

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ: КАК ИЗБЕЖАТЬ ОШИБОК

**Н. Б. ГУБЕРГРИЦ, Н. В. БЕЛЯЕВА,
О. А. ГОЛУБОВА, П. Г. ФОМЕНКО,**

Кафедра внутренней медицины им. А. Я. Губергрица,
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Украина

Rezumat

Pancreatita cronică: cum să evităm greșelile

În articol este prezentată analiza critică a celor mai tipice greșeli comise de către medicii-practicieni în procesul de diagnosticare și de tratament al pancreatitei cronice. Sunt indicate căile de depistare și înlăturare a acestor greșeli.

Cuvinte-cheie: *pancreatită cronică, greșeli de diagnostic și tratament, cauzele greșelilor, sonografie, enzime*

Summary

Chronic pancreatitis: how to avoid mistakes

The article presents a critical analysis of the most common mistakes made by general practitioners in the diagnostics and treatment of chronic pancreatitis. Ways of accounting and eliminating these mistakes are outlined.

Keywords: *chronic pancreatitis, mistakes of diagnostics and treatment, causes of mistakes, sonography, enzymes*

**„На своих ошибках учатся,
на чужих — делают карьеру”** (М. Жванецкий)

Мы действительно намерены учиться на своих ошибках, но далеки от того, чтобы делать карьеру на чужих. Напротив, мы хотели бы обобщить и свои, и чужие ошибки. А результаты этой работы над ошибками направим на улучшение диагностики и лечения хронического панкреатита (ХП).

В течение многих лет поджелудочная железа (ПЖ) остается загадочным, непонятым органом для врачей различных специальностей: терапевтов, гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, генетиков, врачей инструментальной диагностики, врачей-лаборантов. В свою очередь, для пациентов диагноз какой-либо патологии ПЖ ассоциируется с длительными диагностическими, часто малоинформативными процедурами, с малоэффективным, дорогостоящим лечением.

Несмотря на многочисленные исследования, заболевания ПЖ, как правило, трудно диагностировать и трудно лечить. До настоящего времени смертность от острого панкреатита остается высокой, диагностика ХП на ранних

стадиях является испытанием для врача, его лечение дает разочаровывающие результаты, терапия муковисцидоза сводится к симптоматической с неудовлетворительным итогом, а рак ПЖ — фатальное заболевание. Малоуспешными являются и диагностика, и лечение «маленьких гигантов» ПЖ — нейроэндокринных опухолей, как правило, небольшого размера, но с тяжелыми разнообразными проявлениями. Такое состояние панкреатологии констатируется более 100 лет, и даже современные панкреатологи до сих пор считают ПЖ «таинственной незнакомкой» [10, 11, 25].

И хотя в последние годы разработаны новые лабораторные и инструментальные методы диагностики, современные способы лечения патологии ПЖ, практический выход оставляет желать лучшего.

Диагностика заболеваний ПЖ сложна. Вероятно, поэтому ее заболевания диагностируются обычно поздно. Отсюда и высокие частота инвалидизации, развития осложнений, летальность. Например, частота диагностических ошибок при ХП достигает 45% [7]. Разберем причины этой ситуации:

- неспецифичность и разнообразие клинических проявлений;

- тесные топографические и функциональные взаимоотношения ПЖ с другими органами (причем, по отношению к ПЖ соседними органами следует считать не только желудок, двенадцатиперстную кишку, поперечно-ободочную кишку, особенно ее селезеночный угол, но и левую почку, селезенку); это определяет и сложность интерпретации клинических проявлений, и высокую частоту сопутствующих заболеваний;

- большие компенсаторные возможности ПЖ способствуют тому, что ее функциональные тесты длительно сохраняют нормальные показатели; это является причиной поздней диагностики панкреатической недостаточности;

- полиэтиологичность панкреатитов и целый ряд патогенетических механизмов, ведущих к их развитию, часто не позволяют даже множеству диагностических тестов «попасть в цель», тем более, что до 20% случаев ХП считают идиопатическими;

- частое развитие панкреатитов как вторичных заболеваний — результата, следствия другой патологии, чаще органов пищеварения; при этом нередко больного ведут по-прежнему, если врач не обратил внимания на изменение характера, времени возникновения боли и т. д., а следовательно, не провел «панкреатических» тестов;

– забрюшинное расположение ПЖ, что затрудняет ее визуализацию и морфологическое исследование.

Все эти положения носят принципиальный характер, и изменить их сложно.

Как же исправить эти ошибки или, по крайней мере, попытаться исправить?

Прежде всего, необходимо помнить об обязательных трех последовательных составляющих диагноза ХП. *Первая* из них — убедиться в том, что больной действительно страдает ХП. Обратимся к современной классификации M-ANNHEIM [24]. Согласно этой классификации выделяют три формы ХП:

Определенный ХП диагностируется по наличию одного или нескольких следующих дополнительных критериев:

1. кальцификация ПЖ;
2. средней тяжести или выраженные изменения протоков;
3. выраженная экзокринная недостаточность (стеаторея, которая отчетливо уступает терапии ферментными препаратами);
4. типичная гистологическая картина ХП.

Вероятный ХП определяется по наличию одного или нескольких следующих дополнительных критериев:

1. минимальные изменения протоков;
2. рецидивная или постоянно существующая псевдокиста;
3. патологические результаты функциональных тестов экзокринной функции ПЖ (например, фекального эластазного теста);
4. эндокринная недостаточность ПЖ.

Пограничный ХП — это уже диагностированный ХП с типичной клинической картиной, но без критериев вероятного или определенного ХП.

Выделяют еще один особый этиологический вариант ХП.

Алкогольный — дополнительно к указанным выше критериям определенного, вероятного или пограничного ХП имеет место хотя бы один из следующих факторов:

1. *чрезмерное* потребление алкоголя в анамнезе (для мужчин >80 г/день на протяжении нескольких лет; для женщин меньшие дозы);
2. *повышенное* потребление алкоголя в анамнезе (20–80 г/день на протяжении нескольких лет);
3. *умеренное* потребление алкоголя в анамнезе (<20 г/день на протяжении нескольких лет). К сожалению, эти критерии диагноза ХП на

практике учитываются крайне редко, что и приводит к гипердиагностике.

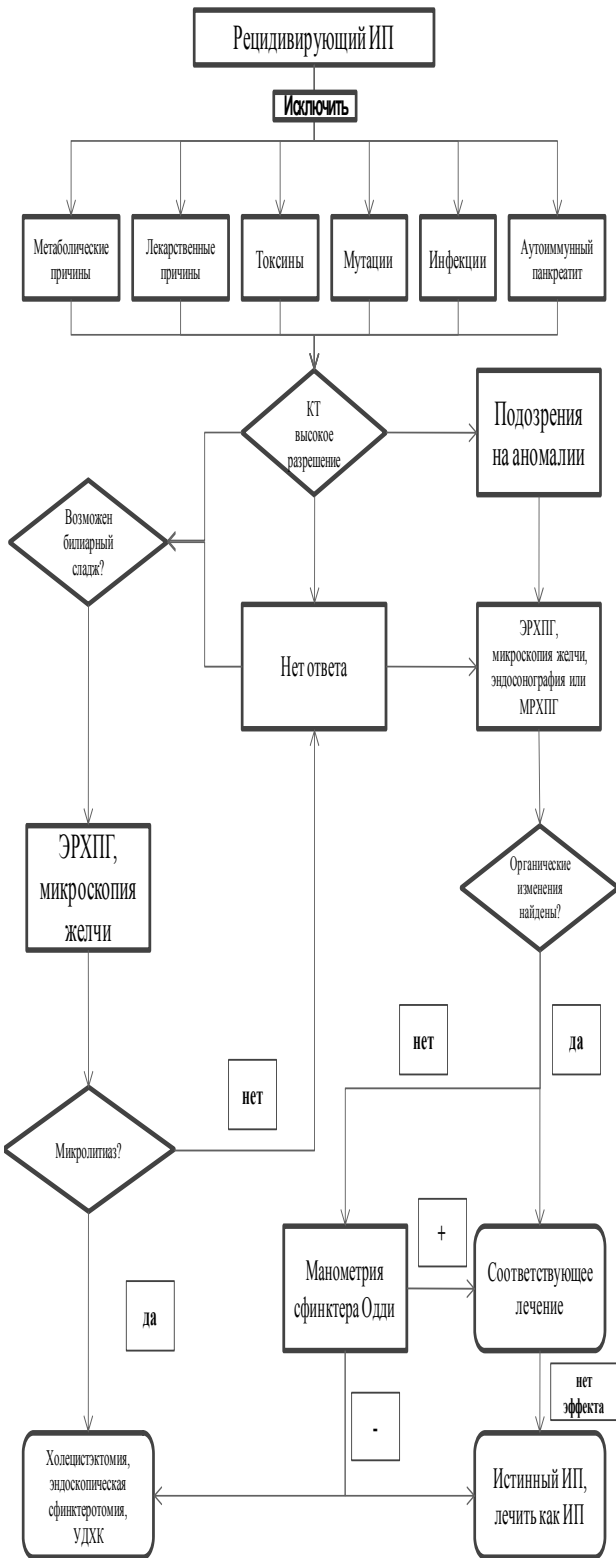
На **втором** этапе диагностики необходимо выявить факторы риска, причины, осложнения и исходы заболевания. Все это будет иметь в дальнейшем принципиальное значение для выработки тактики лечения (см. таблицу).

Рекомендации по устранению (лечению) факторов риска и этиологических факторов панкреатической боли при ХП
(по S. S. Olesen et al., 2013 [21])

Факторы риска / этиологические факторы	Лечение	Комментарии
Курение	Отказ от курения	Уменьшение прогрессирования заболевания, снижение интенсивности боли
Питание	Специальные рекомендации отсутствуют	Нет доказательных данных
Наследственность	Контроль за состоянием протоков в динамике. Панкреатэктомия	Нет доказательных данных. При высоком риске малигнизации
Pancreas divisum	Эндоскопическое или хирургическое лечение	Результаты противоречивы
Аутоиммунный ХП	Глюкокортикостероиды	Результаты лечения убедительны
Метаболические нарушения	Гиполипидемическая терапия, лечение гиперпаратиреоза и др.	Необходима консультация эндокринолога
Пептическая язва	Ингибитор протонной помпы +/- эрадикация <i>Helicobacter pylori</i>	Исключить НПВП
Псевдокисты	Эндоскопическое, чрескожное дренирование, хирургическое лечение	Метод лечения зависит от локализации, размера псевдокисты, гистологии
Обструкция двенадцатиперстной кишки	Эндоскопическая дилатация или хирургическое лечение	Эндоскопическая дилатация — лечение первого выбора
Обструкция общего желчного протока	Стентирование	Данные о связи обструкции желчного протока с болью противоречивы

Только при отсутствии явной причины ХП при тщательном диагностическом поиске, следует ставить диагноз идиопатического панкреатита, который предусматривает проведение только патогенетического и симптоматического лечения (см. рисунок).

Алгоритм поиска причины идиопатического панкреатита [9]



ИП — идиопатический панкреатит, КТ — компьютерная томография, УДХК — урсодезоксихолевая кислота, ЭРХПГ — эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография.

До того, как приступить к обследованию по данному алгоритму, необходимо тщательно

изучить жалобы, анамнез, провести объективное исследование, рутинные лабораторные тесты, рентген-исследование органов грудной клетки, трансабдоминальную сонографию, компьютерную томографию.

На третьем этапе диагностики необходимо выявить сопутствующую патологию органов пищеварения (часто) или других внутренних органов (реже), которая может провоцировать обострение и усугублять течение ХП (билиарная патология, гастродуоденальные эрозивно-язвенные поражения, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке, абдоминальный ишемический синдром и др.) [3].

Для того, чтобы избежать диагностических ошибок, чрезвычайно важными являются тщательная клиническая диагностика и правильный выбор лабораторных и инструментальных методов. При ХП с учетом отсутствия патогномичных симптомов и, наоборот, наличия сопутствующих заболеваний и целого ряда возможных этиологических факторов, очень важными остаются тщательное непосредственное исследование больного, достаточный клинический опыт и отход от современного стереотипа «врача-диспетчера», который только назначает дополнительные исследования. Не могу не вспомнить в этом отношении высказывание моего двоюродного деда академика М. М. Губергрица: «Перед господином Рентгеном нужно снимать шляпу, но не голову».

Обратимся к диагностическим ошибкам в отношении выбора и интерпретации результатов дополнительных методов исследования. И начнем с активности панкреатических ферментов в крови (моче). Каждый практический врач знает, что нередко случаи отсутствия повышения показателей α -амилазы и других ферментов ПЖ даже при выраженном обострении ХП. Как же это объяснить? Дело в том, что при остром панкреатите повреждается исходно здоровая ткань железы, когда ацинусы содержат большое количество ферментов. При цитолизе ацинарных клеток эти ферменты поступают в кровь. В связи с этим при остром панкреатите всегда отчетливо повышаются показатели панкреатических ферментов крови (мочи). При ХП цитолиз ацинарных клеток происходит в ситуации, когда паренхима ПЖ фиброзирована, в той или иной мере атрофична. Следовательно, уже до начала обострения ХП, как правило, продукция ферментов уменьшена. При обострении повышение происходит, но от исходно сниженного уровня. Вот и получается, что обычно показатели не превышают верхней границы общепринятой нормы. Необходимо вспомнить, что и при остром панкреатите есть

исключения. В частности, при тяжелом панкреонекрозе высокая гиперферментемия может не развиваться.

Считаем важным обратить внимание практических врачей еще на следующие факты. Многие ферменты ПЖ не являются панкреатоспецифичными (α -амилаза, липаза и др.), поэтому для большей информативности следует определять показатели панкреатоспецифичных ферментов (панкреатической изоамилазы, трипсина). Нужно учитывать, что при панкреатической недостаточности активность этих ферментов в биологических жидкостях может даже снижаться. И еще — снижения показателей α -амилазы можно не обнаружить, т. к. дефицит панкреатической изоамилазы «перекрывается» нормальной продукцией слюнной изоамилазы (α -амилаза — это сумма панкреатической и слюнной изоамилаз). Если же речь идет о гиперферментемии, то настоящей гиперферментемией следует считать повышение показателей более чем в 3 раза. Менее выраженное повышение показателей ферментов ПЖ может развиваться при внепанкреатической патологии (заболевания слюнных желез, кишечника, легких, хроническая почечная недостаточность и т. д.).

В литературе можно встретить много исследований, которые свидетельствуют о быстрой положительной динамике фекальной эластазы-1 под влиянием того или иного лечения. Это представляется малореальным. Снижение результатов фекального эластазного теста отражает наличие фиброза и атрофии паренхимы ПЖ с ухудшением ее функционального состояния. Трудно себе представить быстрое устранение любым видом лечения этих процессов. Фекальная эластаза-1 очень инертный показатель. Мы в клинике внутренней медицины им. проф. А. Я. Губергрица Донецкого национального медицинского университета назначаем фекальный эластазный тест больным ХП не чаще, чем 1 раз в 3 года. Конечно, это отражение нашего субъективного опыта, т. к. доказательных исследований по этому поводу не проведено. Кроме того, оценивая динамику результатов теста, мы лишь контролируем быстроту прогрессирования ХП и панкреатической недостаточности, но существенного влияния эта динамика на лечение не оказывает.

Фекальный эластазный тест во всем мире считают скрининговым тестом для выявления внешнесекреторной недостаточности ПЖ. Известно, что эластаза-1 — панкреатоспецифический фермент, который почти не разрушается при пассаже по пищеварительному тракту. Этот тест обладает выгодным соотношением стоимость/

диагностическая информативность. Кроме того, он неинвазивный и практически доступный. Мы считаем, что этот тест должен быть рутинным в клинической практике. Конечно, он тоже имеет недостатки, например, низкая информативность при легкой панкреатической недостаточности. Но эта информативность, в любом случае, несравненно выше, чем информативность копроскопии.

Приверженность к копрологическому исследованию в странах СНГ — это типичное проявление «синдрома запаздывания», т. е. консерватизма врачей. Нужно честно признаться, что имеют значение также недостаточная осведомленность врачей относительно современных методов диагностики в панкреатологии и их мнение о высокой стоимости фекального эластазного теста. По опыту нашей клиники, «игра стоит свеч», т. е. своевременно выявленная внешнесекреторная недостаточность ПЖ и, соответственно, своевременно назначенная заместительная ферментная терапия имеют значительно большее значение для поддержания удовлетворительного качества жизни больных, сохранения их трудоспособности, чем эфемерное «разовое» значение траты весьма умеренной суммы денег.

Выше мы указали на то, что динамический контроль степени снижения показателей фекальной эластазы-1 не принципиален. Дело в том, что при выявлении панкреатической недостаточности необходимо назначать должную дозу «золотого стандарта» заместительной ферментной терапии. Такая доза составляет 40000–50000 Ед. FIP липазы на основной прием пищи и 10000–20000 Ед. FIP липазы на промежуточный прием пищи [19, 25].

Более информативными для диагностики панкреатической недостаточности являются дыхательные тесты, особенно триглицеридный дыхательный тест. Но он имеет более высокую стоимость и не везде доступен. При возможности, конечно, следует предпочесть эти тесты.

Обратимся к интерпретации инструментальных методов исследования. Чаще всего назначают сонографию. Хотим подчеркнуть, что это доступный, но только скрининговый метод. По данным разных авторов, чувствительность традиционного УЗИ при ХП составляет 37–94%, а специфичность 48–82%. Важно, что заключение «диффузные изменения ПЖ» без выявления кальцификатов, псевдокист, расширения вирсунгианова протока не является достаточным основанием для диагноза ХП. Часть больных с такими диффузными изменениями и типичной клинической картиной ХП действительно страдают ранними стадиями заболевания, но им необходима верификация более

точными методами (компьютерная томография, магнитнорезонансная томография, магнитнорезонансная холангиопанкреатография) [3].

При традиционной сонографии выявляют следующие признаки ХП: увеличение ПЖ, изменения ее формы, контуров, эхогенности, структуры, протоковой системы, сдавление или деформацию сосудов, соседних органов, наличие кистозных образований. Выявление и интерпретация этих симптомов затруднены из-за забрюшинного расположения ПЖ, метеоризма, избыточной подкожной жировой и парапанкреатической клетчатки, неспецифичности эхографической картины. Особенно плохо визуализируется хвост ПЖ. Дополнительные сложности возникают у детей, когда левая доля печени прикрывает акустическое окно, затрудняя локацию головки ПЖ. При оценке контуров ПЖ необходимо учитывать, что в начальной стадии ХП и даже острого панкреатита контуры железы остаются четкими и ровными. В то же время, у 10–20% здоровых людей контуры ПЖ нечеткие и неровные. Выраженность изменений контуров органа зависит от степени развития парапанкреатической клетчатки. При слабо или умеренно выраженной клетчатке изменения контуров определяются отчетливо, а при избыточной клетчатке — менее четко [14].

Далеко не всегда следует ожидать увеличения ПЖ при ХП из-за инфильтрации и отека железы. Нередко эти процессы происходят на фоне атрофии и склерозирования паренхимы, из-за чего ПЖ не только не увеличивается, но иногда (редко) даже уменьшается. Следует учитывать возраст пациентов. У молодых людей размеры ПЖ больше, чем у пожилых, т. к. с возрастом происходит ее атрофия. Размеры ПЖ зависят от плоскости сканирования. В ряде случаев даже длительные запоры способствуют увеличению размеров хвоста ПЖ без изменения ее экоструктуры, а при проведении УЗИ после ликвидации запоров увеличение ПЖ может не определяться [14].

Особенно выражен субъективизм ультразвуковой диагностики ХП при оценке эхогенности ПЖ. Следует учитывать возраст и степень питания больного. Эхогенность у молодых ниже, чем у пожилых, т. е. повышенную эхогенность ПЖ у пожилого пациента не следует считать признаком ХП, если нет других симптомов заболевания. И наоборот, нормальная эхогенность ПЖ не исключает начальной стадии ХП. Избыточное развитие парапанкреатической клетчатки и жировая инфильтрация ПЖ также повышают ее эхогенность при сонографии. Неспецифичной является также неоднородность структуры [14].

По нашему опыту, только сонографии недостаточно для диагностики ХП. Безусловно, необходимо учитывать клиническую картину. Из инструментальных методов исследования мы чаще используем мультиспиральную компьютерную томографию. Наше мнение согласуется с мнением других авторов [3]. Хотелось бы шире применять на практике эндоскопическую сонографию, которая в настоящее время является наиболее информативным методом в панкреатологии [14].

Врачи должны знать, что в сложных диагностических случаях, а при аутоиммунном панкреатите обязательно, следует проводить биопсию ПЖ под контролем эндоскопической сонографии. Обычно речь идет о тонкоигольной биопсии, но она также обладает значительно более высокой информативностью, чем рутинные лабораторные и инструментальные методы.

Понятно, что только при правильной и своевременной диагностике ХП, функциональной недостаточности ПЖ, выявлении причин, осложнений заболевания возможно назначение правильного лечения.

Лечение панкреатитов представляет сложную задачу для терапевтов, хирургов, гастроэнтерологов. Это связано с многогранностью патогенеза воспаления ПЖ, с недостаточными знаниями о его этиологии и механизмах развития, с нередким наличием не только местных, но и системных проявлений, осложнений заболевания. Неудовлетворительные результаты лечения связаны также с поздней диагностикой панкреатита. Кроме того, «таинственная незнакомка» пропускает в свою паренхиму очень немного лекарственных средств (особые сложности возникают из-за этого при выборе антибактериальных препаратов; лишь десятые доли процента от введенной дозы ингибиторов протеаз проникают в паренхиму ПЖ).

На практике не только этиотропное, патогенетическое, но даже и симптоматическое лечение панкреатитов оказывается малоэффективным. Ведь одно из самых тяжелых проявлений (болевой синдром) может быть обусловлено целым рядом механизмов. Патогенез функциональной недостаточности ПЖ, ее диагностика и выбор ферментного препарата также сложны, поэтому далеко не у всех больных удастся компенсировать снижение внешнесекреторной функции органа.

Следует обращать особое внимание на возможность этиотропной терапии. В этом отношении особенного успеха можно достичь при билиарном панкреатите у некоторых больных ЖКБ после холецистэктомии, при обструктивных

панкреатитах, связанных с папиллостенозом, аденомой фатерова соска, после проведения эндоскопической или хирургической декомпрессии. В ряде случаев принципиальным является и патогенетическое лечение, например, при лечении кортикостероидами аутоиммунного панкреатита.

Лечение ХП обычно направлено на 2 основных клинических синдрома: панкреатическую недостаточность и абдоминальную боль. В первом случае принципиальное значение имеют ранняя диагностика и достаточные дозы ферментных препаратов. Врачи должны понимать, что не следует ждать стеатореи, которая свидетельствует о сохранении не более 10% функциональных возможностей паренхимы ПЖ, а также исхудания больного. При внешнесекреторной недостаточности ПЖ страдает весь организм пациента из-за дефицита энергии, пластического материала, витаминов, макро- и микроэлементов. Проявления панкреатической недостаточности очень разнообразны и касаются всех органов и тканей. Меньшие, чем указанные выше, дозы Креона, не приводят к обеспечению достаточного уровня пищеварения. Их назначение является полумерой, а панкреатическая недостаточность продолжает прогрессировать.

В отношении купирования болевого синдрома врачи часто делают ошибку, назначая таблетированные ферментные препараты. Этот подход в современных условиях не выдерживает никакой критики.

В конце 70-х годов прошлого века описан механизм торможения панкреатической секреции по механизму обратной связи, а затем подтверждено, что внутрикишечное введение трипсина или химотрипсина ингибирует секрецию ферментов [13, 18, 22]. В 80-х годах обосновано применение таблетированных безоболочечных ферментных препаратов с высокой протеолитической активностью для уменьшения болей при ХП [15].

Подобные таблетированные ферментные препараты без кислотоустойчивой оболочки не зарегистрированы в странах СНГ, поэтому недоступны, а какой-либо доказательной базы по зарегистрированным в СНГ таблеткам с энтеросолюбильной оболочкой не существует [5]. Факт отсутствия регистрации безоболочечных ферментных препаратов для купирования панкреатической боли отмечен и в рекомендациях по лечению ХП других стран, в т. ч. европейских стран [23]. Тем не менее, в странах СНГ продолжают публиковаться работы, в которых авторы рекомендуют применять безоболочечные таблетированные ферментные препараты с энтеро-

солюбильной оболочкой для купирования боли при ХП [4, 8]. Эти рекомендации, на наш взгляд, не имеют оснований.

В мета-анализе (6 рандомизированных исследований — 186 больных) и обзоре Cochrane (2 параллельных и 8 перекрестных исследований — 361 больной) не получено достоверных данных об облегчении боли безоболочечными ферментными препаратами — они оказались эффективны менее чем у половины больных [12, 20]. Различные схемы с этими препаратами, например, трехэтапная (step up или step down) [4], не имеют ни логического, ни доказательного обоснования. В связи с отрицательными результатами мета-анализа и обзора Cochrane [12, 20] в европейских рекомендациях по лечению ХП конкретно и четко указано, что ферментные препараты не следует применять для купирования боли [16, 17].

В некоторых рекомендациях [23] таблетированные безоболочечные ферментные препараты с высоким содержанием протеаз, зарегистрированные только в США, исключены из основных лечебных действий, но указано на возможность их применения *ex juvantibus* (по результатам мета-анализа, есть шанс получить эффект у молодых женщин, при неалкогольной этиологии панкреатита, при боли типа В, при отсутствии или легкой внешнесекреторной недостаточности ПЖ [12, 27]).

Сопоставляя все факты, мы однозначно должны стремиться к прогрессу в панкреатологии и добиваться создания не просто новых тестов и новых методов лечения, а настоящего результата. Нам необходимо освободиться от бремени таинственности ПЖ, приоткрыть «вуаль» этой незнакомки. А пока нам это не удалось в полной мере, стараемся излагать современные практические аспекты панкреатологии, пытаемся вооружить врачей рекомендациями, алгоритмами, которые они реально смогут использовать в своей повседневной работе по диагностике и лечению ХП.

Мы уверены, что справимся с задачами диагностики и лечения этого непростого заболевания и после работы над ошибками сможем их исправить.

*„Лишь та — ошибка,
Что не исправлена“ (Конфуций)*

Библиография

1. Губергриц Н. Б. *Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по купированию абдоминального болевого синдрома при хроническом панкреатите*. В: Вестник Клуба Панкреатологов, 2014, № 3 (Прилож. 1), с. 12–28.

2. Ю. В. Кучерявый, А. В. Смирнов, Р. Т. Джаватханова, Н. Н. Устинова. *Механизмы боли при хроническом панкреатите: что и кому назначить практикующему врачу?* В: Фарматека, 2013, № 14, с. 21–27.
3. Ю. В. Кучерявый, Р. Т. Джаватханова, А. В. Смирнов, Н. Н. Устинова. *Наиболее частые ошибки ведения больных хроническим панкреатитом.* В: Медицинский совет, 2012, № 2, с. 43–47.
4. Пахомова И. Г. *Дифференцированный подход к противоболевой терапии при хроническом панкреатите.* В: Consilium medicum. Гастроэнтерология, 2013, № 1, с. 32–35.
5. В. Т. Ивашкин, И. В. Маев, О. С. Шифрин [и др.]. *Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита (Проект).* В: Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2013, № 1, с. 66–87.
6. Н. Б. Губергриц, С. М. Ткач, О. В. Швец [и др.]. *Рекомендации Украинского Клуба Панкреатологов по диагностике и лечению внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы.* В: Вестник Клуба Панкреатологов, 2014, № 3 (Прилож. 1), с. 4–11.
7. Ткаченко Е. И., Лисовский В. А. *Ошибки в гастроэнтерологии.* М.: BINOM; СПб.: Невский Диалект, 2002, 397 с.
8. Щекина М. И., Панчук М. С. *Применение панкреатических энзимов в лечении болевой формы хронического панкреатита с умеренной внешнесекреторной недостаточностью.* В: Медицинский совет, 2013, № 10, с. 81–88.
9. Byrne M. F., Lee J. K., Enns R. *Review of idiopathic pancreatitis.* In: World J. Gastroenterol., 2007, Vol. 13, No 47, p. 6296–6313.
10. J.E. Dominguez-Munoz. *Clinical pancreatology for practicing gastroenterologists and surgeons.* Oxford: A Blackwell Publ. Co., 2005, 535 p.
11. M. W. Büchler [et al.]. *Diseases of the pancreas.* Basel: Karger, 2004, 212 p.
12. A. Brown, M. Hughes, S. Tenner, P. A. Banks. *Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis.* In: Am. J. Gastroenterol., 1997, Vol. 92, p. 2032–2035.
13. I. Ihse, P. Lilja, I. Lundquist. *Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion by intestinal trypsin in man.* In: Digestion, 1977, Vol. 15, p. 303.
14. E. J. Balthazar, A. J. Megibow, R. Pozzi Mucelli. *Imaging of the pancreas: acute and chronic pancreatitis.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2009, 402 p.
15. Isakson G., Ihse I. *Pain reduction by an oral pancreatic enzyme preparation on chronic pancreatitis.* In: Dig. Dis. Sci., 1983, Vol. 28, p. 97–102.
16. L. Frulloni, M. Falconi, A. Gabbrielli [et al.]. *Italian consensus guidelines for chronic pancreatitis.* In: Dig. Liver Dis., 2010, Vol. 42, Suppl. 6, p. 381–406.
17. Löhr J.-M., Oliver M. R., Frulloni L. *Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency.* In: UEG Journal, 2013, Vol. 1, No 2, p. 79–83.
18. C. Owyang, D. Louie, D. Tatum. *Feedback regulation of pancreatic enzyme secretion.* In: J. Clin. Invest., 1986, Vol. 77, p. 2042.
19. H. G. Beger, A. L. Warshaw, M. W. Büchler [et al.]. *The pancreas: an integrated textbook of basic science, medicine, and surgery.* 2nd ed., Oxford: Blackwell Science Ltd., 2008, 1006 p.
20. N. Shafiq, S. Rana, D. Bhasin [et al.]. *Pancreatic enzymes for chronic pancreatitis.* In: Cochrane Database Syst. Rev., 2009, Vol. 4, CD006302.
21. S. S. Olesen, J. Juel, C. Graversen [et al.]. *Pharmacological pain management in chronic pancreatitis.* In: World J. Gastroenterol., 2013, Vol. 19, No 42, p. 7292–7301.
22. J. I. Staff, D. Jacobson, C. R. Tillman [et al.]. *Protease-specific suppression of pancreatic exocrine secretion.* In: Gastroenterology, 1984, Vol. 87, p. 44.
23. E. de-Madaria, Á. Abad-González, J. R. Aparicio [et al.]. *Recommendations of the Spanish Pancreatic Club on the diagnosis and treatment of chronic pancreatitis: part 2 (treatment).* In: Gastroenterol. Hepatol., 2013, Vol. 36, No 6, p. 422–436.
24. Schneider A., Löhr J.-M., Singer M. V. *The M-ANNHEIM classification of chronic pancreatitis: introduction of a unifying classification system based on a review of previous classifications of the disease.* In: J. Gastroenterol., 2007, Vol. 42, p. 101–119.
25. P. A. Testoni, A. Mariani, P. G. Arcidiacono. *Acute and chronic pancreatitis.* Turin: Edizioni Minerva Medica, 2013, 193 p.
26. *Treatment of pain in chronic pancreatitis: AGA medical position statement.* In: Gastroenterology, 1998, Vol. 115, p. 763–764.
27. K. Żuk, E. Czkwianianc, M. Degowska [et al.]. *Zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w przewlekłym zapaleniu trzustki. Rekomendacje Grupy Roboczej Konsultanta Krajowego w dziedzinie Gastroenterologii i Polskiego Klubu Trzustkowego.* In: Przegląd Gastroenterol., 2011, Vol. 6, No 6, p. 339–352.