихрений, и/или лимфоплазмацитарный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством IgG_4-позитивных клеток ⩾10 в поле зрения (п/з);

- данные методов лучевой диагностики («**I**maging»): диффузное увеличение ПЖ с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка», диффузная неравномерность главного панкреатического протока (ГПП);

- серологические маркеры («**S**erology»): повышение уровня IgG4 сыворотки (8–140 мг%);

- вовлечение других органов («**O**ther organ involvement»): стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрюшинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфоаденопатия средостения;

- ответ на лечение («**R**esponse to steroid **t**herapy»): положительный эффект от назначения 30-40 мг/сут преднизолона в течение 1 мес.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики АИП:

Уровень А: типичные гистологические признаки

Наличие одного или более из следующих признаков:

- участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмацитарного склерозирующего панкреатита;

- ⩾10 IgG4-позитивных клеток в п/з на фоне лимфоплазмацитарной инфильтрации.

Уровень В: типичные лабораторно-инструментальные данные

Наличие всех признаков:

- диффузное увеличение ПЖ по данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ) с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

- диффузная неравномерность просвета ГПП при эндоскопической ретроградной панкреатохолангиографии (ЭРХПГ);

- повышение уровня IgG_4 сыворотки.

Уровень С: положительный ответ на стероидные гормоны

Наличие всех признаков:

- исключение всех прочих причин поражения ПЖ;

- повышение уровня IgG_4 сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества IgG_4-позитивных клеток;

- исчезновение/значительное улучшение панкреатических или внепанкреатических изменений на фоне терапии стероидами.

Приложение Г2. Критерии диагностики Rosemont по ЭУЗИ

[60]

Паренхиматозные признаки ХП					
Признак	Определение	Критерии		Ранг	Гистологическая корреляция
		Главные	Дополнительные		
Гиперэхогенные очаги с тенью	Эхогенные структуры ≥2 мм в длину и ширину с тенью	Главный А		1	Кальциноз паренхимы
Дольчатость	Хорошо отграниченные структуры размером ≥5мм с гиперэхогенным ободком и относительно гипоэхогенным центром			2	Неизвестно
С ячеистостью	Наличие смежных ≥3 долек	Главный В			
Без ячеистости	Наличие несмежных долек		Да		
Гиперэхогенные очаги без тени	Эхогенные структуры фокусы ≥2 мм в длину и ширину без тени		Да	3	Неизвестно
Кисты	Анэхогенные, закругленной / эллиптической структуры, с или без перемычек		Да	4	Псевдокиста
Тяжистость	Гиперэхогенные тяжи ≥3 мм в длину в, по крайней мере, 2 различных направлениях относительно плоскости изображения		Да	5	Неизвестно
Протоковые признаки ХП					
Конкременты в ГПП	Эхогенные структура(ы) в ГПП с акустической тенью	А		1	Конкременты
Неравномерность контура ГПП	Неровность или нерегулярность контура и тенденция к расширению		Да	2	Неизвестно
Расширение боковых протоков	≥3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥1 мм в ширину, идущих от ГПП		Да	3	Расширение боковых протоков
Расширение боковых протоков Расширение ГПП	≥3 анэхогенных структур цилиндрической формы, каждая ≥1 мм в ширину, идущих от ГПП ≥3, 5 мм в теле или > 1, 5 мм в хвосте		Да Да	3 4	 Расширение ГПП
Гиперэхогенность стенки ГПП	Эхогенные структуры с четкими границами > 50% ГПП в теле и хвосте		Да	5	Фиброз протоков

Критерии диагноза ХП по данным ЭУЗИ:

Определенный ХП

- 1 главный А признак (+) ⩾3 дополнительных признака

- 1 главный А признак (+) главный В признак

- 2 главных А признака

Предположительный ХП*

- 1 главный А признак (+) <3 дополнительных признака

- 1 главный В признак (+) ⩾3 дополнительных признака

- ⩾5 дополнительных признака (любые)

Неопределенный ХП**

- 3 - 4 дополнительных признака, отсутствие главных признаков

- Один главный В признак или в сочетании с <3 дополнительными признаками

Норма

- <2 дополнительных признака***, отсутствие главных признаков

Примечание:

*Диагностика ХП методом ЭУЗИ должна проводиться в соответствующих клинических условиях.

**Требуется подтверждение дополнительным методом визуализации (ЭРПХГ, КТ, МРТ или функциональных проб поджелудочной железы - ФППЖ).

***За исключением кист, дилатации ГПП, гиперэхогенных очагов без тени, дилатации боковых протоков.

Приложение Г3. Классификация данных ЭРПГ при ХП

Таблица 5. Классификация панкреатограмм при ХП

Терминология	ГПП	Измененные боковые ветви	Дополнительные признаки
Норма	Норма	Нет	
Сомнительные данные	Норма	< 3	
Легкий ХП	Норма	≥ 3	
Умеренно-тяжелый ХП	Изменен	> 3	
Тяжелый ХП	Изменен	> 3	Один и более: большая полость, обструкция, дефекты наполнения, выраженное расширение или неравномерность

Приложение Г4. Классификация степени тяжести ХП по данным КТ и УЗИ

Таблица 6. Кембриджская классификация ХП по результатам выполнения КТ и УЗИ

Тяжесть	Изменения
Норма	ГПП <2 мм Нормальный размер и форма ПЖ Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Один признак из следующих: ГПП 2-4 мм Небольшое увеличение (до 2N) Гетерогенность паренхимы
Легкий	Необходимо два или более признаков: ГПП 2-4 мм Небольшое увеличение (до 2N) Гетерогенность паренхимы
Умеренно-тяжелый	Мелкие полости <10 мм Неравномерность диаметра протоков Очаговый острый панкреатит Повышенная эхогенность стенки протоков Неровность контуров
Тяжелый	См. выше + один и более признаков: Большие полости (> 10 мм) Значительное увеличение железы (>2 N) Дефекты наполнения внутри протоков или камни Обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра Поражение соседних органов

Приложение Г5. Паддингтонский Алкогольный Тест

Паддингтонский Алкогольный Тест (ПАТ) [8] занимает мало времени и сопоставим по чувствительности с AUDIT, он считается положительным (злоупотребление алкоголем), при положительном ответе на 3-й и/или на 4-й вопрос.

Паддингтонский алкогольный тест

1. Вы употребляете алкоголь?	
Да – переход к пункту 2.	
Нет	
2. Почти большинство людей иногда выпивают больше чем обычно, сколько максимально Вы могли выпить в такой день?	

	Стандартная порция	Водка(мл) 40 об%	Крепленое вино(мл) 17-20 об%	Сухое вино 11-13 об%	Пиво(бут.) 5 об%
(0)	1 или 2	30-60	75-150	75-150	250мл-1 б
(1)	3 или 4	90-120	225-300	300-400	1,5 б.-2 б.
(2)	5 или 6	150-180	375-450	500-600	2,5 б.-3 б.
(3)	7 или 8	210-240	525-600	700-	3,5 б.-4 б.
(4)	10 или более	300 и более	750 и более	1000 и более	5 б. и более

3. Как часто Вы употребляете 8/6 (для мужчин и женщин, соответственно) стандартных порций алкогольных напитков в день:
• один раз в неделю или чаще = ПАТ статус +
• или, если менее часто:
• по крайней мере один раз в месяц = ПАТ статус +
• менее одного раза в месяц = ПАТ статус - (переход к 4)
4. Как ВЫ считаете, этот осмотр Вас врачом связан с приемом алкоголя?
Да = ПАТ статус +
Нет = ПАТ статус -