

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95

## Хронические панкреатиты у детей: между гастроэнтерологом и хирургом

Кулевич Б.О.<sup>1</sup>, Разумовский А.Ю.<sup>1,2</sup>, Смирнов А.Н.<sup>1,2</sup>, Холостова В.В.<sup>1,2</sup>, Хавкин А.И.<sup>1</sup><sup>1</sup> ГБАУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ (125412, г. Москва, ул. Талдомская, дом 2, Россия)<sup>2</sup> ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 13 им. Н.Ф. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы (123001, г. Москва, ул. Садовая-Кудринская, дом 15, Россия)

## Chronic pancreatitis in children: between gastroenterologist and surgeon

B. O. Kulevich<sup>1</sup>, A. Yu. Razumovsky<sup>1,2</sup>, A. N. Smirnov<sup>1,2</sup>, V. V. Kholostova<sup>1,2</sup>, A. I. Khavkin<sup>1</sup><sup>1</sup> Russian National Research Medical University. N. I. Pirogova, Ministry of Health of the Russian Federation (125412, Moscow, st. Taldomskaya, 2, Russia)<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital № 13 named. N. F. Filatov of the Moscow Department of Health (123001, Moscow, Sadovaya-Kudrinskaya st., 15, Russia)

**Для цитирования:** Кулевич Б. О., Разумовский А. Ю., Смирнов А. Н., Холостова В. В., Хавкин А. И. Хронические панкреатиты у детей: между гастроэнтерологом и хирургом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;184(12): 84–95. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95

**For citation:** Kulevich B. O., Razumovsky A. Yu., Smirnov A. N., Kholostova V. V., Khavkin A. I. Chronic pancreatitis in children: between gastroenterologist and surgeon. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;184(12): 84–95. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-184-12-84-95

✉ *Corresponding author:***Хавкин Анатолий Ильич**  
Anatoly I. Khavkin  
gastropedclin@gmail.ru**Кулевич Богдан Олегович**, аспирант кафедры детской хирургии педиатрического факультета**Разумовский Александр Юрьевич**, профессор, д.м.н., член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой детской хирургии педиатрического факультета; заведующий отделением торакальной хирургии**Смирнов Алексей Николаевич**, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии педиатрического факультета; заведующий отделением гнойной хирургии**Холостова Виктория Валерьевна**, д.м.н., доцент кафедры детской хирургии педиатрического факультета; врач отделения гнойной хирургии**Хавкин Анатолий Ильич**, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю. Е. Вельтищева**Bogdan O. Kulevich**, postgraduate student of the Department of Pediatric Surgery, Pediatric Faculty; *ORCID: 0000-0002-6127-1053***Alexander Yu. Razumovsky**, Professor, Doctor of Medical Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery of the Pediatric Faculty; Head of the Department of Thoracic Surgery; *ORCID: 0000-0002-9497-4070***Aleksey N. Smirnov**, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Pediatric Faculty; Head of the Department of Purulent Surgery; *ORCID: 0000-0002-8646-189X***Viktoria V. Kholostova**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics Faculty; doctor of the department of purulent surgery; *ORCID: 0000-0002-3463-9799***Anatoly Ilyich Khavkin**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Gastroenterology, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after Academician Yu. E. Veltischev; *ORCID: 0000-0001-7308-7280*

### Резюме

Поджелудочная железа — орган, играющий ключевую роль в процессе пищеварения, подготавливая пищевые ингредиенты — белки, жиры и углеводы, к адекватному всасыванию в тонкой кишке. На сегодняшний день, известен широкий спектр патологических состояний, при которых поражается ткань поджелудочной железы и происходит утрата её функций. В обзоре литературы рассмотрены различные заболевания, фенотипически проявляющиеся в виде панкреатита, а также различные диагностические и терапевтические стратегии.

**Ключевые слова:** панкреатит у детей, методы диагностики, хирургическое лечение панкреатита

### Summary

The pancreas is an organ that plays a key role in the digestive process, preparing food ingredients such as proteins, fats and carbohydrates for adequate absorption in the small intestine. Today, a wide range of pathological conditions is known in which the tissue of the pancreas is affected and its functions are lost. The literature review examined various diseases that phenotypically manifest as pancreatitis, as well as various diagnostic and therapeutic strategies.

**Keywords:** pancreatitis in children, diagnostic methods, surgical treatment of pancreatitis

## Введение

Поджелудочная железа, будучи экзокринно-эндокринным органом, играет ключевую роль в процессах пищеварения, обеспечивая гидролиз нутриентов до молекул способных утилизироваться организмом. Поражения поджелудочной железы обуславливаются широчайшим спектром патогенных факторов, что может привести к необратимым

изменениям в тканях органа, утрате функций и последующей гибели организма. Учитывая, что деятельность поджелудочной железы может быть нарушена вследствие различных причин, то и под термином «панкреатит» может пониматься гетерогенная группа заболеваний, требующая различных диагностических и терапевтических стратегий.

## Эпидемиология панкреатитов у детей

В последние десятилетия отмечается увеличение распространенности панкреатитов среди детского населения. Недавние исследования оценивают частоту острого панкреатита как 1 на 100 000 детей в год, что приближается к показателям заболеваемости у взрослых. [1] Трудно сказать, на самом ли деле это рост заболеваемости панкреатитом у детей. Не исключено, что это связано с расширением диагностических возможностей, в первую очередь с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии. Распространенность панкреатитов в Европейских странах у детей составляет от 3,6 до 13,2 на 100 000. [2] В США по данным исследования Sellers ZM и соавт. [3] хронический панкреатит у детей встречается с частотой 2 случая на 100 000. В Санкт-Петербурге хронический панкреатит у детей встречается с частотой 6 на 100 000.

В ходе анализа данных Международной исследовательской группы по панкреатиту у детей [4] выявлено, что среднее число госпитализаций, в том числе для хирургического лечения и проведения ЭРХПГ (эндокопическая ретроградная панкреатохолангиография), составляет 2,3 на человека в год. Пациенты с хроническим панкреатитом требуют серьезных затрат здравоохранения. Ориентировочная годовая стоимость заместительной панкреатической энзимотерапии, препаратов, компенсирующих эндокринную недостаточность

и обезболивающих препаратов составляла 4114, 1761 и 614 долларов на человека соответственно. Эти затраты коррелируют с частотой приступов панкреатита в год, наличием постоянной или эпизодической боли, наличием рака поджелудочной железы в анамнезе и использовании обезболивающих препаратов.

При исследовании [5], проведенном группой INSPPIRE в регионах США и «неамериканских» центрах было выявлено следующее распределение хронического панкреатита у детей: 121 (25%) были зарегистрированы на Западе, 151 (32%) – на Среднем Западе, 45 (9%) на Северо-востоке, 78 (16%) на юге и 84 (18%) на «неамериканских» участках. Диагноз «Хронический панкреатит» чаще встречался на территории США, а время от первого приступа острого панкреатита до установления диагноза «Хронический панкреатит» было больше у детей за пределами США. Генетические мутации были распространены среди всех групп; варианты PRSS1 преобладали на Среднем Западе ( $p = 0,002$ ). Желчные камни чаще встречались на юге ( $p = 0,002$ ).

В исследовании Pant Ch, [6] среди госпитализированных детей с хроническим панкреатитом 59,1% были девочек, средний возраст составлял 14 лет (межквартильный диапазон [IQR] 6 лет), а 76% детей были в возрасте 10 лет и старше.

## Этиология и патогенез

Среди основных причин острого панкреатита у детей по данным Giefer и др. – билиарные у 33%, приём медикаментов у 26% (вальпроевая кислота, преднизолон, 6-меркаптопурин, L-аспарагиназа и антиретровирусные препараты), системные у 10% (сепсис и системные заболевания), травмы у 9%, и другие. Более 20% идиопатические. Доказано, что существуют генетические мутации, ответственные за развитие панкреатита, но они выявляются в большей степени у пациентов с хроническим панкреатитом. [7]

Согласно данным литературы [8, 9] причины возникновения рецидивирующего и хронического панкреатитов у детей можно разделить на генетические, обструктивные, токсические и метаболические.

По данным Schwarzenberg SJ и соавт. [10] генетические мутации были выявлены у 51 (67%) пациента из 76 обследованных, в то время как токсические, метаболические и аутоиммунные факторы

встречались крайне редко. При проведении инструментального обследования встречались чаще аномалии протоков и атрофия поджелудочной железы, чем кальцификаты в Вирсунговом протоке.

Токсико-метаболические факторы встречаются только у 11% детей с хроническим панкреатитом [11], а влияние лекарственных препаратов, алкоголя, курения, хронической почечной недостаточности, гиперкальциемии определяется лишь у 0–4% пациентов [12]. Гипертриглицеридемия тесным образом связана с острым и рецидивирующим панкреатитом, но, возможно, и с хроническим панкреатитом [13], поэтому необходимо определять нарушения липидов и уровни триглицеридов в сыроворотке у таких детей.

При развитии рецидивирующего и хронического панкреатита важную роль играют генетические факторы. Одним из начальных инициирующих событий в развитии панкреатита у детей является преждевременная внутриклеточная активация

трипсиногена. Около 20% преждевременно активированного трипсина ингибируется белком, кодируемым геном SPINK1 (serine peptidase inhibitor Kazal Type 1, панкреатический секреторный ингибитор трипсина), а оставшийся трипсин расщепляется другим белком, который кодируется геном PRSS1 (cationic trypsinogen gene, ген катионного трипсиногена). Появление мутации в PRSS1 связано с повышенной восприимчивостью к активации трипсина или устойчивой активностью фермента в поджелудочной железе, и эти мутации чаще вызывают наследственный панкреатит. Различные варианты мутаций гена PRSS1, индуцируют не только неправильное свертывание и стресс эндоплазматического ретикулула, но так же также играют патогенную роль в развитии наследственного панкреатита у детей [14].

CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, ген муковисцидоза) – это специальный канал, участвующий в транспортировке анионов: полная потеря его функции приводит к густой слизи, обструкции протоков и разрушению поджелудочной железы при муковисцидозе [15]. Мутации CFTR могут вызывать нарушение экспрессии CFTR в панкреатических протоках и повышать риск развития рецидивирующего и хронического панкреатита с помощью следующих механизмов: снижение внутриклеточного pH, снижение вымывания панкреатических ферментов, более вязкой и богатой белками протоковой жидкости, камнеобразование и атрофия железы [16]. Дети с вариантами PRSS1 более склонны к развитию хронического панкреатита, чем к рецидивирующему, с более ранним началом и быстрым прогрессированием до хронического панкреатита, чем у детей без мутаций [17, 18, 19]. Sofia VM и соавт. [20] предполагают высокую степень генетической гетерогенности при хроническом панкреатите, и что транс-гетерозиготность может предрасполагать к идиопатическому фенотипу ХП (хронического панкреатита).

Poddar U и соавт. [21] изучали мутации в генах PRSS1, SPINK1 и CFTR. У 33% детей с острым панкреатитом, у 45,4% с рецидивирующим и у 54,4% с хроническим панкреатитом были обнаружены генетические изменения. SPINK1 был преобладающим маркером, наблюдаемым в 87% случаев с генетическими мутациями. Они пришли к выводу, что дети с острым и рецидивирующим панкреатитом с генетическими мутациями имеют высокий риск развития хронического панкреатита.

В исследовании, проведенном Giefer MJ и соавт. [18], доказано, что раннее начало панкреатита (до 6 лет) тесно связано с мутацией гена PRSS1 или CTRC (chymotrypsin C gene, ген химотрипсина C) и обусловлено семейным характером панкреатита.

Wejnaraska K и соавт. [22] сравнила этиологию и течение раннего и более позднего начала панкреатита у детей. Выяснилось, что этиологические факторы риска развития ХП (хронического панкреатита) у детей с ранним началом (<5 лет на момент постановки диагноза) существенно не отличаются от таковых с более поздним началом хронического панкреатита. Однако, существование 2 или более факторов риска было обнаружено

у 13,7% пациентов из группы с ранним началом и у 17,3% из группы пациентов с поздним началом ХП. Мутации генов, связанных с панкреатитом, являются наиболее распространенным фактором риска ХП в обеих группах, наиболее часто встречалась мутация в гене SPINK1. У детей с ранним началом было значительно больше эпизодов панкреатита, чем у пациентов с более поздним началом (медиана 5,0 против 3,0;  $P < 0,05$ ). Пациенты с ранним началом ХП подвергались хирургическим вмешательствам значительно чаще (25,5% против 8,8%;  $P < 0,05$ ). Выше перечисленное в конечном счете влияет на более высокую частоту отдаленных осложнений ХП (экзокринной недостаточности и СД (сахарный диабет)), которые наблюдались чаще в ранней группе.

Генетические причины являются ведущим фактором риска повторных приступов панкреатита в детском возрасте, охватывающих примерно 50% детей с острым рецидивирующим панкреатитом (ОРП) и 75% с ХП [17].

Детям, страдающим панкреатитом, целесообразно проводить комплексное генетическое тестирование, поскольку существуют различия в распределении генетических мутаций при хроническом и остром рецидивирующем панкреатитах. В исследовании Palemo J и соавт. [23] проводился генетический анализ мутаций PRSS1, CFTR, SPINK1 и CTRC. Всего было выявлено 39 генетических вариантов у 60% испытуемых, у 11% мутации затронуты 2 разных гена. С наибольшей частотой у пациентов встречались мутации в гене CFTR (38%), затем – SPINK1 (25%), CTRC (7%) и PRSS1 (4%). Среди пациентов с хроническим панкреатитом варианты мутаций гена CFTR определялись чаще, чем у больных рецидивирующим панкреатитом (63% и 24% соответственно,  $P = 0,01$ ).

Venet T и соавт. [24], предполагает, что полные и частичные функциональные потери гена SPINK1 ассоциируется еще и с синдромом изолированной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, характеризующимся диффузным панкреатолипоматозом.

Наследственный панкреатит (НП) – аутосомно-доминантное заболевание с высокой степенью пенетрантности (~ 80%), связанное с вариантами PRSS1, вызывает острый панкреатит в детском возрасте и хронический панкреатит в более старшем возрасте [25]. Заболевание характеризуется ранними клиническими проявлениями (средний возраст 5–9 лет) и серьезными изменениями протока и паренхимы поджелудочной железы [26]. При первичной визуализации чаще всего встречается расширение протока (61%) и неоднородность паренхимы поджелудочной железы (47%) [10].

В исследовании Ogasz G и соавт. [26] НП был диагностирован у 41 ребенка (15,5%). Отягощенный семейный анамнез по патологии поджелудочной железы был в 88% случаев. Выявлено, что у пациентов с наследованием по отцовской линии раньше появлялись клинические симптомы, чем у пациентов с материнским наследованием (5,9 против 9,1 года;  $p < 0,05$ ). Дети с НП имеют более тяжелые клинические проявления заболевания, чем пациенты с хроническим панкреатитом другой

этиологии, несмотря на одинаковый возраст начала заболевания. Однако, в данном исследовании не было выявлено отличий по количеству проведенных терапевтических процедур и оперативных вмешательств.

Так, при обследовании пациентов (от 9 до 61 года) с диагнозом наследственный панкреатит [27] выявлено, что расширенный главный проток поджелудочной железы встречается у 73% пациентов (ширина 3,5–18 мм). Диаметр протока изменялся в течение болезни – отмечается временное уменьшение его диаметра после выполнения дренажных процедур. Тяжелая дилатация протока (> 10 мм) часто совпадала с наличием внутрипротоковой кальцификации (размер 1–12 мм). У 73% пациентов наблюдалась атрофия паренхимы поджелудочной железы, которая не коррелировала с наличием экзокринной или эндокринной недостаточности.

## Критерии диагноза

Благодаря международному исследованию INSPPIRE (INternational Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE Cohort Study, международная группа по изучению панкреатитов) у детей установлены диагностические критерии всех видов панкреатитов. Для острого панкреатита включают два любых признака из триады: боли в животе, изменения структуры поджелудочной железы, соответствующую заболеванию и подтвержденную инструментальными методами исследования, и сывороточную амилазу или липазу, в 3 и более раза превышающую норму. [29]

Диагноз «рецидивирующий панкреатит» правомочен, если есть по крайней мере два отдельных эпизода острого панкреатита с полным исчезновением болей в течение 1 месяца или наблюдается

Yu Y и соавт. [28], выявили, что в исследуемой группе пациентов больший процент занимают больные с идиопатическим панкреатитом (65%) и аномалиями поджелудочной железы (27%). В ходе исследования выяснилось, что только у 51 (54%) пациента было повышение уровня амилазы в сыворотке крови, у 41 (44%) пациента повышение уровня липазы и только у 35 (37%) повышение обоих ферментов. У 69% (37 из 54) пациентов визуализированы изменения в поджелудочной железе при МРХПГ или МРТ, что выше, чем при ультразвуковом исследовании брюшной полости (до 29%). Отсюда следует, что нормальный уровень сывороточной амилазы и липазы или отсутствие изменений при УЗИ не исключают наличия хронического панкреатита, в то время как МРХПГ и МРТ должны рассматриваться в качестве основных методов визуализации у детей.

полная нормализация уровня панкреатических ферментов в крови между эпизодами острого панкреатита. Как и при остром, при рецидивирующем панкреатите не наблюдается необратимых структурных изменений в поджелудочной железе, хотя визуализация может показать изменения в приступный период.

Хронический панкреатит, напротив, представляет собой прогрессирующее воспаление поджелудочной железы, характеризующееся фиброзом и необратимыми ацинарными и протоковыми изменениями структуры железы, выявленными на УЗИ, МРТ, КТ и тд, что приводит к эндокринной и/или экзокринной недостаточности с изменениями или без уровней амилазы или липазы в крови. [30]

## Стадийность панкреатита

В течение последних пяти лет отношение к стадийности в развитии панкреатита – от острого и рецидивирующего к хроническому – изменялось. По мнению ряда авторов до 35% детей с острым панкреатитом страдают от повторных эпизодов. Пятой части детей в этом исследовании был поставлен диагноз «Рецидивирующий панкреатит» [31].

Однако, острый рецидивирующий панкреатит встречается у 10–35% детей с острым идиопатическим панкреатитом (IAP) и может развиваться в хронический панкреатит (CP), особенно при наличии генетических мутаций. [31]. Данные консорциума INSPPIRE утверждают, что 84% пациентов с хроническим панкреатитом имели предшествующие эпизоды рецидивирующего характера. Среднее время перехода от рецидивирующего панкреатита к хроническому составило 1 год. [17] Это исследование показало, что 11 из 44 пациентов с хроническим панкреатитом имели в анамнезе эпизоды боли. Однако, не было зафиксировано ни одного случая развития хронического панкреатита из рецидивирующего.

Ряд авторов [10,32], утверждают, что 20%-40% детей с рецидивирующим панкреатитом в течение 5 лет от начала заболевания прогрессируют до хронического.

Poddar U и соавт. в исследовании установил, что в течение 2 лет у 42% исследуемых с рецидивирующим панкреатитом развился хронический вариант. Кроме того, прогрессирование до хронического панкреатита чаще встречалось у пациентов с идиопатической этиологией или с мутацией гена SPINK1 [33].

Liu QY и соавт. [19] выявили при анализе данных Международной исследовательской группы по детскому панкреатиту, что острый и рецидивирующий панкреатиты быстро прогрессируют до хронического (в среднем в течение 2 лет) среди детей, у которых первый эпизод панкреатита был в возрасте 6 лет и старше. Аномалия в гене PRSS1 так же способствовала более скорому развитию хронического панкреатита.

Sweeny KF и соавт. [34], выявила у 70% пациентов прогрессирование от острого до рецидивирующего панкреатита в течение 5 месяцев после первого

приступа. Быстрое прогрессирование чаще встречалось у мальчиков, у пациентов с некрозом поджелудочной железы поле первого приступа панкреатита и у пациентов с генетическими мутациями.

Недавнее ретроспективное исследование, проведенное в Китае, также показало высокую частоту некроза поджелудочной железы при первом приступе панкреатита у пациентов с прогрессированием до рецидивирующего или хронического [32].

Кальцифицирующий панкреатит у детей встречается крайне редко и относится к эндемичным заболеваниям, однако в значительной мере является

причиной рецидивирующего панкреатита и панкреатической недостаточности [35].

В Азии по данным Poddar U и соавт. [36] кальцифицирующий панкреатит встречается в 43,5% случаев. У этой категории пациентов в течение 2 лет чаще развивались осложнения – псевдокиста, стриктура желчевыводящих путей, кровотечения из верхних отделов ЖКТ. Эндоскопическая терапия эффективна в устранении боли – у 52,5% уменьшились болевые ощущения, в то время как медикаментозная терапия оказалась эффективна лишь в 36% случаев.

## Методы исследования

На сегодняшний день благодаря МРТ и МРХПГ возможна точная визуализация различных структурных аномалий панкреатобилиарной системы, способствующих развитию панкреатита у детей. Данные методы безопасны в педиатрической практике, поскольку не оказывают радиационного воздействия на организм ребенка [37].

McCleary VM и соавт. [38] с помощью МРТ определили уменьшение объема поджелудочной железы у детей с ее патологией вследствие атрофии и установили прямую корреляцию между объемом железы и количеством выделяемого ею секрета.

Установлены нормальные размеры поджелудочной железы с помощью КТ, позволяющие более объективно определить наличие атрофии поджелудочной железы у детей с заболеваниями поджелудочной железы [39]. Средняя толщина головки, перешейка, тела и хвоста поджелудочной железы составляли 1,3–2 см, 0,7–1 см, 0,9–1,6 см и 1–1,6 см соответственно, в зависимости от возраста пациента. Авторы данным исследованием показали, что эти размеры зависят от возраста и веса пациента.

Эндоскопические методы исследования (эндоскопическое ультразвуковое исследование, эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография) доказали свою эффективность в диагностике и лечении острого панкреатита [40, 41], но технически затруднительны у пациентов грудного возраста [42]. Возможные осложнения – перфорация, кровотечение и панкреатит. ЭУЗ является предпочтительным методом диагностики по сравнению с ЭРХПГ из-за более низкой частоты осложнений. ЭРХПГ успешно используется для удаления камней поджелудочной железы.

Согласно Ford K и соавт. ЭРХПГ и стентирование протока поджелудочной железы обеспечивают достаточный терапевтический эффект и возможны в качестве подготовительного этапа перед радикальной операцией у пациентов с хроническим панкреатитом [42].

Магнитно-резонансная холангиопанкреатография предоставляет диагностическую информацию, эквивалентную эндоскопической холангиопанкреатографии, и является методом выбора [43]. Применения ЭРХПГ с терапевтической целью у детей доказало свою эффективность. Полное и частичное отсутствие боли при ХП по данным Usatip D и соавт. было достигнуто в 63,6% и 21,6% случаев детям после проведенного эндотерапевтического

лечения. Экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия является процедурой выбора у детей с панкреатолитеазом. Показанием для УВЛ является наличие камней в протоке поджелудочной железы размером  $\geq 5$  мм. Полное удаление камней было произведено у 86% детей благодаря сочетанию литотрипсии и ЭРХПГ. Наиболее частым осложнением данной процедуры является панкреатит [44].

Систематический анализ, проведенный Cho JM и соавт., показал, что общая частота осложнений эндоскопического лечения составляет 6% (95% доверительный интервал 4–8%), включая постэргический панкреатит (4,7%), кровотечение (0,6%) и инфекции (0,8%) [45]. Факторы риска развития постэргического панкреатита у детей включают: инъекцию контраста в панкреатический проток и панкреатическую сфинктеротомию.

Постэргический панкреатит – панкреатит, возникающий после проведения ЭРХПГ или других эндоскопических манипуляций на поджелудочной железе.

Thomson и соавт., проанализировал осложнения и отдаленные результаты, связанные с эндоскопической сфинктеротомией у детей. В этом ретроспективном исследовании ранние осложнения (<30 дней) включали панкреатит (5,7%), кровотечение (2,0%), сепсис (1,0%) и перфорация (0,7%). Отсроченные осложнения (>30 дней), включая холангит и незначительный рестеноз сосочков, которые были выявлены у 6,1% детей [46].

По данным исследования в медицинском центре в Нью-Дейли [47] у 38% детей было выполнено эндоскопическое терапевтическое лечение по поводу кальцифицирующего панкреатита. Уровень удачного канюлирования составил 90,4%, а процедурный показатель успеха составил 86%. Лишь в 4,8% случаев развились осложнения после ЭРХПГ: панкреатит, забрюшинная перфорация двенадцатиперстной кишки, кровотечение, после сфинктеротомии и гипоксия.

Эндоскопическое тестирование функции поджелудочной железы (эндоскопически собранный секрет) – ценный метод ранней диагностики хронического панкреатита [48]. Кроме того, эта жидкость может быть использована для целей трансляционной науки: протеомный, цитокиновый тест, определение генетических мутаций, метилирование ДНК и микроРНК. Это безопасный и относительно простой диагностический метод.

В исследовании, проведенном Kohoutova D и соавт. [49], зарегистрировано всего пять осложненных эндоскопического лечения детей (3%; 5/158): острый панкреатит, кровотечение после ЭРХПГ, которое было успешно лечено с помощью эндоскопический гемостаза и не требовало переливания крови, острый холангит и два случая острого

холецистита. Данные осложнения ликвидированы эндоскопически или медикаментозно без отдаленных последствий. Кроме того, авторы отмечают значительное снижение эпизодов острого панкреатита и значительное снижение употребления наркотических анальгетиков после проведенного лечения.

## Осложнения хронического панкреатита

Хроническое поражение поджелудочной железы приводит к нарушению её эндокринной и экзокринной функции. В международном исследовании INSPIRE34% детей имели сниженный уровень ферментов, что требовало заместительной терапии, а 1% детей на момент исследования уже имели сахарный диабет [10]. Количество выделяемого секрета поджелудочной железой напрямую зависит от уровня фиброза и атрофии железы. При исследовании, уровень сывороточной амилазы был нормальным у 23,26% пациентов с острым и у 41,38% с хроническим панкреатитом. Уровень липазы в сыворотке крови был ниже нормы в 18,61% случаев острого и 44,83% случаев хронического панкреатита. [50]. Осложнения чаще ассоциируются с острым панкреатитом (60%), чем с хроническим панкреатитом (34%). Распространенными осложнениями были псевдопанкреатическая киста (36%), асцит (17%) и плевральный выпот (4%). [6]

В исследовании Ting Xie и соавт. [51], пришел к выводу, что 13,1% (у 38 из 291 пациентов) с хроническим панкреатитом впоследствии развился СД. Не смотря на более низкий показатель развития СД, чем у взрослых, у детей риск развития диабета увеличивался с возрастом. Кроме того, выявили факторы риска развития СД у детей: ранний возраст начала хронического панкреатита, повышенный ИМТ (индекс массы тела) и курение в анамнезе. Bellin MD и соавт. [52] выяснили, что в 33% случаев у детей с сахарным диабетом предшествовал диагноз хронического панкреатита. После диагностированного панкреатита СД развивался в среднем через 3–4 года. Однако, не исключено сочетанное влияние факторов развития СД 1 и 2 типа, которые наряду с воспалением и замещением фиброзом паренхимы, могут играть роль в развитии СД у детей с панкреатитом.

Среди взрослого населения чаще встречаются кальцификация поджелудочной железы и сахарный диабет, что обусловлено различными факторами риска, приводящим к хроническому панкреатиту, или, возможно, длительностью

заболевания, а не возрастом пациента в начале заболевания [53].

Необходимы контрольные обследования (фекальная эластаза, глюкоза крови натощак и гликозилированный гемоглобин, определение толерантности к глюкозе) детей с рецидивирующим и хроническим панкреатитом с целью выявления прогрессирования заболевания и осложнений [54]. Рак поджелудочной железы встречается редко у детей спанкреатитом. Исследования Cazacu IM и соавт. не обнаружили связи между мутациями SPINK1 и раком поджелудочной железы, в то время как мутации в гене CFTR незначительно увеличивали риск [55].

В исследовании Нао L и соавт. [56] у 15,8% пациентов с хроническим панкреатитом была выявлена стеаторея. Возраст на момент постановки диагноза хронический панкреатит, наличие СД и тяжелого острого панкреатита в анамнезе были определены как факторы риска развития стеатореи у детей. Анализ этих факторов может помочь в ранней диагностике экзокринной недостаточности поджелудочной. Пациенты с ХП в детском возрасте страдают от снижения потребления пищи и нарушения всасывания, что замедляет их рост и развитие. Однако стеаторея и связанные с ней симптомы не проявляются до тех пор, пока уровень липазы двенадцатиперстной кишки не падает ниже 5–10% от нормального уровня после приема пищи [57].

72-часовая количественная оценка содержания фекальных жиров остается золотым стандартом в выявлении экзокринной недостаточности поджелудочной железы у детей. Однако, в исследовании Wejnarska K и соавт. [58] было показано, что 13С-смешанный триглицеридный дыхательный тест не уступает в отношении чувствительности, специфичности, прогностической ценности при определении экзокринной функции поджелудочной железы у детей с хроническим панкреатитом. Из-за более легкого выполнения теста дыхания, как для пациента, так и для медицинского персонала, использование данного метода может возрасти.

## Хирургическое лечение панкреатитов у детей

Párniczku A и соавт. [59] предоставляют научно-обоснованные рекомендации по лечению различных форм панкреатита. В первые 24 часа от начала заболевания рекомендуется введение декстрозосодержащих кристаллоидов. Энтеральное кормление можно начинать, как только это допустимо, независимо от системного воспаления. Парентеральное питание начинают через 72 часа. Использование

антибиотиков с профилактической целью исключено. Дети в возрасте до 4 лет должны получать 1000 единиц липазы / кг на прием пищи, 1000–2500 единиц липазы / кг на прием пищи для детей старше 4 лет и 40000–50 000 единиц приема липазы на прием пищи для детей старшего возраста. Купирование боли начинается с обычных анальгетиков (ацетаминофен) и нестероидных

противовоспалительных препаратов. Если боль не поддается лечению, назначают наркотические анальгетики.

Краткосрочная заместительная ферментная терапия эффективна при хроническом панкреатите и доказала улучшение качества жизни пациентов [60].

Более трети пациентов с хроническим панкреатитом требуют вмешательства из-за непреодолимой боли, приводящей к повторным госпитализациям. являются ЭРХПГ, сфинктеротомия, установка стента, процедура Puestow, процедура Frey [61]. Несмотря на то, что неинвазивные процедуры, такие как сфинктерэктомия и эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография, доступны, они не решают фундаментальную проблему дренажной недостаточности в поджелудочной железе, поэтому выполняются неоднократно, что требует повторных госпитализаций.

Органосохраняющие операции на поджелудочной железе при хроническом калькулёзном и obstructивном панкреатите у детей обеспечивают удовлетворительный дренаж, уменьшают риск повторной госпитализации и способствуют более длительному облегчению боли, чем аналогичные эндоскопические процедуры [62, 63].

В настоящее время проводится исследование Голландской группой по изучению панкреатита, оценивающее эффективность ранних операций в сравнении с актуальным поэтапным ведением пациентов. Недавние отчеты, подтвердили, что раннее хирургическое лечение было лучше, чем поэтапный подход. Следовательно, единственным окончательным лечением должно быть раннее хирургическое лечение (<3 года с момента постановки диагноза). Hodgman E и соавт. [64] сообщили об удовлетворительных результатах одного из крупных исследований применения модифицированной процедуры Puestow у детей с хроническим панкреатитом независимо от этиологии. У большинства пациентов (более 60%) отмечалось значительное уменьшение боли или отсутствие боли после выполненной операции.

Операции Puestow и Frey являются операциями выбора, поскольку эти процедуры обеспечивают адекватный дренаж поджелудочной железы и максимально сохраняют паренхиму поджелудочной железы, что уменьшает риск развития эндокринной и экзокринной недостаточности, наблюдаемые при более радикальных операциях [62]. Огласно методике операции Frey производится резекция головки ПЖ с формированием продольного панкреатоеюноанастомоза, а операции Puestow – наложение панкреатоеюноанастомоза с помощью мобилизованной по Ру тонкой кишки.

Возможны более радикальные операции, такие как полная панкреатэктомия и трансплантация островковых клеток, но, по-видимому, они не дают каких-либо дополнительных преимуществ, но вместо этого могут увеличить вероятность индукции инсулин-зависимого диабета [65].

Выполнение продольная панкреатоеюностомия у детей лапароскопически всё еще находится на стадии развития и описана в нескольких небольших исследованиях [66,67]. Deie и соавт. сообщили о 2х пациентах с ХП, которые перенесли ЭРХПГ

и стентирование при первичном лечении. Затем оба пациента подвергались панкреатоеюностомии в качестве окончательной процедуры, послеоперационный период был без осложнений. Aroga et al. сообщили о 3х пациентах с хроническим панкреатитом, которым была проведена лапароскопически операция Puestow. Среднее время операции было 2 ч. Средний послеоперационный период нахождения в больнице составил 6.5 дней.

В исследовании Ray Si соавт. [68] проанализирован опыт применения операции Frey у детей с хроническим панкреатитом. Периоперационная летальность была нулевой, осложнения возникали в 21% случаев. У 91% пациентов выявлено облегчение боли после операции. Однако, мало данных о риске развития экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной у детей после этой операции. Li S и соавт. [69] считают, что при употреблении алкоголя и применении анальгетиков в анамнезе не позволяет добиться полного облегчения от боли с помощью процедуры Frey. У детей таких исследований не проводилось. Благодаря Международному консенсусному руководству по хроническому панкреатиту [70] определены показания для ТРАТ (Total Pancreatectomy with Islet Autotransplantation, тотальная панкреатэктомия с аутоотрансплантацией островков поджелудочной железы, ТПИАТ) у взрослых и выявлены следующие закономерности. Основным показанием к данному вмешательству является рефрактерная к другим методам лечения боль при отсутствии медицинских и психологических противопоказаний. ТРАТ доказано улучшает качество жизни больных хроническим панкреатитом, уменьшая боль и снижая употребление наркотических анальгетиков. Однако, роль ТРАТ для всех форм хронического панкреатита еще не определена и сравнительные исследования отсутствуют. Bellin MB и соавт. [71] подчеркивает возможность отсроченной инфузии островка поджелудочной железы и успех от процедуры, несмотря на небольшое количество островков у маленького ребенка.

У детей лапароскопическая ТРАТ может быть вариантом выбора, поскольку эффективность и безопасность сопоставима с открытой операцией [72]. Аутологичная трансплантация островков после тотальной панкреатэктомии эффективна для ослабления симптомов рецидивирующего и хронического панкреатита. Удаление поджелудочной железы уменьшает боль, а трансплантация островка сохраняет эндокринную функцию. Результаты тотальной панкреатэктомии и аутологичной трансплантации островков у детей значительно повышают качество жизни [73,74]. Полное восстановление функции  $\beta$ -клеток имеет более длительный ожидаемый послеоперационный период, но даже в течение 90 дней после операции ТПИАТ у пациентов появляются признаки возобновления функции островков и снижения экзогенной потребности в инсулине. Кроме того, в течение этого периода возможен отказ от наркотических анальгетиков, парентерального питания и использования экзогенного инсулина, что качественно улучшает жизнь пациента [73]. Положительные посевы на микробную культуру при ТПИАТ не увеличивают

риск посттрансплантационных инфекций и не влияют на продолжительность пребывания в стационаре. Эндокринная функция напрямую зависит от массы трансплантированных островков [75].

На данный момент активно работает многоцентровое научное исследование POST (Prospective Observational Study of TRIAT, проспективное наблюдательное исследование TRIAT), в ходе которого будут определены критерии отбора пациентов и оптимальные сроки выполнения процедуры, с целью оптимизации ведения пациентов с хроническим панкреатитом [76]. В одном исследовании Bellin MB и соавт. [77] из 17 детей в возрасте 3–8 лет, большинство из которых с наследственным панкреатитом, после проведенной ТПИИАТ 82% достигли инсулиновой независимости, все пациенты отказались от приема наркотических анальгетиков, что в конечном счете привело к снижению госпитализаций в разы. Описан двухэтапный подход к ведению пациентов с хроническим панкреатитом – активная тактика, включающая ограниченное проведение эндоскопических вмешательств с последующим оперативным лечением с учетом анатомических аномалий и генных мутаций, эффективна для обеспечения долгосрочного

купирования боли и сохранения функций поджелудочной железы [68]. В этом исследовании предшествующая хирургическая процедура или > 5 эндоскопических манипуляций были связаны с более низкой вероятностью облегчения боли.

Ford K и соавт. [65], предложили схожий двухэтапный протокол ведения пациентов с хроническим панкреатитом: ЭРХПГ и стентирование протока поджелудочной железы в качестве первого этапа, а окончательным этапом декомпрессии протока была предложена операция – продольная панкреатоеюностомия по Puestow. Данная схема лечения безопасна и доказала свою эффективность – в динамике облегчение боли наступило у всех пациентов.

В исследовании Wang D и соавт. [79] доказано, что экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия безопасна и эффективна в лечении хронического калькулёзного панкреатита у детей. Полный клиренс камней был достигнут у 86,1% пациентов после проведенной процедуры. Осложнения наблюдались лишь в 11% случаев – панкреатит и steinstrasse (стояние микролитов в сосочках железы). ЭУВЛ способствовала значительному облегчению боли у 77,6% пациентов.

## Нерешенные вопросы

Боль при хроническом панкреатите значительно снижает качество жизни. Терапия первой линии включает в себя обычные анальгетики (ацетаминофен) и нестероидные противовоспалительные препараты. Если эффекта нет, то назначают опиоиды. Однако, помимо потенциальной зависимости, эти препараты имеют ряд побочных действий, главные из которых – снижение моторики желудочно-кишечного тракта и депрессия центральной нервной системы. В группе INSPPIRE из 72 детей с хроническим панкреатитом 36% принимали наркотические анальгетики [4].

Почти каждый пятый ребенок и подросток в INSPPIRE сообщал о ежедневном или еженедельном употреблении опиоидов в качестве анальгезии. Дети, сообщившие о частом употреблении опиоидов, были немного старше на момент постановки диагноза и отбора для исследования, но не отличались по полу, этнической принадлежности или расе. Частое употребление опиоидов также было более распространено среди детей, проживающих в западной части США. Это может также отражать предвзятость направления, если дети, часто употребляющие опиоиды, были направлены на национальном уровне в специализированные центры в этих регионах США для TRIAT. Эти ассоциации предполагают вариации практики, а также длительность и тяжесть заболевания в качестве факторов риска [80,81].

Кроме того, боль, связанная с детским панкреатитом, может продолжаться и во взрослом возрасте, часто с ухудшением течения заболевания и значительным снижением качества жизни [4]. Традиционно в педиатрии боль лечилась с помощью эндоскопических процедур, хирургических вмешательств и опиоидов, но медикаментозная

терапия недостаточно эффективна в борьбе с болью [82].

Кроме того, существует мало научно-обоснованных рекомендаций относительно эффективности или надлежащего назначения опиоидов детям и подросткам [83].

Теоретически, боль при ХП включает в себя множество механизмов, включая периферическую сенсibilизацию, панкреатическую нейропатию и нейропластические изменения в центральных болевых путях [84].

Существует мало клинических доказательств, подтверждающих длительное применение опиоидов при хронической боли в животе; таким образом, существует настоятельная необходимость рассмотреть все медицинские, психологические и хирургические вмешательства, которые могут улучшить управление болью [85].

Мутация гена катионного трипсиногена (PRSS1) была единственным этиологическим фактором риска, связанным с частым употреблением опиоидов в одномерных анализах. Долгосрочный риск частого употребления опиоидов у детей с PRSS1 и другими мутациями может потребовать раннего вмешательства, включая терапевтическую эндоскопическую ретроградную холангиопанкреатографию (ЭРХПГ) и дренажную хирургию, чтобы предотвратить продолжение и ускорение использования и дозирования опиоидов [86, 87]. Дети, часто употреблявшие опиоиды, впоследствии подвергались панкреатэктомии или ТПИИАТ в одномерном анализе, поскольку показания к ТПИИАТ включают опиоидзависимую хроническую боль [88]. На данный момент разработано клиническое исследование [89], в котором впервые оценивается эффективность психологического воздействия на детей для уменьшения боли

в животе и улучшения качества жизни. Полученные данные будут использоваться для предоставления информации о лечении боли онлайн и, возможно, выявить специфические для пациента биологические и психосоциальные факторы, связанные с благоприятным ответом на лечение.

Создано когортное исследование INSPPIRE2 является продолжением исследования INSPPIRE с более широкой и разнообразной группой пациентов. Цели данного исследования расширились и теперь включают оценку факторов риска развития хронического панкреатита, его последствий и психосоциальных факторов, связанных с острым рецидивирующим и хроническим панкреатитом у детей [90].

Педиатрическая секция Венгерской исследовательской группы по поджелудочной железе [91] представляет международное наблюдательное клиническое исследование (APPLE – Association of Pancreatology, Analysis of Pediatric Pancreatitis) для сбора критической данных и образцов биомедицинских исследований проспективно. APPLE-R создано для пациентов в возрасте до 18 лет с диагнозом острый панкреатит и направлено на изучение предоставляет возможных генетических вариантах заболевания и их влиянии на прогноз. Группа планирует вести учет ранних (APPLE-R) и последующих эпизодов (APPLE-P) панкреатита.

## Литература | References

1. *Бельмер С.В., Разумовский А. Ю., Хавкин А. И., Корниенко Е. А., Приворотский В. Ф.* Болезни поджелудочной железы у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2019, 528 с.  
*Belmer SV, Razumovsky A. Yu., Khavkin AI., Kornienko EA., Privorotsky VF.* Diseases of the pancreas in children. M.: Publishing House “MEDPRACTICA-M”, 2019, 528 p. (in Russian)
2. *Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, Haas S, HaPanEU/UEG Working Group* United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU), *United European Gastroenterol J*, 2017; p.22–27; DOI: 10.1177/2050640616684695
3. *Sellers ZM, MacIsaac D, Yu H, et al.* Nationwide trends in acute and chronic pancreatitis among privately insured children and non-elderly adults in the United States, 2007–2014. *Gastroenterology* 2018;155: 469–478, DOI: 10.1053/j.gastro.2018.04.013
4. *Jie Ting, Leslie Wilson, Sarah Jane Schwarzenberg, et al.* Direct Costs of Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis in Children in the INSPPIRE Registry, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016 Mar; 62(3):443–9., DOI: 10.1097/MPG.0000000000001057.
5. *Chinenye R Dike, Bridget Zimmerman, Yuhua Zheng, Michael Wilschanski, Steven L Werlin et al.,* Clinical and Practice Variations in Pediatric Acute Recurrent or Chronic Pancreatitis: Report From The Inspire Study, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020 Feb. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002661
6. *Chaitanya Pant, Thomas J Sferra,* Emergency Department Visits and Hospitalizations in Children With Chronic Pancreatitis in the United States, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Nov;61(5):568–70, DOI: 10.1097/MPG.0000000000000890
7. *Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, Zimmerman B, Wilschanski M, Troendle D, et al.* Early-onset acute recurrent and chronic pancreatitis is associated with PRSS1 or CTRC gene mutations. *J Pediatr*. 2017;186:95–100, DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.063
8. *Uc A, Fishman DS* Pancreatic Disorders. *Pediatr Clin North Am*. 2017; 64(3):685–706. DOI: 10.1016/j.pcl.2017.01.010
9. *Abu-El-Haija M, Lowe ME* Pediatric Pancreatitis-Molecular Mechanisms and Management. *Gastroenterol Clin North Am*. 2018; 47(4):741–53, DOI: 10.1016/j.gtc.2018.07.003
10. *Schwarzenberg SJ, Bellin M, Husain SZ et al,* Pediatric chronic pancreatitis is associated with genetic risk factors and substantial disease burden. *J Pediatr*. 2015, 166: e1; DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.11.019
11. *John Pohl, Veronique Morinville, Sohail Z Husain, Aliye Uc,* Toxic-Metabolic Risk Factors Are Uncommon in Pediatric Chronic Pancreatitis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jun;62(6): e66–7, DOI: 10.1097/MPG.0000000000001156
12. *Oracz G, Kolodziejczyk E, Wejnarska K, et al.* Toxic-Metabolic Risk Factors in Pediatric Chronic Pancreatitis – Single Center Experience, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Jun;62(6): e66, DOI: 10.1097/MPG.0000000000001083
13. *Husain SZ, Morinville V, Pohl J, et al.* Toxic-Metabolic Risk Factors in Pediatric Pancreatitis: Recommendations for Diagnosis, Management and Future Research. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Apr; 62(4): 609–617., DOI: 10.1097/MPG.0000000000001035
14. *Ausilia Enea, Antonio Pizzol, Michele Pinon, Fabio Cisarò, Francesco Tandoi, Carlo Arduino, Pier Luigi Calvo,* Hereditary Pancreatitis in Paediatrics: The Causative Role of p.Leu104Pro Mutation of Cationic Trypsinogen Gene Also in Young Subjects, *Gut*, 2019 Apr;68(4):767–768, DOI: 10.1136/gutjnl-2018–316443
15. *Ooi CY, Durie PR* Cystic fibrosis from the gastroenterologist’s perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13(3):175–85, DOI: 10.1038/nrgastro.2015.226
16. *Hegy P, Wilschanski M, Muallem S, et al.* CFTR: A New Horizon in the Pathomechanism and Treatment of Pancreatitis. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 2016;170(37–66, DOI: 10.1007/112\_2015\_5002
17. *Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD, et al.* Risk factors associated with pediatric acute recurrent and chronic pancreatitis: Lessons from INSPPIRE. *JAMA Pediatr*, 2016; 170:562–9, DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.4955
18. *Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, Zimmerman B, Wilschanski M, Troendle D, et al.* Early-onset acute recurrent and chronic pancreatitis is associated with PRSS1 or CTRC gene mutations. *J Pediatr*. 2017;186:95–100, DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.03.063
19. *Liu QY, Abu-El-Haija M, Husain SZ, Barth B, Bellin M,* Risk Factors for Rapid Progression From Acute Recurrent to Chronic Pancreatitis in Children: Report From INSPPIRE, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Aug;69(2):206–211, DOI: 10.1097/MPG.0000000000002405
20. *Valentina Maria Sofia, Letizia Da Sacco, Cecilia Surace, et al.* Extensive Molecular Analysis Suggested

- the Strong Genetic Heterogeneity of Idiopathic Chronic Pancreatitis, *Mol Med*, 2016 Sep;22:300–309, DOI: 10.2119/molmed.2016.00010
21. Poddar U, Yachha SK, Mathias A, Choudhuri G. Genetic predisposition and its impact on natural history of idiopathic acute and acute recurrent pancreatitis in children. *Dig Liver Dis*. 2015;47:709–14, DOI: 10.1016/j.dld.2015.04.012
  22. Karolina Wejnarska, Elwira Kolodziejczyk, Katarzyna Wertheim-Tysarowska, et al. The Etiology and Clinical Course of Chronic Pancreatitis in Children With Early Onset of the Disease, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016 Dec;63(6):665–670, DOI: 10.1097/MPG.0000000000001414
  23. Joseph J Palermo, Tom K Lin, Lindsey Hornung, C Alexander Valencia, et al. Genophenotypic Analysis of Pediatric Patients With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis, *Pancreas*, 2016 Oct;45(9):1347–52, DOI: 10.1097/MPA.0000000000000655
  24. Théa Venet, Emmanuelle Masson, Cécile Talbotec, Kareen Billiemaz, Renaud Touraine, Claire Gay, Sylvie Destombe, David N Cooper, Hugues Patural, Jian-Min Chen, Claude Férec, Severe Infantile Isolated Exocrine Pancreatic Insufficiency Caused by the Complete Functional Loss of the SPINK1 Gene, *Hum Mutat*, 2017 Dec;38(12):1660–1665, DOI: 10.1002/humu.23343
  25. Celeste A Shelton, Robin E Grubs, Chandraprakash Umopathy, Dhiraj Yadav, David C Whitcomb, Impact of Hereditary Pancreatitis on Patients and Their Families, *J Genet Couns*, 2020 Feb 5, DOI: 10.1002/jgc4.1221
  26. Orac G., Kolodziejczyk E., Sobczynska-Tomaszewska A., et al. The clinical course of hereditary pancreatitis in children – A comprehensive analysis of 41 cases, *Pancreatol*. 2016 Jul-Aug;16(4):535–41, DOI: 10.1016/j.pan.2016.04.009
  27. Aura A J van Esch, Joost P H Drenth, John J Hermans, Specific Radiological Imaging Findings in Patients With Hereditary Pancreatitis During a Long Follow-up of Disease, *Pancreas*, 2017 Mar;46(3):372–379, DOI: 10.1097/MPA.0000000000000764
  28. Yu Y, Xu CD, Wang XQ, Yu Y, Xu X, Guo Y, Wang JQ, Xiao Y, Clinical features of chronic pancreatitis in children: a single-center retrospective study, *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2019 Jul 2;57(7):515–519, DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578–1310.2019.07.004
  29. Garipey CE, Heyman MB, Lowe ME, Pohl JF, Werlin SL, Wilschanski M, et al. Causal evaluation of acute recurrent and chronic pancreatitis in children: Consensus from the INSPPIRE group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2017;64:95–103, DOI: 10.1097/MPG.0000000000001446
  30. Taylor CJ, Chen K, Horvath K, Hughes D, Lowe ME, Mehta D, et al. ESPGHAN and NASPGHAN report on the assessment of exocrine pancreatic function and pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;61:144–53, DOI: 10.1097/MPG.0000000000000830
  31. Sandra Martínez-Barona, Carmen Ribes-Koninckx, Genetics in Idiopathic Pancreatitis and Acute Recurrent Pancreatitis, *Rev Esp Enferm Dig*, 2017 Jun;109(6):478–479, DOI: 10.17235/reed.2017.4632/2016
  32. Hao F, Guo H, Luo Q, et al. Disease progression of acute pancreatitis in pediatric patients. *J Surg Res*. 2016; 202:422–427, DOI: 10.1016/j.jss.2016.01.016
  33. Ujjal Poddar, Surender K Yachha, Vibhor Borkar, Anshu Srivastava, Is Acute Recurrent Pancreatitis in Children a Precursor of Chronic Pancreatitis? A Long-Term Follow-Up Study of 93 Cases, *Dig Liver Dis*, 2017 Jul;49(7):796–801, DOI: 10.1016/j.dld.2017.02.019
  34. Katherine F Sweeny, Tom K Lin, Jaimie D Nathan, Lee A Denson, Sohail Z Husain, Lindsey Hornung, Tyler Thompson, Maisam Abu-El-Haija, Rapid Progression of Acute Pancreatitis to Acute Recurrent Pancreatitis in Children *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019 Jan;68(1):104–109, DOI: 10.1097/MPG.0000000000002145
  35. Patel MG, Baker K, Padhye Phatak U, Alper A, Pashankar DS, Calcific Pancreatitis in Children, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016 Mar;62(3):e28–9, DOI: 10.1097/MPG.0000000000000470
  36. Ujjal Poddar, Surender Kumar Yachha, Vibhor Borkar, Anshu Srivastava, Vivek A Saraswat, Clinical Profile and Treatment Outcome of Chronic Pancreatitis in Children: A Long-Term Follow-Up Study of 156 Cases, *Scand J Gastroenterol*, Jun-Jul 2017;52 (6–7):773–778, DOI: 10.1080/00365521.2017.1295465
  37. Jae-Yeon Hwang, Hye-Kyung Yoon, Kyung Mo Kim, Characteristics of Pediatric Pancreatitis on Magnetic Resonance Cholangiopancreatography, *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2015 Jun; 18(2): 73–84; DOI: 10.5223/pghn.2015.18.2.73
  38. Brendan M. McCleary, Andrew T. Trout, Lin Fei, Qin Sun, Suraj D. Serai, Jonathan R. Dillman, Maisam Abu-El-Haija, Healthy pancreatic parenchymal volume and its relationship to exocrine function, *Pediatric Radiology*, 2020 Feb, p.684–688; DOI: 10.1007/s00247–019–04605-z
  39. Andrew T Trout, Kamal Preet-Singh, Christopher G Anton, et al. Normal Pancreatic Parenchymal Thickness by CT in Healthy Children, *Pediatr Radiol*. 2018 Oct;48(11):1600–1605, DOI: 10.1007/s00247–018–4190–0
  40. Liu QY, Gugig R, Troendle DM, Bitton S, Patel N, Vitale DS, Abu-El-Haija M, Husain SZ, Morinville VD, The Roles of EUS and ERCP in the Evaluation and Treatment of Chronic Pancreatitis in Children: A Position Paper from the NASPGHAN Pancreas Committee, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Feb; DOI: 10.1097/MPG.0000000000002664
  41. Matthew J Giefer, Richard A Kozarek, Technical Outcomes and Complications of Pediatric ERCP, *Surg Endosc*, 2015 Dec;29(12):3543–50, DOI: 10.1007/s00464–015–4105–1
  42. Ford K, Paul A, Harrison P, Davenport M, Surgical Success in Chronic Pancreatitis: Sequential Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Surgical Longitudinal Pancreatojejunostomy (Puestow Procedure), *Eur J Pediatr Surg*. 2016 Jun; 26(3):232–9; DOI: 10.1055/s-0035–1551565
  43. Kolodziejczyk E, Jurkiewicz E, Pertkiewicz J, et al. MRCP Versus ERCP in the Evaluation of Chronic Pancreatitis in Children: Which Is the Better Choice? *Pancreas*. 2016 Sep;45(8):1115–9; DOI: 10.1097/MPA.0000000000000644
  44. Usatin D, Fernandes M, Allen IE, Perito ER, Ostroff J, Heyman MB. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pediatric patients; a systematic literature review and meta-analysis. *J Pediatr* 2016;179, 160–5.e3, DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.08.046
  45. Cho JM, Jeong IS, Kim HJ, Oh SH, Kim KM. Early adverse events and long-term outcomes of endoscopic sphincterotomy in a pediatric population: a single-center experience. *Endoscopy* 2017;49:438–46, DOI: 10.1055/s-0043–103956
  46. Thomson M, Tringali A, Dumonceau JM, Tavares M, Tabbers MM, Furlano R, et al. Paediatric gastrointestinal endoscopy: European society for paediatric gastroenterology hepatology and nutrition and European Society of Gastrointestinal Endoscopy guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2017;64:133–53, DOI: 10.1097/MPG.0000000000001408

47. *Amol Sonyabapu Dahale, Amarender Singh Puri, Sanjeev Sachdeva, Siddharth Srivastava, Ajay Kumar*, Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography in Children: A Single-center Experience From Northern India, *Indian Pediatr*, 2019 Mar 15;56(3):196–198.
48. *Phil A Hart, Mark Topazian, Massimo Raimondo, et al.* Endoscopic Pancreas Fluid Collection: Methods and Relevance for Clinical Care and Translational Science, *Am J Gastroenterol*, 2016 Sep;111(9):1258–66, DOI: 10.1038/ajg.2016.297
49. *D Kohoutova, A Tringali, G Papparella, V Perri, I Boškoski, J Hamanaka, G Costamagna*, Endoscopic Treatment of Chronic Pancreatitis in Pediatric Population: Long-term Efficacy and Safety, *United European Gastroenterol J* 2019 Mar;7(2):270–277, DOI: 10.1177/2050640618817699
50. *Zafar Fayyaz, Huma Arshad Cheema, Hassan Suleman, Muhammad Almas Hashmi, Arit Parkash, Nadia Waheed*, clinical presentation, aetiology and complications of pancreatitis in children, *J Ayub Med Coll Abbottabad*, Jul-Sep 2015;27(3):628–32.
51. *Ting Xie, Lu Hao, Yu Liu, Di Zhang, Ya-Wei Bi, et al.* Risk factor for diabetes mellitus in pediatric chronic pancreatitis patients, *Medicine (Baltimore)*. 2019 Nov; 98(48): e17984, DOI: 10.1097/MD.00000000000017984
52. *Bellin MD, Lowe M, Zimmerman MB, Wilschanski M, Werlin S et al.*, Diabetes Mellitus in Children with Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Data From the International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE Cohort, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2019 Nov;69(5):599–606, DOI: 10.1097/MPG.0000000000002482
53. *Sarah J Schwarzenberg, Aliye Uc, Bridget Zimmerman, Michael Wilschanski, C Mel Wilcox*, Chronic Pancreatitis: Pediatric and Adult Cohorts Show Similarities in Disease Progress Despite Different Risk Factors, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019 Apr;68(4):566–573, DOI: 10.1097/MPG.0000000000002279
54. *Uc A, Perito ER, Pohl JF, et al.* International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE Cohort Study: design and rationale for INSPPIRE2 from the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer. *Pancreas* 2018; 47:1222–1228, DOI: 10.1097/MPA.0000000000001172
55. *Cazacu IM, Farkas N, Garami A, et al.* Pancreatitis-associated genes and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Pancreas*. 2018; 47:1078–1086, DOI: 10.1097/MPA.0000000000001145
56. *Lu Hao, Teng Wang, Lin He, Ya-Wei Bi, Di Zhang et al.*, Risk Factor for Steatorrhea in Pediatric Chronic Pancreatitis Patients, *BMC Gastroenterol*, 2018 Dec 5;18(1):182, DOI: 10.1186/s12876-018-0902-z
57. *Smith RC, Smith SF, Wilson J, Pearce C, Wray N, Vo R, Chen J, Ooi CY, Oliver M, Katz T, et al.* Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol*. 2016;16:164–180, DOI: 10.1016/j.pan.2015.12.006
58. *Karolina Wejnarska, Elwira Kołodziejczyk, Józef Ryżko, Grzegorz Oracz*, Comparison of 72-hour Fecal Fat Quantification and the 13C-mixed Triglyceride Breath Test in Assessing Pancreatic Exocrine Sufficiency in Children With Chronic Pancreatitis, *Dev Period Med*, 2016;20(3):222–227.
59. *Párniczky A, Abu-El-Haija M, Husain S, Lowe M, Oracz G, Sahin-Tóth M, et al.* EPC/HPSG evidence-based guidelines for the management of pediatric pancreatitis. *Pancreatol*. 2018;18:146–60, DOI: 10.1016/j.pan.2018.01.001
60. *Jefferson N Brownell, Joan I Schall, Virginia A Stallings*, Pancreatic Function in Chronic Pancreatitis: A Cohort Study Comparing 3 Methods of Detecting Fat Malabsorption and the Impact of Short-term Pancreatic Enzyme Replacement Therapy, *Pancreas*, 2019 Sep;48(8):1068–1078, DOI: 10.1097/MPA.0000000000001381
61. *Vepakomma D*, Pediatric Pancreatitis: Outcomes and Current Understanding. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2020 Jan-Feb; 25(1): 22–27, DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS\_223\_18
62. *Tewodross Getu Wolde, Baobao Cai, Guo Feng, Junli Wu, Wentao Gao, Jishu Wei, Yi Miao*, Parenchyma Preserving Surgery for Idiopathic Chronic Calcific Pancreatitis in Children: A Report of Three Cases, *J Pancreat Cancer*, 2019 Oct 3;5(1):51–57, DOI: 10.1089/pancan.2019.0008
63. *Adil A Shah, Mikael Petrosyan, Timothy D Kane*, Lateral Pancreaticojejunostomy for Chronic Pancreatitis and Pancreatic Ductal Dilation in Children, *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2018 Nov;28(11):1397–1402, DOI: 10.1089/lap.2018.0136
64. *Hodgman E, Megison S, Murphy JT*. Puestow procedure for the management of pediatric chronic pancreatitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2019;29:153–158, DOI: 10.1055/s-0037-1608938
65. *Kathryn Ford, Anu Paul, Phillip Harrison, Mark Davenport*, Surgical Success in Chronic Pancreatitis: Sequential Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography and Surgical Longitudinal Pancreaticojejunostomy (Puestow Procedure), *Eur J Pediatr Surg*, 2016 Jun;26(3):232–9, DOI: 10.1055/s-0035-1551565
66. *Deie K, Uchida H, Kawashima H, Tanaka Y, Fujiogi M, Amano H, et al.* Laparoscopic side-to-side pancreatico-jejunostomy for chronic pancreatitis in children. *J Minim Access Surg*. 2016;12:370–2, DOI: 10.4103/0972-9941.182655
67. *Apurva Arora, Prakash Agarwal, Rajkishore Bagdi, Madhu Ramasundaram, M L Sankar Narayanan*, Laparoscopic Puestow Procedure for Chronic Pancreatitis in Children, *J Indian Assoc Pediatr Surg*, Jan-Feb 2020;25(1):55–57, DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS\_235\_18
68. *Sukanta Ray, Sumit Sanyal, Supriyo Ghatak, Sujana Khamrui, Jayanta Biswas, Suman Saha, Tuhin Subhra Mandal, Gautam Chattopadhyay*, Frey Procedure for Chronic Pancreatitis in Children: A Single Center Experience, *J Pediatr Surg*, 2015 Nov;50(11):1850–3, DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2015.07.012
69. *Shao-Jun Li, Chun-Lu Tan, Bo-le Tian*, Risk Factors for Pain After Frey's Procedure in Chronic Pancreatitis, *Medicine (Baltimore)*, 2017 Sep;96(36): e7675, DOI: 10.1097/MD.00000000000007675
70. *Maisam Abu-El-Haija, Takayuki Anazawa, Gregory J Beilman, Marc G Besselink, Marco Del Chiaro et al.*, The Role of Total Pancreatectomy With Islet Autotransplantation in the Treatment of Chronic Pancreatitis: A Report From the International Consensus Guidelines in Chronic Pancreatitis, *Pancreatol*, 2020 Apr 14; S1424–3903(20)30134–4, DOI: 10.1016/j.pan.2020.04.005
71. *Melena D Bellin, Tae Kim, Joshua J Wilhelm, Sarah Jane Schwarzenberg, Srinath Chinnakotla*, Regulatory Considerations of Delayed Autologous Islet Infusion in a 4-year-old Child Undergoing Total Pancreatectomy for Chronic Pancreatitis, *Am J Transplant*, 2020 Jan;20(1):306–310, DOI: 10.1111/ajt.15570
72. *Megan Berger, Melena D Bellin, Varvara Kirchner, Sarah Jane Schwarzenberg, Srinath Chinnakotla*, Laparoscopic-assisted Versus Open Total Pancreatectomy and Islet

- Autotransplantation: A Case-Matched Study of Pediatric Patients, *J Pediatr Surg*, 2020 Mar;55(3):558–563, DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.10.007
73. Meera Kotagal, Joyce Slusher, Syed Ahmad, Lori A Aronson, John Brunner et al., In-hospital and 90-day Outcomes After Total Pancreatectomy With Islet Autotransplantation for Pediatric Chronic and Acute Recurrent Pancreatitis, *Am J Transplant* 2019 Apr;19(4):1187–1194, DOI: 10.1111/ajt.15150
  74. Khalid Khan, Chirag S Desai, Islet Transplantation in Children, *Curr Gastroenterol Rep*, 2019 Apr 25;21(6):26, DOI: 10.1007/s11894–019–0693–6
  75. Megan G Berger, Kaustav Majumder, James S Hodges, Melena D Bellin, Sarah Jane Schwarzenberg et al., Microbial Contamination of Transplant Solutions During Pancreatic Islet Autotransplants Is Not Associated With Clinical Infection in a Pediatric Population, *Pancreatology*, Jul-Aug 2016;16(4):555–62, DOI: 10.1016/j.pan.2016.03.019
  76. Melena D Bellin, Maisam Abu-El-Haija, Katherine Morgan, David Adams, Gregory J Beilman, A Multicenter Study of Total Pancreatectomy With Islet Autotransplantation (TPIAT): POST (Prospective Observational Study of TPIAT), *Pancreatology*, 2018 Apr;18(3):286–290, DOI: 10.1016/j.pan.2018.02.001
  77. Bellin MD, Forlenza GP, Majumder K, Berger M, Freeman ML, Beilman GJ, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation resolves pain in young children with severe chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(3):440–5, DOI: 10.1097/MPG.0000000000001314
  78. Maria G Sacco Casamassima, Seth D Goldstein, Jingyan Yang, Colin D Gause, Fizan Abdullah, Avner Meoded, Martin A Makary, Paul M Colombani, The Impact of Surgical Strategies on Outcomes for Pediatric Chronic Pancreatitis, *Pediatr Surg Int*, 2017 Jan;33(1):75–83, DOI: 10.1007/s00383–016–3999–6
  79. Dan Wang, Ya-Wei Bi, Jun-Tao Ji, Lei Xin, Jun Pan, et al. Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy Is Safe and Effective for Pediatric Patients With Chronic Pancreatitis, *Endoscopy*, 2017 May;49(5):447–455, DOI: 10.1055/s-0043–104527
  80. Groenewald C, Law E, Fisher E, et al. Associations between chronic pain and prescription opioid misuse in adulthood. *J Pain* 2019;20:28–37.
  81. Groenewald CB, Rabbitts J, Gebert T, et al. Trends in opioid prescriptions among children and adolescents in the U.S.: a nationally representative study 1996–2012. *Pain*. 2016;157:1021–7, DOI: 10.1016/j.jpain.2018.07.007
  82. Asbjørn M. Drewes, Stefan A. W. Bouwense, Claudia M. Campbell, Güralp O. Ceyhan, Myriam Delhaye, Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis, *Pancreatology*, October 2017, Pages 720–731, DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006
  83. Manchikanti L., Kaye A., Knezevic N., et al. Responsible, safe, and effective prescriptions of opioids for chronic non-cancer pain: American Society of Interventional Pain Physicians (ASIPP) guidelines. *Pain Physician*. 2017;20: S3–92
  84. Drewes A., Bousense S., Campbell C., et al. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatology*. 2017;17:720–31, DOI: 10.1016/j.pan.2017.07.006
  85. Wang D. Opioid medications in the management of chronic abdominal pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2017;21:40, DOI: 10.1007/s11916–017–0640-x
  86. Sun X, Hu L, Xia T, et al. Clinical features and endoscopic treatment of Chinese patients with hereditary pancreatitis. *Pancreas*. 2015;44:59–63, DOI: 10.1097/MPA.0000000000000198
  87. Bellin M, Forlenza G, Majumder K, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation resolved pain in young children with severe chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64:440–5, DOI: 10.1097/MPG.0000000000001314
  88. Emily R Perito, Tonya M Palermo, John F Pohl, Maria Mascarenhas, Maisam Abu-El-Haija et al., Factors Associated With Frequent Opioid Use in Children With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis, *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2020 Jan;70(1):106–114, DOI: 10.1097/MPG.0000000000002502
  89. Tonya M Palermo, Caitlin Murray, Homer Aalfs, Maisam Abu-El-Haija, Bradley Barth et al., Web-based Cognitive-Behavioral Intervention for Pain in Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Protocol of a Multicenter Randomized Controlled Trial From the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes and Pancreatic Cancer (CPDPC), *Contemp Clin Trials*, 2020 Jan;88:105898, DOI: 10.1016/j.cct.2019.105898
  90. Aliye Uc, Emily R Perito, John F Pohl, Uzma Shah, Maisam Abu-El-Haija, Bradley Barth et al., International Study Group of Pediatric Pancreatitis: In Search for a CuRE Cohort Study: Design and Rationale for INSPPIRE2 From the Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer, *Pancreas*. Nov/Dec 2018;47(10):1222–1228, DOI: 10.1097/MPA.0000000000001172
  91. Andrea Párniczky, Dóra Mosztbacher, Fanni Zsoldos, Anna Tóth, Natália Lásztity, Péter Hegyi, Hungarian Pancreatic Study Group and the International Association of Pancreatology, Analysis of Pediatric Pancreatitis (APPLE Trial): Pre-Study Protocol of a Multinational Prospective Clinical Trial, *Digestion*. 2016;93(2):105–10, DOI: 10.1159/000441353